

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

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]

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 lutego 2026 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Toczeń rumieniowaty układowy (ICD-10: M32) z nefropatią toczniową (ICD-10: N08.5, N16.4)	20
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	21
2.3 Obraz kliniczny.....	22
2.4 Rozpoznanie	23
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	28
2.6 Epidemiologia	29
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	32
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	36
2.9 Leczenie.....	36
2.9.1 Wytyczne kliniczne	39
2.9.2 Finansowanie leczenia.....	50
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	54
3 Opis ocenianej interwencji – Gazyvaro (obinutuzumab).....	56
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego	57
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	67
4 Wybór populacji docelowej.....	69
5 Liczebność populacji docelowej	70
6 Rekomendacji agencji HTA	74
6.1 Rekomendacje AOTMiT	74
6.2 Rekomendacje zagraniczne	74
7 Dobór komparatorów.....	77
8 Wybór punktów końcowych.....	81
9 Zakres analiz.....	85
9.1 Analiza kliniczna.....	85
9.2 Analiza ekonomiczna	87

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	88
10	Załączniki.....	90
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 90	
10.2	Opis komparatora – Lupkynis (woklosporyna)	91
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	97
10.3	Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia TZN i/lub TRU	98
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	142
10.5	Wnioskowany program lekowy	148
	Wkład autorów w opracowanie raportu	153
	Spis Tabel	154
	Spis Wykresów	156
	Piśmiennictwo	157

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

Wykaz skrótów

ACLE	Ostra skórna postać toczenia rumieniowatego (z ang. <i>Acute Cutaneous Lupus Erythematosus</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Przeciwciała przeciwlękowe (z ang. <i>Anti-Drug Antibody</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ANA	Przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
ANI	Anifrolumab
anty-C1q	Przeciwciała przeciwko składowej dopełniacza C1q
anty-dsDNA	Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu
anty-ku	Przeciwciała dla antygenu Ku
anty-PCNA	Przeciwciała przeciwko cyklinie PCNA (z ang. <i>proliferating-cell nuclear antygen</i>)
anty-ribP	Przeciwciała przeciwko rybosomom (z ang. <i>anti-ribosomal proteins</i>)
anty-RNP	Przeciwciała przeciwko U1-rybonukleoproteinie (z ang. <i>anti-ribonucleoprotein</i>)
anty-Ro	Przeciwciała antycytoplazmatycznej rybonukleiny (z ang. <i>anti-Sjögren's-syndrome-related antigen P A autoantibodies, anti-Ro</i>); inaczej anty-SSA
anty-Sm	Przeciwciała Smith'a
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APLA	Przeciwciała antyfosfolipidowe (z ang. <i>Antiphospholipid Antibodies</i>)
APS	Zespół antyfosfolipidowy (z ang. <i>Antiphospholipid Syndrome</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
AZA	Azatiopryna
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BEL	Belimumab
BILAG	<i>the British Isles Lupus Assessment Group</i>
BSA	Powierzchnia zajętej skóry (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
BSR	<i>British Society for Rheumatology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNI	Inhibitory kalcyneuryny (z ang. <i>Calcineurin inhibitors</i>)

CQ	Chlorochina
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CRR	Całkowita odpowiedź nerkowa (z ang. <i>Complete Renal Response</i>)
CYC	Cyklofosfamid
DLE	Przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego, tocień krążkowy (z ang. <i>Discoid Cutaneous Lupus Erythematosus</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>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FGS	Ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków (z ang. <i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>)
GFR	Przesączanie kłębuszkowe (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GLOSEN	<i>Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCQ	Hydroksychlorochina
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>)
ICUR	wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobulina
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>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
L-CYC	Cyklofosfamid w małych dawkach
TZN	Nefropatia toczniowa (z ang. <i>Lupus Nephritis</i>)
LupusQoL	<i>Lupus Quality of Life</i>

MMF	Mykofenolan mofetylu (z ang. <i>Mycophenolate Mofetil</i>)
MPAA	Kwas mykofenolowy (z ang. <i>Mycophenolic Acid</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. <i>Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs</i>)
NPSLE	Toczeń neuropsychiatryczny (z ang. <i>Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
ORR	Ogólna odpowiedź nerkowa (z ang. <i>Overall Renal Response</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PChN	Przewlekła choroba nerek (z ang. <i>Chronic Kidney Disease</i> ; CKD)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PRR	Częściowa odpowiedź nerkowa (z ang. <i>Partial Renal Response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	Długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RPS	<i>Renal Pathology Society</i>
RSS	Schematy podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Schemes</i>)
RTX	Rytuksymab
SCLE	Podostra postać tocznia rumieniowatego (z ang. <i>Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus</i>)
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
TRU	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>)
TAC	Takrolimus
TMA	Mikroangiopatia zakrzepowa (z ang. <i>Thrombotic Microangiopathy</i>)

UPCR	Stosunek białka w moczu do kreatyniny (z ang. <i>Urinary Protein-to-Creatinine Ratio</i>)
UVB	Promieniowanie ultrafioletowe typu B (z ang. <i>Ultraviolet B</i>)
VCS	Woklosporyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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.

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU; ang. *systemic lupus erythematosus*) jest chorobą autoimmunologiczną, która powstaje na skutek złożonych nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu odpornościowego, prowadzącą do przewlekłego stanu zapalnego obejmującego różne tkanki i narządy. Mimo licznych badań prowadzonych w ostatnich latach, przyczyna choroby wciąż nie została jednoznacznie określona. Za istotne w jej rozwoju uznaje się czynniki genetyczne, hormonalne (wśród chorych na TRU obserwuje się znaczną przewagę kobiet w wieku prokreacyjnym, co wskazuje na związek choroby z hormonami płciowymi), środowiskowe i złożone zaburzenia immunologiczne.

Toczeniowe zapalenie nerek/nefropatia toczniowa (TZN, *lupus nephritis*) to schorzenie nerek będące powikłaniem TRU. TZN jest najczęstszą manifestacją TRU, zagrażającą funkcjonowaniu narządów, stanowiącą istotną przyczynę

zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów z TRU. Czynnikiem ryzyka rozwoju TZN u chorych z TRU są młodszy wiek, płeć męska oraz pochodzenie inne niż europejskie. Najczęstszymi cechami klinicznymi występującymi w TZN są: białkomocz (u wszystkich chorych), nieprawidłowy osad moczu wynikający z obecności krwinkomoczu mikroskopowego oraz wałeczków erytrocytarnych, uszkodzenie nerek oraz nadciśnienie tętnicze. W przypadku pacjentów z już rozwiniętym zespołem nerczycowym ryzyko powikłań wynikających z TZN jest wyższe i wiąże się z występowaniem hipercholesterolemii oraz zakrzepicy żył nerkowych. Nadciśnienie tętnicze częściej występuje u osób z cięższymi postaciami TZN. W momencie gdy pojawiają się objawy kliniczne TZN, nerki są już objęte umiarkowanym lub ciężkim stanem zapalnym, a u większości chorych występuje rozległe uszkodzenie nerek. Szacuje się, że u 7-50% pacjentów z TRU rozpoznaje się toczniowe zapalenie nerek już w momencie diagnozy choroby, a u pozostałej znacznej części chorych TZN pojawia się miarę postępu TRU — u około 30% w ciągu pierwszego roku, u około 40% w przeciągu 5 lat, a u 40–48% w ciągu 15 lat. Biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek zachorowania, osoby z toczniowym zapaleniem nerek przez długie lata doświadczają powikłań związanych z chorobą oraz pogorszenia jakości życia z powodu ogromnego obciążenia, jakie niesie ze sobą ta choroba.

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi TRU opracowanymi w 2019 r. przez *American College of Rheumatology* (ACR) i *European League Against Rheumatism* (EULAR) rozpoznanie TRU ustala się na podstawie typowych objawów klinicznych oraz wyników badań pomocniczych. Kryterium klinicznym rozpoznania TZN jest obecność cech uszkodzenia nerek u pacjenta z rozpoznaniem TRU po wykluczeniu innych przyczyn nefropatii. Zazwyczaj to nieprawidłowości w badaniu

moczu, z objawami klinicznymi lub bez – takimi jak obrzęki kończyn dolnych czy nadciśnienie tętnicze – skłaniają do wykonania biopsji nerki, która potwierdza rozpoznanie TZN. Stopień zaawansowania TZN określa się na podstawie biopsji nerki, która umożliwia klasyfikację wycinków zgodnie z kryteriami opracowanymi w 2003 r. przez *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS). W niektórych przypadkach biopsja może wykazać mieszane wyniki histologiczne, uzasadniające połączenie klasyfikacji, np. mieszane klasy III i V lub IV i V. Aktywną TZN definiuje się jako obecność zmian proliferacyjnych (klasa III lub IV według klasyfikacji ISN/RPS).

Praktyka kliniczna i niezaspokojone potrzeby pacjentów

Głównym celem leczenia TZN jest zachowanie funkcji nerek oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności związanej z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością nerek, przy jednoczesnym minimalizowaniu toksyczności związanej ze stosowanymi lekami. Według KDIGO za pełną (całkowitą) odpowiedź na leczenie uznaje się zmniejszenie białkomoczu (iloraz białka i kreatyniny z dobowej zbiórki moczu) do $<0,5$ g/g (50 mg/mmol) przy stabilizacji lub poprawie eGFR (± 10 -15% wartości wyjściowej) w ciągu 6-12 miesięcy (ale może potrwać to dłużej), a za odpowiedź częściową – o $\geq 50\%$ i do <3 g/g (300 mg/mmol) w ciągu 6-12 miesięcy przy analogicznej wartości eGFR. Wykazano, że osiągnięcie pełnej odpowiedzi klinicznej na leczenie jest kluczowe dla zachowania długoterminowego zdrowia nerek. W jednym z badań wykazano, że pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję kliniczną, mieli 92% przeżywalności po 10 latach, w porównaniu do 43% u pacjentów z częściową

odpowiedzią i 13% u pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie.

Przez kilka dekad standardowa terapia (SoC, z ang. *standard of care*) dla pacjentów z TZN ograniczała się do stosowania kortykosteroidów w połączeniu z cyklofosfamidem (CYC), a następnie z CYC lub mykofenolanem mofetylu (MMF). Tradycyjnie aktywna TZN była początkowo w tzw. fazie indukcji, trwającej 3-6 miesięcy leczona była dużymi dawkami leków immunosupresyjnych – hydroksychlorochiną, dużymi dawkami kortykosteroidów, CYC lub MMF, w celu wywołania remisji choroby, a następnie – w tzw. fazie podtrzymującej – małymi dawkami kortykosteroidów w połączeniu z MMF lub azatiopryną (AZA), celem zapobiegnięcia zaostrzeniom choroby.

Pomimo postępu w zrozumieniu patogenezы choroby i wprowadzenia nowych terapii, nefropatia toczniowa wciąż pozostaje istotną przyczyną powikłań i śmiertelności u pacjentów z TRU. Odsetek pacjentów osiągających pełną remisję nerkową wzrósł z 48,5% w latach 70. XX wieku do 58,5% w połowie lat 2010, wciąż jednak tylko niewielka część chorych osiąga pełną odpowiedź nerkową w ciągu pierwszych 1-2 lat leczenia, a ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 10 lat utrzymuje się na wysokim poziomie, 5-30% pacjentów. U części chorych odpowiedź na leczenie może być niepełna lub pojawiać się z dużym opóźnieniem, co sprawia, że pacjenci są dłużej narażeni na negatywne skutki aktywnego zapalenia, w tym uszkodzenie nefronów. Z kolei glikokortykosteroidy, mimo ich centralnej roli w terapii TZN, zwiększają ryzyko powikłań takich jak choroby sercowo-naczyniowe, osteoporoza, zaćma czy ciężkie zakażenia. Podobnie, terapie oparte na inhibitorach kalcyneuryny (CNI), takich jak takrolimus czy cyklosporyna, choć skuteczne, są związane z istotnymi działaniami

niepożądanymi, w tym nadciśnieniem, zaburzeniami funkcji nerek i problemami metabolicznymi. Ich stosowanie utrudnia również konieczność regularnego monitorowania poziomu leku ze względu na wąskie okno terapeutyczne.

Obecnie obserwuje się zmianę podejścia terapeutycznego, które ewoluuje w kierunku terapii skojarzonej, rozpoczynanej wcześniej i kontynuowanej przez dłuższy czas.

Istotną niezaspokojoną potrzebą chorych jest udostępnienie nowych opcji leczenia, które skutecznie zmniejszy ryzyko powikłań i poprawią stan zdrowia osób dotkniętych tą chorobą. Odsetek pełnych odpowiedzi na leczenie pozostaje niski a toksyczność leków – wysoka, co jest szczególnie istotne u młodych kobiet, szczególnie narażonych na zachorowanie. Zauważalna jest również konieczność ograniczenia stosowania kortykosteroidów, która pozostaje ważnym wyzwaniem zarówno w początkowej, jak i późniejszej fazie leczenia.

Oceniana interwencja

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 antygenu przezbłonowego CD20 – białkiem występującym na określonych typach limfocytów B. W toczniowym zapaleniu nerek chorobotwórcze limfocyty B powodują utrzymujący się stan zapalny, który prowadzi do uszkodzenia nerek. Obinutuzumab oddziałuje z tymi chorobotwórczymi komórkami B – jedną z podstawowych przyczyn toczniowego zapalenia nerek – aby lepiej kontrolować przebieg choroby, chronić nerki przed dalszym uszkodzeniem oraz potencjalnie zapobiec lub

opóźnić rozwój schyłkowej niewydolności nerek.

Gazyvaro jest jedynym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, które w randomizowanym badaniu fazy III wykazało korzyści w zakresie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. W badaniu fazy III REGENCY wykazano, że niemal połowa pacjentów otrzymujących Gazyvaro w skojarzeniu z terapią standardową osiągnęła CRR, co stanowiło statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę w porównaniu z leczeniem standardowym. Spójne korzyści w zakresie CRR wykazano również we wszystkich analizowanych grupach pacjentów, co podkreśla potencjał terapeutyczny tego leczenia w szerokiej populacji pacjentów z dużymi niezaspokojonymi potrzebami klinicznymi. Profil bezpieczeństwa leku był zgodny z dobrze scharakteryzowanym profilem obserwowanym w jego wskazaniach hematologiczno-onkologicznych.

16.10.2025 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA zatwierdził rozszerzenie wskazań rejestracyjnych dla leku Gazyvaro o toczniowe zapalenie nerek. Produkt leczniczy Gazyvaro, podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.

Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Gazyvaro (obinutuzumab) podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V (*CHMP Gazyvaro 2025, ChPL Gazyvaro 2025*).

W ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych z toczniowym zapaleniem nerek (LN, *lupus nephritis*) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)” planuje się udostępnienie terapii obinutuzumabem u osób spełniających następujące kryteria:

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 postępującego spadku eGFR lub narastania UPCR, oraz jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane lub nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania;

2) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;

3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;

4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR/KDIGO/PTR.

Dobór komparatorów

Przedkładane analizy dotyczą obinutuzumabu 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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (ACR 2024, EULAR 2025, KDIGO 2024) u chorych z czynnym TZN klasy III, IV, V, III+V lub IV+V zaleca się stosowanie w ramach leczenia indukującego schematów immunosupresyjnych obejmujących GKS w skojarzeniu z MMF, L-CYC. Rekomenduje się również schematy bardziej złożone, gdzie do GKS i MMF dodawany jest CNI (najczęściej VCS lub rzadziej TAC) lub do GKS i MMF/L-CYC dodawany jest belimumab.

Powyższe wskazuje, że rozpatrywana interwencja będzie stosowana w podobnym momencie terapii co inne schematy potrójne, tj. z CNI (woklosporyna) dodana do GKS i MMF lub belimumab dodany do GKS i MMF/L-CYC. Spośród nich, w warunkach polskich finansowaniem objęte są GKS, CYC, MMF oraz woklosporyna (CNI) [w ramach refundacji aptecznej]. Leki biologiczne – anifrolumab, belimumab i rytuksymab nie są dostępne dla polskich chorych na TZN.

Anifrolumab i rytuksymab są obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie

chorych z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, TRU) (ICD-10: M32)” wyłącznie dla chorych na TRU. Co prawda zapisy programu nie wykluczają wprost możliwości leczenia tymi lekami chorych z TRU ze współistniejącym TZN, jednak w przypadku obu tych leków wskazania rejestracyjne nie obejmują leczenia TZN. **Anifrolumab** nie jest ujmowany w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia TZN (ACR 2025 i EULAR 2025), co wynika z słabej jakości dowód klinicznych na jego skuteczność w tym wskazaniu. Zastosowanie anifrolumabu było oceniane w badaniu II fazy *TULIP-LN* (z badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, wykluczano chorych z TZN), którego wyniki wskazywały, że anifrolumab dodany do leczenia GKS i MMF może stanowić pewną alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z aktywnym LN. Należy jednak podkreślić, że to intensywny schemat dawkowania anifrolumabu (900 mg $\times$ 3, następnie 300 mg) był liczbowo lepszy od placebo w odniesieniu do kilku klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym bardziej rygorystycznych definicji całkowitej odpowiedzi nerkowej. Natomiast pierwszorzędowy punkt końcowy (względna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej w 24-godzinnym stosunku białka do kreatyniny w moczu [UPCR] w 52. Tygodniu) nie został osiągnięty w połączonych grupach leczonych anifrolumabem w porównaniu z placebo (*Jayne 2022*). Potencjalne korzyści z zastosowania anifrolumabu odnotowywano by więc wyłącznie dla chorych leczonych w intensywnym schemacie dawkowania tego leku, podczas gdy zgodnie z ChPL i aktualnie obowiązującym programem lekowym dla anifrolumabu nie dopuszcza się takiej intensyfikacji leczenia. W związku z powyższym należy założyć, że anifrolumab nie jest obecnie stosowany w ramach programu lekowego w leczeniu TZN.

W wytycznych klinicznych EULAR 2025 wymienia się **rytuksymab** jako lek do zastosowania u

chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenia, jednak w uzasadnieniu wskazano wyraźnie, że rekomendacja ta jest wynikiem obserwacji z praktyki klinicznej (*Weidenbusch 2013*), a w badaniach RCT np. w próbie *LUNAR* nie odnotowano korzyści z takiego leczenia (w 52. tygodniu wskaźniki odpowiedzi nerek nie różniły się statystycznie między grupami rytuksymabu vs. placebo). Jednocześnie wytyczne wskazują, że w niektórych przypadkach leczenia rytuksymabem deplecja limfocytów B jest niepełna i nieprzewidywalna, co wpływa na odpowiedź na leczenie. Podobnie wytyczne ACR 2025 pozycjonują rytuksymab jako lek możliwy do zastosowania u chorych na oporne na leczenie TZN tj. np. w przypadkach oporności na dwie terapie standardowe, przy czym rekomendacja oparta jest na wyniku metaanalizy badań (i RTC, obserwacyjnych i serii przypadków o dużej heterogeniczności populacji), znacznie różniących się od siebie dawkowaniem leku (*Alshaiki 2018*) i opisie przypadku (*Arora 2022*). Należy więc stwierdzić, że w przypadku rytuksymabu jego potencjalne zastosowanie będzie rozważane jedynie u bardzo wyselekcjonowanej, mocno przeleczonej grupy chorych, gdyż wnioskowanie o słuszności takiego postępowania jest oparte na dowodach niskiej jakości a próby RCT nie potwierdzają jego skuteczności. W związku z powyższym można przyjąć, że zgodnie z zapisami programu lekowego rytuksymab (podobnie jak anifrolumab) będzie stosowany u chorych na TRU, ale nie będzie dedykowany pacjentom z TZN.

Z kolei **belimumab** nie jest objęty refundacją w ramach programu lekowego B.150, a zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ refundację w ramach RDTL w latach 2022-2025 otrzymał tylko jeden chory z TZN, więc nie należy rozpatrywać go jako powszechnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu (NFZ-DGL.0143.57.2025). W przypadku wniosku dla

woklosporyny w TZN podobna argumentację przyjęła AOTMiT (AWA *Lupkynis* 2024).

Refundacji podlega również **azatiopryna**, która zgodnie z najnowszymi wytycznymi KDIGO 2024 jest opcją terapeutyczną zalecaną w leczeniu TZN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) w przypadku, gdy MPAA nie może zostać zastosowany ze względu na indywidualne cechy chorego, nie jest dostępny lub nie jest tolerowany. Powyższe wskazuje więc, że leczeniu azatiopryną podlega inna grupa chorych niż wnioskowana, gdyż terapia obinutuzumabem prowadzona będzie jako leczenie dodane do terapii SoC z MMF (pochodną MPAA). Tym samym azatiopryna nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. W przypadku wniosku dla woklosporyny w TZN podobna argumentację przyjęła AOTMiT, wskazując, że azatiopryna jest opcją stosowaną przy braku możliwości podawania MMF (AWA *Lupkynis* 2024), a zatem nie będzie komparatorem dla skojarzenia OBI+MMF (azatiopryny zgodnie z zapisami ChPL nie można łączyć z MMF).

Cyklofosfamid jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej we wskazaniu pozarejestryjnym choroby autoimmunizacyjne, jednak również on jest odmiennie pozycjonowany niż obinutuzumab. W wytycznych wskazuje się, że jest to element terapii skojarzonej z belimumabem, wg schematu ELNT, co dodatkowo potwierdza, że nie jest on stosowany powszechnie u polskich chorych. Ponadto, wytyczne EULAR 2025 wskazują, że u pacjentów początkowo leczonych cyklofosfamidem z czasem należy zastąpić go mykofenolanem lub azatiopryną. Zatem dopiero w momencie zamiany cyklofosfamidu na mykofenolan mofetylu będzie możliwość też dołączenia obinutuzumabu jako opcji *add-on*.

Wśród możliwości leczenia jako lek dodany do MMF należy także wskazać inhibitory

kalcyneuryny (**cyklosporynę** – w leczeniu chorób autoimmunologicznych, która zmniejsza AUC mykofenolanu o ok. 30%, jednak nie powoduje to konieczności modyfikacji dawkowania, **takrolimus** – refundowany w przypadku oporności, przeciwwskazań nietolerancji na inne metody leczenia oraz **woklosporynę** – refundowaną od niedawna w TZN, stanowiącą dedykowaną opcję terapeutyczną dla tych pacjentów. W związku z obecnością w refundacji powszechnie dostępnego (lista apteczna), dedykowanego populacji docelowej, o udowodnionej skuteczności klinicznej i zoptymalizowanym profilu farmakokinetycznym i bezpieczeństwie przedstawiciela inhibitorów kalcyneuryny – woklosporyny (analog strukturalny cyklosporyny), to właśnie ten lek należy wskazać jako obecnie optymalne skojarzenie inhibitora kalcyneuryny z MMF.

Finansowana powszechnie, w ramach refundacji aptecznej woklosporyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Leczenie to jest stosowane na tym samym etapie leczenia co obinutuzumab, w tym samym skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. **W oparciu o powyższe informacje należy stwierdzić, że właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji jest terapia skojarzona woklosporyną z MMF.**

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0,

stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat 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 LN zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EU-LAR/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 (O, z ang. *outcomes*):**
 - Odpowiedź nerkowa (CRR, ORR)
 - Zdarzenia nerkowe
 - Czynność nerek (eGFR, białkomocz, kreatynina)
 - Leczenie towarzyszące/ratunkowe, w tym glikokortykosteroidy
 - Wskaźniki kliniczne i laboratoryjne aktywności tocznia rumieniowatego układowego
 - Śmiertelność
 - Niewydolność nerek (dializoterapia, przeszczepienie)
 - Jakość życia
 - Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - 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

- o 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

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Gazyvaro w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się

przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Gazyvaro w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Gazyvaro w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Gazyvaro jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Gazyvaro w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych z TZN.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Gazyvaro. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia TZN. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz

obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Toczyń rumieniowaty układowy (ICD-10: M32) z nefropatią toczniową (ICD-10: N08.5, N16.4)

Toczyń rumieniowaty układowy (TRU/ SLE; ang. *systemic lupus erythematosus*) jest chorobą autoimmunologiczną, która powstaje na skutek złożonych nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu odpornościowego, prowadzącą do przewlekłego stanu zapalnego obejmującego różne tkanki i narządy. Toczyńowe zapalenie nerek/nefropatia toczniowa (TZN/ LN, *lupus nephritis*) to schorzenie nerek będące powikłaniem TRU (Olesińska 2024). TZN jest najczęstszą manifestacją TRU, zagrażającą funkcjonowaniu narządów, stanowiącą istotną przyczynę zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów z TRU (KDIGO 2024, Saxena 2011).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 toczyń rumieniowaty układowy oznaczany jest kodem M32 (ICD-10 2019), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 kodem 4A40.0 (ICD-11 2025). Nefropatia toczniowa w klasyfikacji ICD-10 określona jest jednym z następujących kodów:

- N08.5: Zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego;
- N16.4: Zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego.

2.2 Etiologia i patofizjologia

Mimo licznych badań prowadzonych w ostatnich latach, przyczyna choroby wciąż nie została jednoznacznie określona. Za istotne w jej rozwoju uznaje się czynniki genetyczne, hormonalne (wśród chorych na TRU obserwuje się znaczną przewagę kobiet w wieku prokreacyjnym, co wskazuje na związek choroby z hormonami płciowymi), środowiskowe i złożone zaburzenia immunologiczne (Olesińska 2024). Czynniki te szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Czynniki etiologiczne TRU (Olesińska 2024).

Czynnik etiologiczny	Charakterystyka
genetyczny	- w 14-57% przypadków choroba rozwija się u obojga bliźniąt jednojajowych; - ponad 25% dzieci matek chorujących na TRU ma przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) we krwi; - opisano około 10 wariantów genetycznych na ponad 10 chromosomach, związanych z występowaniem TRU, niektórych postaci choroby oraz towarzyszących jej złożonych zaburzeń immunologicznych dotyczących m.in. układu dopełniacza, czynności układu siateczkowo-śródbłonkowego, produkcji immunoglobulin i procesów apoptozy;
hormonalny	- znaczną przewagę kobiet w okresie prokreacyjnym wśród chorych na TRU wskazuje na udział hormonów płciowych; - stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub estrogenowej terapii zastępczej i endometrioza zwiększają ryzyko wystąpienia TRU;
środowiskowy	- ekspozycja na światło słoneczne może wywoływać zmian skórnych i innych objawów choroby; - przypuszcza się, że przewlekłe zakażenia wirusowe (np. retrowirusami, wirusami Epsteina i Barr) odgrywają rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu TRU; - pewną rolę odrywa także palenie papierosów i narażenie na substancje chemiczne, w tym związki krzemu i leki;
złożone zaburzenia immunologiczne	- zaburzona czynność układu immunologicznego oraz procesów apoptozy, przy istotnym współudziale interferonów typu 1 (m.in. IFN-alfa i IFN-beta prowadzi do powstania autoreaktywnych limfocytów T oraz wytwarzania przez limfocyty B autoprzeciwciał o dużej swoistości; - cechą charakterystyczną jest wytwarzanie różnych ANA oraz obecność ich krążących kompleksów z antygenami rozpuszczalnymi; - istotną rolę w powstawaniu zmian nerkowych i skórnych odgrywa osadzanie się kompleksów ANA z antygenami rozpuszczalnymi w tkankach, z wtórną aktywacją układu dopełniacza; - autoprzeciwciała przeciwko antygenom powierzchniowym mogą mieć udział w wywoływaniu niedokrwistości, małopłytkowości i leukopenii, a także w patogenezie zespołu antyfosfolipidowego (APS) oraz zmian w OUN.

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. *anti-nuclear antibodies*); APS – zespół antyfosfolipidowy (z ang. *antiphospholipid syndrome*); IFN – interferon; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; TRU – toczeń rumieniowaty układowy (z ang. *systemic lupus erythematosus*).

Nieprawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego oraz zakłócenia procesów apoptozy, przy znaczącej roli interferonów typu I (takich jak IFN- α i IFN- β), prowadzą do powstawania autoreaktywnych limfocytów T oraz produkcji autoprzeciwciał o wysokiej swoistości przez limfocyty B. Charakterystycznym zjawiskiem w przebiegu choroby jest obecność różnorodnych przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, z ang. *anti-nuclear antibodies*) oraz ich kompleksów z rozpuszczalnymi antygenami krążącymi we krwi.

Odkładanie się tych kompleksów w tkankach, wraz z następczą aktywacją układu dopełniacza, ma istotne znaczenie w rozwoju zmian zapalnych w nerkach i skórze. Obecność takich kompleksów stwierdza się również w płynach jamy opłucnej oraz worka osierdziowego. Ponadto, autoprzeciwciała skierowane przeciwko antygenom na powierzchni komórek mogą przyczyniać się do powstawania niedokrwistości, małopłytkowości i leukopenii, a także odgrywać rolę w rozwoju zespołu antyfosfolipidowego (APS, z ang. *antiphospholipid syndrome*) i zaburzeń neurologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (Olesińska 2024).

Patogeneza nefropatii toczniowej dzieli się zasadniczo na trzy główne elementy: mechanizmy odpowiedzialne za rozwój TRU, mechanizmy uszkodzenia nerek w przebiegu TRU oraz mechanizmy progresji przewlekłej choroby nerek (PChN). Charakterystyczne dla TRU jest utrata tolerancji immunologicznej wobec cząsteczek chromatyny jądrowej oraz innych autoantygenów, gdzie ich markerem diagnostycznym jest obecność ANA. TZN to przykład kłębuszkowego zapalenia nerek o podłożu kompleksów immunologicznych, wywołanego przez wiązanie się krążących autoprzeciwciał z odkładającymi się w nerkach autoantygenami, a także przez bierne zatrzymywanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych. Obecne w nerkach kompleksy immunologiczne aktywują receptory Fc na monocytach/makrofagach oraz układ dopełniacza, co prowadzi do miejscowego zapalenia i uszkodzenia komórek – zmiany te są charakterystyczne dla biopsji nerek chorych z TZN. W zaawansowanych stadiach TZN w miąższu nerek mogą powstawać wtórne ośrodki chłonne, które podtrzymują lokalną produkcję auto-przeciwciał przy udziale zarówno komórek odpornościowych rezydujących w tkance, jak i komórek napływających. Utrzymująca się lub nawracająca aktywność immunologiczna powoduje nieodwracalne uszkodzenia nerek, które w biopsji objawiają się jako przewlekłe zmiany – takie jak stwardnienie kłębuszków, włókniste półksiężyce, zanik cewek czy włóknienie śródmiąższowe – świadczące o utracie nefronów i zaawansowanym stadium PChN. Utrata nefronów prowadzi do zwiększonego obciążenia hemodynamicznego i metabolicznego pozostałych jednostek czynnościowych nerki, co z kolei sprzyja dalszej utracie komórek i progresji PChN niezależnie od aktywności immunologicznej (Kale 2023).

2.3 Obraz kliniczny

TRU może rozpoczynać się skąpyimi objawami – często dominują objawy ogólne (występujące u 50-100% chorych), wśród których wskazuje się osłabienie i łatwą męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączkę czy utratę masy ciała. Z kolei objawy podmiotowe mogą dotyczyć wielu tkanek i narządów (Olesińska 2024), w przypadku rozważanej sytuacji klinicznej, TZN, nerek.

W momencie, gdy pojawiają się objawy kliniczne TZN, nerki są już objęte umiarkowanym lub ciężkim stanem zapalnym, a u większości chorych występuje rozległe uszkodzenie nerek (Almaani 2017). Najczęstszymi cechami klinicznymi występującymi w TZN są: białkomocz (u wszystkich chorych), nieprawidłowy osad moczu wynikający z obecności krwinkomoczu mikroskopowego oraz wałeczków erytrocytarnych, uszkodzenie nerek oraz nadciśnienie tętnicze. W przypadku pacjentów z już rozwiniętym zespołem nerczycowym ryzyko powikłań wynikających z TZN jest wyższe i wiąże się z występowaniem hipercholesterolemii oraz zakrzepicy żył nerkowych. Nadciśnienie tętnicze częściej występuje u osób z cięższymi postaciami TZN (Ávila 2023). Częstość występowania poszczególnych objawów TZN opisano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Objawy kliniczne nefropatii toczniowej (Ávila 2023).

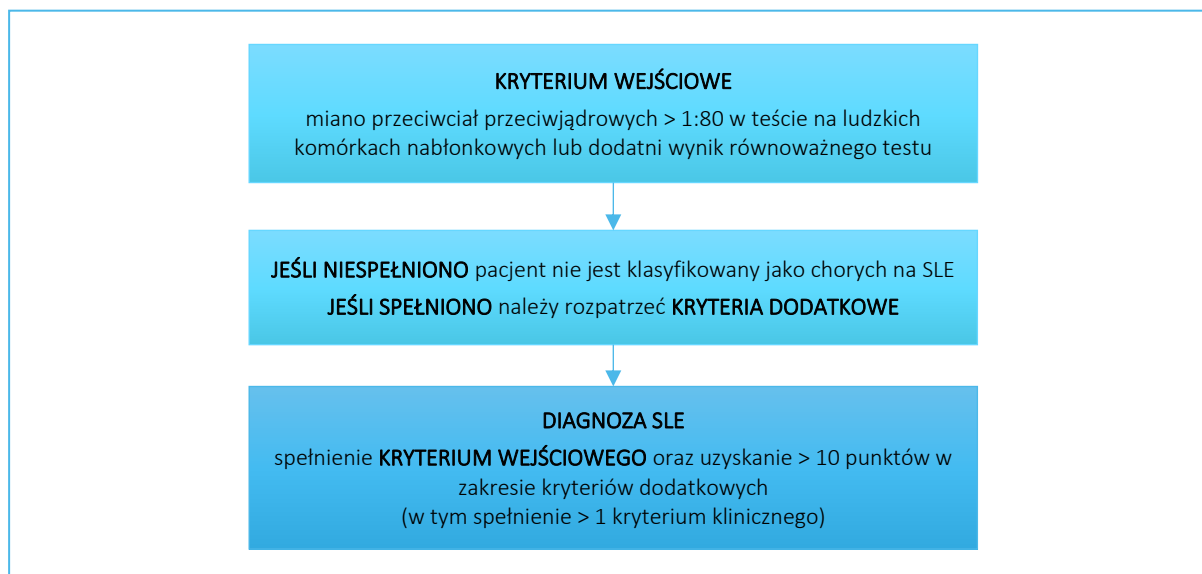
Objawy kliniczne lub laboratoryjne	Częstość występowania
Białkomocz	100%
Zakres nerczycowy (białkomocz >3,5 g/dobę)	~50%
Rozwinięty zespół nerczycowy	~50%
Krwiomocz mikroskopowy	80%
Nieprawidłowości kanalikowe	70%
Niewydolność nerek	60%
Nadciśnienie tętnicze	30–50%
Wałeczki krwinkowe	10–30%
Hiperkalcemia	15%
Szybko postępujące zapalenie nerek	<15%
Krwiomocz makroskopowy	<5%

Klinicznie pacjenci z TZN często prezentują bardziej nasilone objawy chorobowe, co odzwierciedlają wyższe wartości wskaźnika aktywności choroby TRU (SLEDAI), układowe zajęcie także innych narządów oraz podwyższone miano przeciwciał anty-dsDNA (Rossi 2025).

2.4 Rozpoznanie

Z uwagi na fakt, że TRU należy do chorób wieloukładowych, rzadko ograniczonych do jednego lub kilku narządów, diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym oraz wynikach badań serologicznych. Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi TRU opracowanymi w 2019 r. przez *American College of Rheumatology* (ACR) i *European League Against Rheumatism* (EULAR) rozpoznanie TRU ustala się na podstawie typowych objawów klinicznych oraz wyników badań pomocniczych (Aringer 2019).

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania TRU wg ACR i ELUAR (Aringer 2019).



Według proponowanego przez ACR i EULAR algorytmu rozpoznawania TRU (przedstawionego powyżej) punktem wyjściowym jest spełnienie chociaż raz kryterium wejściowego, czyli miana przeciwciał przeciwjądrowych > 1:80 w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu. Po jego spełnieniu określa się czy pacjent spełnia kryteria dodatkowe (opisane szczegółowo w tabeli poniżej), które zgrupowane są w 7 domenach klinicznych (ogólnoustrojowej, hematologicznej, neuropsychiatrycznej, skórno-śluzówkowej, zapalenia błon surowiczych, mięśniowo-szkieletowej i nerkowej) oraz 3 domenach immunologicznych (dotyczących przeciwciał antyfosfolipidowych, białek dopełniacza i przeciwciał swoistych dla TRU). W obrębie każdej z domen za spełnienie poszczególnych kryteriów można otrzymać od 2 do 10 punktów, przy czym:

- nie uwzględnia się kryteriów, jeśli inna choroba lepiej wyjaśnia ich występowanie;
- w każdej domenie uwzględnia się tylko kryterium o największej liczbie punktów;
- kryteria nie muszą występować w tym samym czasie;
- wystarczające jest spełnienie kryterium w dowolnym momencie (Aringer 2019).

Do zaklasyfikowania pacjenta jako chorego na TRU niezbędne jest więc spełnienie kryterium wejściowego (miana przeciwciał przeciwjądrowych > 1:80 w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu) oraz uzyskanie powyżej 10 punktów w zakresie kryteriów dodatkowych (w tym spełnienie > 1 kryterium klinicznego) (Aringer 2019). Oszacowano, że kryteria te mają 96% czułość i 93% specyficzność dla klasyfikowania pacjentów jako mających TRU (Magallares 2021, Aringer 2019).

Tabela 3. Dodatkowe kryteria klasyfikacyjne TRU wg ACR i ELUAR (Aringer 2019).

Domena	Objawy	Punktacja
domeny kliniczne		
ogólnoustrojowa	gorączka > 38,3 °C	2
hematologiczna	leukopenia (< 4 000/μl)	3
	małopłytkowość (< 100 000/μl)	4
	hemoliza autoimmunologiczna – objawy hemolizy takie jak retikulocytoza, niski poziom haptoglobiny, podwyższony poziom bilirubiny pośredniej, podwyższony poziom LDH ORAZ dodatni test Coombsa	4
neuropsychiatryczna	majaczenie – charakteryzujące się 1) zmianą świadomości lub poziomu pobudzenia z obniżoną zdolnością do koncentracji, 2) rozwojem objawów w ciągu godzin do < 2 dni, 3) fluktuacją objawów w ciągu dnia, 4) albo 4a) ostrą/podostrą zmianą funkcji poznawczych (np. deficyt pamięci lub dezorientacja) lub 4b) zmianą zachowania, nastroju lub afektu (np. niepokój, odwrócenie cyklu snu/czuwanie)	2
	psychoza – charakteryzująca się 1) urojeniami i/lub omamami bez wglądu i 2) brakiem majaczenia	3
	drgawki- napad pierwotnie uogólniony lub napad częściowy/ogniskowy	5
skórno-słuzówkowa	łysienie bez blizn – w ocenie lekarza	2
	owrzodzenie w jamie ustnej – w ocenie lekarza	2
	podostry lub krążkowy toczень skóry – w ocenie lekarza	4
zapalenie błon surowiczych	ostry toczень skóry – wysypka policzkowa lub uogólniona wysypka plamkowo-grudkowa obserwowana przez lekarza	6
	wysięk w jamie opłucnej lub w jamie osierdza – w badaniach obrazowych (takich jak USG, RTG, TK, MRI) opłucnej lub wysięk lub jedno i drugie	5
	ostre zapalenie osierdza – stwierdzenie ≥ 2 z następujących: 1) ból w klatce piersiowej w osierdzu (zwykle ostry, nasilający się przy wdechu, łagodzony przez pochylenie do przodu), 2) tarcie osierdziowe, 3) EKG z nowym rozległym uniesieniem odcinka ST lub obniżeniem PR, 4) nowy lub pogorszony wysięk osierdziowy w obrazowaniu (np. USG, RTG, TK, MRI)	6
zapalenia stawów	zapalenie błony maziowej lub bolesność uciskowa w ≥ 2 stawach i sztywność poranna ≥ 30 min	6
nerkowa	białkomocz > 0,5 g/24 godz. lub równoważny stosunek białka do kreatyniny w moczu	4
	- biopsja nerki: II lub V klasa toczniowego zapalenia nerek - II klasa – zmiany mezangialno proliferacyjne (z ang. <i>mesangial proliferative lupus nephritis</i>): czysto mezangialna hiperkomórkowość dowolnego stopnia lub ekspansja macierzy mezangialnej pod mikroskopem świetlnym, z mezangialnym depozytem immunologicznym. Nieliczne izolowane złogi podnabłonkowe lub podśródbłonkowe mogą być uwidocznione przez mikroskopię immunofluorescencyjną lub elektro-nową, ale nie są widoczne w mikroskopii świetlnej; - V klasa – błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (z ang. <i>membranous lupus nephritis</i>): globalne lub segmentowe podnabłonkowe złogi odpornościowe lub ich następstwa morfologiczne uwidocznione za	8

Domena	Objawy	Punktacja
	pomocą mikroskopii świetlnej i immunofluorescencji lub elektronicznej, z lub bez zmian mezangialnych - biopsja nerki: III lub IV klasa toczniowego zapalenia nerek - III klasa – ogniskowe toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>focal lupus nephritis</i>): aktywne lub nieaktywne ogniskowe, segmentowe lub globalne wewnątrzłośniczkowe lub pozawłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek obejmujące < 50% wszystkich kłębuszków nerkowych, zwykle z ogniskowymi podśródbłonkowymi złogami immunologicznymi, z lub bez zmian mezangialnych; - IV klasa – rozlane toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>diffuse lupus nephritis</i>): aktywne lub nieaktywne rozlane, odcinkowe lub globalne wewnątrzłośniczkowe lub pozawłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek obejmujące ≥ 50% wszystkich kłębuszków nerkowych, zazwyczaj z rozsianymi podśródbłonkowymi złogami immunologicznymi, z lub bez zmian mezangialnych. Ta klasa obejmuje przypadki z rozproszonymi osadami (<i>wire loop</i>), ale z niewielką proliferacją kłębuszkową lub jej brakiem	10
domeny immunologiczne		
przeciwciała antyfosfolipidowe	antykarbolidipinowe (IgA, IgG lub IgM) w średnim lub dużym mianie (> 40 U APL/GPL/MPL lub > 99 centyla) lub przeciwko β₂-glikoproteinie I (β₂GPI w klasie IgA, IgG lub IgM) lub antykoagulant toczniowy	2
układ dopełniacza	małe stężenie C3 lub C4 (poniżej DGN)	3
	małe stężenie C3 i C4 (poniżej DGN)	4
swoiste autoprzeciwciała	anty-dsDNA lub anty-Sm	6

anty-dsDNA – przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu; anty-Sm – przeciwciała Smith'a; Ig – immunoglobulina.

Kryterium klinicznym rozpoznania TZN jest obecność cech uszkodzenia nerek u pacjenta z rozpoznaniem TRU po wykluczeniu innych przyczyn nefropatii. Zazwyczaj to nieprawidłowości w badaniu moczu, z objawami klinicznymi lub bez – takimi jak obrzęki kończyn dolnych czy nadciśnienie tętnicze – skłaniają do wykonania biopsji nerki, która potwierdza rozpoznanie TZN i określa poziom aktywności immunologicznej (Kale 2023). Wykonanie biopsji nerek należy rozważyć zwłaszcza w przypadku: zmniejszonego (mniejszego, niż wynika to z wieku chorego i stanu klinicznego) lub szybko zmniejszającego się (bez innej przyczyny) przesączania kłębuszkowego (GFR, z ang. *glomerular filtration rate*) lub białkomoczu ≥ 500 mg/24 h (Olesińska 2024). Biopsja ma wartość diagnostyczną, prognostyczną i terapeutyczną. Jest istotna w diagnostyce różnicowej z chorobami takimi jak mikroangiopatia (TMA, z ang. *thrombotic microangiopathy*), zespół antyfosfolipidowy, zmiana minimalna, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków (FSGS, z ang. *focal segmental glomerulosclerosis*) czy nefropatia IgA. Biopsja stanowi „złoty standard” w określaniu rozpoznania oraz klasyfikacji stopnia nasilenia stanu zapalnego i zwłóknienia nerek, co jest niezbędne do planowania leczenia i oceny rokowania (Ávila 2023).

Stopień zaawansowania TZN określa się na podstawie biopsji nerki, która umożliwia klasyfikację wycinków zgodnie z kryteriami opracowanymi w 2003 r. przez *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)*. W niektórych przypadkach biopsja może wykazać mieszane wyniki histologiczne, uzasadniające połączenie klasyfikacji, np. mieszane klasy III i V lub IV i V (*Furie 2025, Markowitz 2007, Weening 2004*).

Tabela 4. Klasyfikacja TZN opracowana przez ISN/RPS w 2003 r. (opracowanie własne na podstawie *Furie 2025, Markowitz 2007, Weening 2004*).

Klasa	Charakterystyka
I	- większość kłębuszków nie jest zajęta procesem chorobowym; - występują minimalne zmiany mezangialne – złogi w mezangium widoczne pod mikroskopem immunofluorescencyjnym, bez rozplemu pod mikroskopem świetlnym i elektronowym
II	- większość kłębuszków nie jest zajęta procesem chorobowym; - występują zmiany mezangialne rozplemowe ze złogami w mezangium
III	- ogniskowa glomerulopatia – zmiany chorobowe w <50% kłębuszków (ogniskowe rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek): - klasa III-A – aktywny rozplm ogniskowy - klasa III-C – nieaktywne zmiany włókniejące
IV	- rozlana glomerulopatia – zmiany chorobowe w ≥50% kłębuszków (rozlane rozplemowe lub błoniasto-rozplmowe kłębuszkowe zapalenie nerek): - klasa IV-S – ≥50% kłębuszków z rozplmem segmentowym - klasa IV-G – ≥50% kłębuszków z rozplmem globalnym Za zmianę segmentalną uznaje się zmianę obejmującą mniej niż połowę kłębuszka nerkowego. Podklasyfikacja zmian: - klasa IV-S (A) – aktywne zmiany: rozlane segmentalne proliferacyjne TZN - klasa IV-G (A) – aktywne zmiany: rozlane globalne proliferacyjne TZN - klasa IV-S (A/C) – aktywne i przewlekłe zmiany: rozlane segmentalne proliferacyjne i stwardniające TZN - klasa IV-G (A/C) – aktywne i przewlekłe zmiany: rozlane globalne proliferacyjne i stwardniające TZN - klasa IV-S (C) – przewlekłe nieaktywne zmiany z bliznami: rozlane segmentalne stwardniające TZN
V	- złogi kompleksów immunologicznych naciekają szeroko w głąb tkanek nerki- globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunologiczne lub ich morfologiczne następstwa widoczne w mikroskopii świetlnej, immunofluorescencji lub mikroskopii elektronowej, z obecnymi lub bez zmian mezangialnych - glomerulopatia błoniasta - klasa V może występować w połączeniu z klasą III lub IV – w takim przypadku diagnozowane są obie klasy; - klasa V może również wykazywać zaawansowane stwardnienia;
VI	- zmiany chorobowe w ≥90% kłębuszków; - zaawansowane stwardnienie kłębuszków

Aktywną TZN definiuje się jako obecność zmian proliferacyjnych (klasa III lub IV według klasyfikacji ISN/RPS) lub jako złogi kompleksów immunologicznych o układzie ziarnistym w błonie podstawnej, którym towarzyszy masywna białkomocz. Oba te typy zmian wiążą się z ryzykiem nieodwracalnego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek (PChN), powikłań sercowo-naczyniowych związanych z PChN,

wtórnego niedoboru odporności oraz progresji do krańcowej/ schyłkowej niewydolności nerek (Kale 2023).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Czynnikami ryzyka rozwoju TZN u chorych z TRU są młodszy wiek, płeć męska oraz pochodzenie inne niż europejskie (Parikh 2020). TZN rozwija się zazwyczaj we wczesnym okresie choroby — zwykle w ciągu pierwszych 6 do 36 miesięcy, przy czym objawy TZN mogą być obecne już w momencie rozpoznania (Parikh 2020). Szacuje się, że u 7-50% pacjentów z TRU rozpoznaje się toczniowe zapalenie nerek już w momencie diagnozy choroby, a u pozostałej znacznej części chorych TZN pojawia się miarę postępu TRU — u około 30% w ciągu pierwszego roku, u około 40% w przeciągu 5 lat, a u 40–48% w ciągu 15 lat (Anders 2020, Mahajan 2020, Olesińska 2024). Szacuje się, że łącznie 50-60% rozwija nefropatię w ciągu pierwszych 10 lat trwania choroby (Anders 2020, Olesińska 2024).

Charakterystyczny przebieg TRU i TZN obejmuje epizody zaostrzeń choroby (tzw. *flare-up*), z epizodami ostrych rzutów zapalenia nerek, po których następują okresy remisji (Ávila 2023, Rossi 2025). Szacuje się, że zaostrzenia choroby występują u ok. 27-66% chorych, zwykle w czasie 5-6 lat od rozpoczęcia leczenia (Braga 2021).

Pomimo postępu w zrozumieniu patogenezы choroby i wprowadzenia nowych terapii, nefropatia toczniowa wciąż pozostaje istotną przyczyną powikłań i śmiertelności u pacjentów z TRU (Anders 2020, Kale 2023). Odsetek pacjentów osiągających pełną remisję nerkową wzrósł z 48,5% w latach 70. XX wieku do 58,5% w połowie lat 2010 (Gasparotto 2020), wciąż jednak tylko niewielka część chorych osiąga pełną odpowiedź nerkową w ciągu pierwszych 1-2 lat leczenia, a ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, z ang. *end-stage renal disease*) w ciągu 10 lat utrzymuje się na wysokim poziomie, 5-30% pacjentów (Anders 2020, Kale 2023).

Ocenia się, że pacjenci czarnoskórzy i latynoscy mają gorsze rokowanie i częściej rozwijają niewydolność nerek niż pacjenci biali — w grupach tych częściej stwierdza się cięższe zmiany histopatologiczne, wyższe stężenie kreatyniny we krwi oraz większy białkomocz w momencie rozpoznania TZN (Parikh 2020).

U 10% do 30% pacjentów z TZN w przebiegu choroby rozwija się niewydolność nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego (Parikh 2020). Obecność potwierdzonej biopsją postaci proliferacyjnej nefropatii — zgodnie z klasyfikacją ISN/RPS z 2003 roku (klasa III lub IV TZN) — wiąże się z wysokim ryzykiem

progresji do schyłkowej niewydolności nerek, co może prowadzić do konieczności dializoterapii, przeszczepu nerki, a w niektórych przypadkach do zgonu (Yap 2012).

Śmiertelność związana z toczniem jest istotnie wyższa u osób z TZN w porównaniu do tych bez zajęcia nerek. Zgon bezpośrednio związany z chorobą nerek występuje u 5% do 25% pacjentów z proliferacyjną postacią TZN w ciągu 5 lat od początku choroby (Parikh 2020), co w dużej mierze związane jest z włączeniem powszechnego stosowania immunosupresji skojarzonej – przed wprowadzeniem glikokortykosteroidów 5-letni wskaźnik przeżycia pacjentów z TZN wynosił jedynie 44% (Gasparotto 2020).

2.6 Epidemiologia

Toczeń rumieniowaty układowy

Świat i Europa

Częstość występowania (zapadalność i chorobowość) TRU i TZN różni się w zależności od badanej populacji oraz od przyjętych kryteriów diagnostycznych, które definiują TRU i TZN — zwłaszcza faktu, czy TZN jest diagnozowane wyłącznie na podstawie kryteriów klinicznych, czy również z uwzględnieniem wyników badań histopatologicznych.

Globalną zapadalność na TRU oraz liczbę nowo rozpoznanych przypadków oszacowano na 5,14 (1,4-15,13)/ 100 000 osobolat oraz 0,40 miliona osób rocznie. Na poziomie regionalnym zapadalność na TRU w populacji ogólnej wahała się od 1,18 (0,16-3,68)/ 100 000 osobolat w Azji Centralnej do 13,74 (3,2-31,82)/ 100 000 osobolat w Europie Środkowej. Najwyższy wskaźnik zapadalności odnotowano w Polsce – 81,84 (80,33-83,51)/ 100 000 osobolat. Globalne rozpowszechnienie TRU oraz liczba osób dotkniętych chorobą zostały oszacowane na 43,7 (15,87-108,92) przypadków/ 100 000 osób oraz łącznie 3,41 miliona osób na świecie. Również w przypadku zapadalności na TRU odnotowuje się różnice regionalne – rozpowszechnienie TRU w populacji ogólnej wahało się od 15,9 (3,29-45,85) przypadków/ 100 000 osób w Azji Południowej do 110,85 (26,74-314,1) przypadków/ 100 000 osób w Ameryce Łacińskiej (Tian 2023).

TRU występuje częściej u kobiet, zwłaszcza w wieku rozrodczym, niż u mężczyzn (stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 6,1-13,3:1) (Anders 2020). Globalna zapadalność na TRU wśród kobiet wynosi 8,82 (2,4-25,99)/ 100 000 osobolat oraz 0,34 miliona przypadków rocznie, natomiast wśród mężczyzn – odpowiednio 1,53 (0,41-4,46)/ 100 000 osobolat i 0,06 miliona przypadków rocznie. Państwem z najwyższą

zapadalnością wśród kobiet i mężczyzn była Polska, odpowiednio 136,48 (133,89-139,31)/ 100 000 osobolat i 23,72 (23,2-24,33)/ 100 000 osobolat. Podobnie, globalne rozpowszechnienie TRU oraz liczba dotkniętych nim kobiet oszacowana została na 78,73 (28,61-196,33) przypadków/ 100 000 osób, co odpowiada około 3,04 miliona chorych kobiet na całym świecie, a wśród mężczyzn na odpowiednio 9,26 (3,36-22,97) przypadków/ 100 000 osób, co odpowiada około 0,36 miliona chorych mężczyzn na całym świecie (Tian 2023).

Liczne badania kohortowe zgodnie wskazują, że częstość występowania TZN u pacjentów z TRU różni się w zależności od rasy i pochodzenia etnicznego. Szczególnie wysoka jest częstość TZN u osób rasy czarnej pochodzenia afrykańsko-amerykańskiego (34-51%), latynoskiego (31-49%) oraz azjatyckiego (33-82%) w porównaniu z osobami rasy białej, u których występowanie TZN wynosi 14–23% (Anders 2020). Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50:100 000. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie (Olesińska 2024).

Charakterystyczny dla TRU jest młody wiek chorych – blisko 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. r.ż. (Olesińska 2024). Oszacowana częstość występowania TRU u dorosłych była około 1,4 razy wyższa niż w całej populacji ogólnej, a globalna częstość występowania TRU u dorosłych wynosiła 61,08 (22,18-151,87)/ 100 000 osób, co odpowiada około 3,17 milionom dorosłych na całym świecie (Tian 2023).

Polska

W pracy Śliwczyński 2015 oszacowano (na podstawie danych NFZ o hospitalizacjach spowodowanych rozpoznaniem głównym i dodatkowym M32.X i L93.X [toczeń rumieniowaty krążkowy]), że w 2012 r. zapadalność na TRU w Polsce wyniosła 52,183:100 000 mieszkańców. Przyjmuje się, że w latach 2008-2012 w Polsce średnio rocznie było leczonych około 20 000 chorych na TRU i liczba ta była stabilna (Śliwczyński 2015). Taką samą wartość podano w raporcie „Perspektywa Pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce” (Kotarba 2017). W pracy Śliwczyński 2015 oszacowano ponadto, że leczono 5,1 razy częściej kobiety niż mężczyzn; zapadalność w obu grupach wynosiła odpowiednio na 84,738:100 000 mieszkańców i 17,38:100 000 mieszkańców. Większość pacjentów była w wieku 48-56 lat (Śliwczyński 2015).

Z kolei w badaniu Tomczyk-Socha 2018 obejmującym 71 pacjentów z TRU leczonych w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 7,9:1. Średni wiek w momencie pierwszego zaobserwowania objawów TRU wynosił

31,5 lat (SD: 11,8), a w momencie postawienia diagnozy 36,5 lat (SD: 13,94) – opóźnienie diagnozy wyniosło więc 5 lat (SD: 5,24) (Tomczyk-Socha 2018).

W raporcie Instytutu Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego opartym na corocznych podsumowaniach sprawozdań sporządzonych przez świadczeniodawców, zweryfikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, przedstawiono dane dotyczące sumarycznej liczby pacjentów, u których jako główne rozpoznanie uprawniające do udzielenia świadczenia wskazane zostało jedno z rozpoznań wg klasyfikacji ICD-10 dotyczące TRU (M32, M32.0, M32.1, M32.8 i M32.9 i którym udzielono świadczeń z zakresu ambulatoryjna opieka specjalistyczna lub leczenie szpitalne. W roku 2011 i 2012 liczba chorych na TRU zgodnie z powyższymi kryteriami wyniosła odpowiednio 12 448 oraz 12 972 osób. Należy jednak mieć na uwadze, że wartość ta nie uwzględnia pacjentów, którzy uzyskali świadczenia wyłącznie w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) oraz że jeden pacjent może w trakcie roku uzyskać świadczenia w kilku rodzajach sprawozdawanych świadczeń. Dodatkowo w publikacji tej przedstawiono dane o liczbie pacjentów z rozpoznaniem TRU w poszczególnych województwach, która ogółem we wszystkich województwach wyniosła odpowiednio 15 412 osób w 2011 r. i 15 953 osób w 2012 r. (Gierczyński 2013).

Na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2014–2023 (dane do czerwca 2023 r.) można stwierdzić, że liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym TRU lub TZN wg kodów ICD-10: M32, N08.5 i N16 wyniosła w 2022 r. odpowiednio 12 438, 526 i 13 osób (AWA Lupkynis 2024).

Tabela 5. Liczebność populacji z rozpoznaniem związanymi z toczniem rumieniowatym i jego powikłaniami nerkowymi wg danych z bazy NFZ (AWA Lupkynis 2024).

Rok	M32	M32.1	M32.8	M32.9	N08.5	N16.4
2014	13 290	970	3 527	3 611	581	25
2015	13 854	938	3 583	3 747	785	27
2016	13 545	969	3 517	3 977	572	19
2017	13 711	979	3 758	4 235	667	16
2018	13 597	965	3 787	4 312	676	15
2019	13 476	989	3 844	4 411	674	15
2020	12 406	893	3 805	4 014	587	14
2021	12 516	968	3 609	4 051	522	14
2022	12 438	1 051	3 666	5 019	526	13
2023*	9 639	750	2 896	3 717	413	9

Nefropatia toczniowa

Około 25-60% pacjentów z TRU wykazuje kliniczne objawy nefropatii toczniowej już w momencie rozpoznania choroby, a łącznie 50-60% rozwija nefropatię w ciągu pierwszych 10 lat trwania choroby (Anders 2020, Olesińska 2024). W badaniu obejmującym 331 chorych z TZN leczonych w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie w okresie od 2012 r. do 2022 r. u 62,53% pacjentów stwierdzono objawy nerkowe w momencie diagnozy TRU, podczas gdy u 36,86% TZN zdiagnozowano w okresie o medianie 5,5 lat (Kosałka-Węgiel 2024a). Biopsję nerek wykonano u 54,71% chorych z TZN – u pozostałych pacjentów procedura ta nie została przeprowadzona z powodu braku zgody pacjenta, nieprawidłowości anatomicznych nerek, obecności jednej czynnej nerki, ciąży, skazy krwotocznej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz ogólnego ciężkiego stanu pacjenta. Ogółem, u pacjentów z TZN najczęstszym typem histologicznym była klasa IV stwierdzona u 50,56% pacjentów, następnie klasy II (18,33%), III (14,44%), V (12,22%) oraz VI (2,78%), przy czym klasę I wykryto jedynie u 1,67% pacjentów (Kosałka-Węgiel 2024).

Eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w trakcie prac nad AWA dla leku Lupkynis wskazali, że liczba chorych z TZN mieści się w granicach 7-9 tys. chorych, z których 5,4-2 tys. charakteryzuje się TZN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) (AWA Lupkynis 2024).

Tabela 6. Liczba chorych z TZN wg opinii ekspertów klinicznych (AWA Lupkynis 2024).

Obečna liczba chorych w Polsce	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
TRU	18 500	Około 18,5 tys.
TZN	7 400	Około 50 % chorych na tocznię tj. około 9 tys. chorych
TZN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)	5 400	Około 2000 chorych

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Koszty bezpośrednie

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na TRU z TZN stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Opieka nad chorymi z TRU generuje duże obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej – szacuje się, że średni roczny koszt bezpośredni wynosi od 2 214 do 16 875 \$, gdzie koszty farmakoterapii stanowią od 19% do 30% całkowitych

wydatków, natomiast koszty hospitalizacji i ambulatoryjnej opieki zdrowotnej odpowiednio od 16% do 50% oraz od 24% do 56% wszystkich kosztów. W grupie chorych z TRU i TZN koszty te są jeszcze wyższe – średni roczny koszt waha się od 29 034 do 62 651 \$. Wykazano również, że zwiększona aktywność choroby oraz uszkodzenie narządów dodatkowo podnoszą koszty leczenia u pacjentów (*Thompson 2022*). W badaniu obejmującym chorych z USA oceniono, że średni miesięczny koszt opieki medycznej nad pacjentem z aktywną TZN wynosił 4 777 \$ i 18 084 \$ w przypadku chorych z ESRD vs 2 523 \$ w przypadku pacjenta z niską aktywnością choroby (*Dall'Era 2023*). Koszty opieki nad chorymi wzrastały również w przypadku konieczności leczenia zaostrzeń choroby (*Bell 2024*).

W odniesieniu do TZN najdroższymi świadczeniami zdrowotnymi w przeliczeniu na procedurę były są zabiegi chirurgiczne, takie jak biopsja nerki, nefrektomia i przeszczep nerki. Wysokie koszty dotyczą także hospitalizacji o wysokim stopniu złożoności, w tym pobytu na oddziale intensywnej terapii (*Prada 2022*). W badaniu prowadzonym w USA pacjenci z TRU i TZN istotnie częściej korzystali z usług ambulatoryjnych oraz częściej byli hospitalizowani w porównaniu z dopasowaną grupą pacjentów bez TRU. Dodatkowo, długość pobytu w szpitalu była u nich średnio o około 6 dni dłuższa (*Kalunian 2025*).

Dane odnoszące się do kosztów leczenia chorych z TRU i TZN w Europie są skąpe (*Arnaud 2024*). Brak jest polskich danych dokumentujących koszty leczenia chorych z TRU i TZN. Na podstawie danych sprawozdawczych uzyskiwanych od świadczeniodawców realizujących umowy w rodzaju lecznictwa szpitalnego NFZ corocznie publikuje zestawienia obejmujące statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), wśród których można wyróżnić dane dotyczące hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem TRU oznaczonego wg klasyfikacji ICD-10 kodem M32 sprawozdawane są w ramach grup wchodzących w skład Katalogu H – Choroby układu mięśniowo-szkieletowego:

- H96 – Układowe choroby tkanki łącznej;
- H96C – Układowe choroby tkanki łącznej;
- H96CE – Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.;
- H96CF – Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.;
- H96D – Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.

Hospitalizacje pacjentów w okresie od 2010 do 2023 roku dotyczyły rozpoznań: M32.8, M32.9, M32.1 i M32. Dane te podsumowuje tabela poniżej.

Tabela 7. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów związane z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem TRU (NFZ 2025).

Rok	Grupa	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 M32	średnia wartość hospitalizacji w grupie[<i>zł</i>]	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 M32
2023	H96D	9 111	9 592	1 235	9 687,11	11 963 580,85
2022	H96CE	1 981	2 736	200	3 660,27	14 278 875,51
	H96CF	6 529	9 806	1 656	3 317,16	
	H96D	7 604	8 043	1 065	7 562,07	
2021	H96CE	1 603	2 139	163	2 783,08	10 449 829,66
	H96CF	5 832	8 621	1 544	2 682,90	
	H96D	6 171	6 580	971	6 028,62	
2020	H96CE	1 594	2 135	158	111,00	274 148,79
	H96CF	5 288	7 753	1 545	103,85	
	H96D	4 976	5 250	782	122,97	
2019	H96CE	2 379	3 206	266	95,75	263 788,83
	H96CF	8 002	11 886	2 452	59,34	
	H96D	5 863	6 159	989	93,85	
2018	H96CE	2 167	2 975	233	89,52	209 054,82
	H96CF	8 281	12 361	2 675	44,28	
	H96D	5 606	5 910	898	77,67	
2017	H96CE	2 177	2 961	264	1 496,86	7 481 098,84
	H96CF	8 333	12 137	2 659	1 408,00	
	H96D	5 232	5 581	915	3 652,52	
2016	H96CE	1 046	1 272	71	2 116,27	6 833 030,94
	H96CF	4 245	5 663	1 279	1 861,33	
	H96D	5 297	5 787	905	4 753,74	
2015	H96C	9 477	14 151	2 891	1 782,14	9 164 423,04
	H96D	4 591	5 035	842	4 765,15	
2014	H96C	7 851	11 549	2 504	1 724,35	9 953 109,12
	H96D	6 328	6 997	1 196	4 711,82	
2013	H96	15 229	22 345	4 473	4 380,30	19 593 081,90
2012	H96	13 738	20 516	4 375	4 423,39	19 352 331,25
2011	H96	13 013	19 802	4 792	4 364,15	20 913 006,80
2010	H96	12 130	18 196	4511	4 147,66	18 710 094,26

H96 – Układowe choroby tkanki łącznej; H96C – Układowe choroby tkanki łącznej; H96CE – Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.; H96CF – Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.; H96D – Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.

Na przestrzeni lat 2010-2023 zaobserwowano, że liczba pacjentów, dla których sprawozdawano hospitalizacje sygnowane kodem ICD-10 M32 mieściła się w zakresie od 2 255 osób do 4 729 osób i liczby te pozostawały na względnie stałym poziomie w poszczególnych latach. Przeciwnie do nich, koszty hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 M32 były bardzo zmienne na przestrzeni lat, co ma związek ze zmianą wyceny świadczeń w tej grupie (*PTR 2023*).

Na koszty opieki wpływa również rodzaj stosowanego leczenia – koszty hospitalizacji pacjentów stosujących duże dawki GKS są około 10-krotnie wyższe w porównaniu do pacjentów niestosujących GKS (*PTR 2023*).

Koszty pośrednie

Nefropatia toczniowa ma niekorzystny wpływ na wykonywanie codziennych czynności i może powodować niepełnosprawność, zarówno w krótkim, jak i długim okresie (*Daleboudt 2011, Williams-Hall 2022*). W polskiej grupie uczestniczącej w międzynarodowym badaniu SESAME wykazano, że jedynie 28,6% chorych z TRU było zatrudnionych na pełen etat, natomiast około 30% korzystało z rent z tytułu niezdolności do pracy. Stwierdzono również istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem niepełnosprawności a częstotliwością przyznawania świadczeń rentowych ($p < 0,001$): rentę otrzymywało 70% osób z ciężką niepełnosprawnością, 51,4% z umiarkowaną, 57,1% z lekką, a także 20,2% pacjentów bez ograniczeń funkcjonalnych (*Leszczyński 2013*). Podobne wyniki uzyskano w badaniu *Zalewska-Puchała 2014*, gdzie spośród 73 pacjentów z TRU w remisji, 38,4% utrzymywało się z pracy zawodowej, natomiast 43,8% pobierało rentę z powodu trwałego pogorszenia stanu zdrowia wynikającego z choroby i jej powikłań.

W 2010 roku oszacowano, że u pacjentów z TRU wydano zwolnienia lekarskie oraz zaświadczenia o krótkotrwałej i długotrwałej niezdolności do pracy na łączną liczbę odpowiednio 1 897, 596 i 27 012 miesięcy nieobecności dla odpowiednio 1 600, 112 i 2 481 osób. Łącznie generowało to 2 459 lat utraconej produktywności, go odpowiadało kosztom pośrednim (zależnie od metody oszacowania tj. biorąc pod uwagę średnie zarobki, PKB per capita lub wartości dodanej brutto na 1 pracującego, skorygowanej o współczynnik krańcowej wydajności pracy) w wysokości odpowiednio: 100 421 579 zł, 97 215 041 zł oraz 161 743 804 zł (*Golicki 2013, Gierczyński 2013*). Zgodnie z raportem *PTR 2023* wydatki ZUS w okresie 2017-2021 na świadczenia z tytułu niezdolności do pracy związane z TRU rosły, mimo spadku liczby dni absencji – co może sugerować wzrost kosztów jednostkowych lub innych czynników ekonomicznych. Łącznie w latach 2017–2021 z powodu absencji chorobowej pacjentów z TRU utracono ok. 392 mld zł PKB.

Ocenia się, że koszty pośrednie leczenia pacjentów z TRU i TZN są istotnie wyższe niż ponoszone w związku z zachorowaniem na TRU – we Francji koszty oceniane z perspektywy społecznej dla tych dwóch populacji wyniosły odpowiednio 1 279 € vs. 4950 €. Ogółem, dane wskazują, że koszty pośrednie leczenia chorych z TRU i TZN wynikają głównie z występujących w trakcie choroby powikłań oraz utraty produktywności, a co za tym idzie utraty części dochodów pacjentów, którzy zwykle są osobami w wieku produkcyjnym (Arnaud 2024).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Wiele czynników wskazuje na większe obciążenie życia pacjentów z TZN w porównaniu z pacjentami z TRU bez zajęcia nerek. Obciążenie to dotyczy głównie tych samych obszarów, takich jak planowanie rodziny, życie zawodowe, cechy choroby, leczenie oraz jakość życia — jednak u osób z TZN nasilenie tych trudności jest wyraźnie większe (Tremarias 2024). Wyniki licznych badań wskazują, że TZN znacząco wpływa na jakość życia pacjentów, zwłaszcza w klasach III-V. Pacjenci z aktywnym TZN mają znacznie obniżone wyniki w skali SF-36, szczególnie w domenach funkcjonowania fizycznego i zdrowia ogólnego. Zmęczenie było jednym z najczęściej zgłaszanych objawów, wpływającym na codzienne funkcjonowanie pacjentów (Kharawala 2022). Wykazano również, że pacjenci z TRU i TZN oceniani kwestionariuszem LupusPRO zgłaszali gorszą jakość życia w obszarach związanych z objawami tocznia, leczeniem, prokreacją, zdrowiem emocjonalnym i obrazem ciała w porównaniu do pacjentów z TRU (Jolly 2018). TZN może zaburzać płodność i wiązać się z ryzykiem powikłań w czasie ciąży. W rezultacie znacząco zwiększa to obciążenie oraz pogarsza jakość życia związaną ze zdrowiem u kobiet w ciąży oraz tych planujących macierzyństwo (Musa 2025, Tremarias 2024).

Na jakość życia chorych wpływają zarówno objawy choroby, wymuszające zmianę aktywności, jak i jej progresja. Aż 79,3% pacjentów z TZN postrzega siebie jako mniej aktywnych niż osoby w tym samym wieku. Dodatkowo, 68,3% pacjentów z TZN wyraża duży lub bardzo duży niepokój związany z postępem choroby (Tremarias 2024). Ponadto schematy stosowane jako standard postępowania u chorych z TZN wiążą się z istotnymi działaniami niepożądanymi, które przyczyniają się do ogólnego obciążenia chorobą w TZN (Mok 2023).

2.9 Leczenie

Głównym celem leczenia TZN jest zachowanie funkcji nerek oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności związanej z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością nerek, przy jednoczesnym minimalizowaniu toksyczności związanej ze stosowanymi lekami (KDIGO 2024). Aktywna TZN wymaga

intensywnego leczenia ukierunkowanego na szybkie zahamowanie aktywności immunologicznej choroby oraz utrzymanie kontroli nad nią w długiej perspektywie, tj. zapobieganie nawrotom. Liczba nawrotów aktywnej TZN jest bowiem silnym czynnikiem prognostycznym przeżycia ogólnego oraz funkcji nerek u chorych na TRU (*Kale 2023*). **Cele leczenia TZN według EULAR to uzyskanie poprawy lub utrzymania funkcji nerek w ciągu 3 miesięcy, z równoczesnym zmniejszeniem białkomoczu co najmniej 25% po 3 miesiącach i 50% po 6 miesiącach oraz osiągnięcie wartości UPCR <700 mg/g po 12 miesiącach [1b/B], a następnie jak najniższej możliwej wartości (EULAR 2025).**

Według KDIGO za pełną (całkowitą) odpowiedź na leczenie uznaje się zmniejszenie białkomoczu (iloraz białka i kreatyniny z dobowej zbiórki moczu) do <0,5 g/g (50 mg/mmol) przy stabilizacji lub poprawie eGFR (± 10 -15% wartości wyjściowej) w ciągu 6-12 miesięcy (ale może potrwać to dłużej), a za odpowiedź częściową – o $\geq 50\%$ i do <3 g/g (300 mg/mmol) w ciągu 6-12 miesięcy przy analogicznej wartości eGFR. Za brak odpowiedzi na leczenie uznano nieuzyskanie kryteriów odpowiedzi częściowej (*Olesińska 2024*). Wykazano, że osiągnięcie pełnej odpowiedzi klinicznej na leczenie jest kluczowe dla zachowania długoterminowego zdrowia nerek. W jednym z badań wykazano, że pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję kliniczną, mieli 92% przeżywalności po 10 latach, w porównaniu do 43% u pacjentów z częściową odpowiedzią i 13% u pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie (*Parikh 2020*). Główne czynniki związane z ryzykiem nawrotu TZN to: młody wiek w chwili zachorowania (<30 lat), płeć męska, pochodzenie afroamerykańskie, opóźnione rozpoczęcie leczenia, długi czas do osiągnięcia remisji, niskie stężenie dopełniacza C4, częściowa odpowiedź na leczenie, wysoki wskaźnik aktywności choroby TRU, wzrost miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (anti-dsDNA), nadciśnienie tętnicze, ciężka postać TRU z zajęciem narządów pozanerkowych (szczególnie ośrodkowego układu nerwowego) oraz stosowanie niskich dawek leków immunosupresyjnych (*Kale 2023*).

Przez kilka dekad standardowa terapia (SoC, z ang. *standard of care*) dla pacjentów z TZN ograniczała się do stosowania kortykosteroidów (GKS) w połączeniu z cyklofosfamidem (CYC) lub mykofenolanem mofetylu (MMF) (*Kale 2023*). Tradycyjnie aktywna TZN była początkowo w tzw. fazie indukcji, trwającej 3-6 miesięcy leczona była dużymi dawkami leków immunosupresyjnych – hydroksychlorochiną, dużymi dawkami kortykosteroidów, CYC lub MMF, w celu wywołania remisji choroby, a następnie – w tzw. fazie podtrzymującej – małymi dawkami kortykosteroidów w połączeniu z MMF lub azatiopryną (AZA), celem zapobiegnięcia zaostrzeniom choroby (*De Vriese 2025, Kale 2023*).

Należy jednak podkreślić, że pomimo iż GKS są standardem leczenia w redukowaniu aktywacji układu odpornościowego i stanu zapalnego w wielu chorobach zapalnych i układowych chorobach

autoimmunologicznych ich stosowanie wiąże się również z działaniami niepożądanymi, które ograniczają czas trwania terapii i możliwą do zastosowania dawkę (*Enríquez-Merayo 2023*). W badaniach wykazano, że ekspozycja na GKS chorych na TRU wiąże się z postępującym i zwiększonym uszkodzeniem narządowym (*PTR 2023*). Szacuje się, że w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania TRU co najmniej połowa pacjentów doświadcza uszkodzeń narządowych (*Enríquez-Merayo 2023*). Niekorzystne efekty kliniczne stosowania GKS są zależne od ich dawek (*PTR 2023*) i czasu trwania ekspozycji na leczenie. Pacjenci z TRU stosujący GKS są bardziej podatni na ciężkie zakażenia (zwłaszcza dotyczących płuc, skóry i układu moczowego), a chorzy z TRU i TZN mają zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (*Enríquez-Merayo 2023*). Ciężkie zakażenia występują u około 10% chorych z TZN w okresie 6 miesięcy i 12% w okresie 12 miesięcy (*Figueroa-Parra 2024*). Dobrze poznanym efektem długotrwałej i wysokodawkowej terapii GKS jest rozwój zespołu metabolicznego – nadciśnienia tętniczego, insulinooporności, cukrzycy i przyrostu masy ciała. Stosowanie GKS jest związane także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej i powikłań mięśniowo-szkieletowych (martwicy jałowej kości, osteoporozy i złamań osteoporotycznych) (*Enríquez-Merayo 2023*).

Z tego względu **jako inne cele leczenia można wskazać możliwość redukcji dawki kortykosteroidów poniżej określonego progu oraz brak konieczności stosowania leków ratunkowych** (*De Vriese 2025*).

Obecnie obserwuje się zmianę podejścia terapeutycznego, które ewoluuje w kierunku terapii skojarzonej, rozpoczynanej wcześniej i kontynuowanej przez dłuższy czas (*Kale 2023*). W ostatnich latach zatwierdzono nowe terapie – belimumab i woklosporynę (*Lupkynis*) – stosowane w skojarzeniu z podstawową immunosupresją u pacjentów z aktywną TZN. Terapia belimumabem została zatwierdzona w 2011 r. i jest on wskazany w skojarzeniu z podstawowymi lekami immunosupresyjnymi w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek (*ChPL Benlysta 2025*). Z kolei leczenie woklosporyną w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) (*ChPL Lupkynis 2025*) zostało zatwierdzone w 2021 r. Gazyvaro jest jedynym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, które w randomizowanym badaniu fazy III wykazało korzyści w zakresie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) stosuje się u dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.

2.9.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 22 stycznia 2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia farmakologicznego dorosłych chorych z TZN. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2026, przez wiodące towarzystwa/stowarzyszenia krajowe lub międzynarodowe europejskie lub północnoamerykańskie. W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), 2025 (EULAR 2025)¹;*
- *American College of Rheumatology (ACR), 2024 (ACR 2025, ACR 2025a);*
- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2024 (KDIGO 2024, KDIGO 2024a);*
- *Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), 2023 (GLOSEN 2023);*

Leczenie indukcyjne

Wszystkie dostępne opracowania wskazują, że u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek (klasa III/IV ± V) podstawowymi opcjami leczenia immunosupresyjnego, stosowanymi w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS), są:

- analogi kwasu mykofenolowego (MPAA), takie jak mykofenolan mofetylu (MMF) (EULAR 2025, ACR 2025, KDIGO 2024),
- cyklofosfamid w małych dawkach (L-CYC) (EULAR 2025, ACR 2025, KDIGO 2024),
- skojarzenia MPAA z inhibitorem kalcyneuryny (CNI) (EULAR 2025, ACR 2025, KDIGO 2024), o ile nie występuje znaczne pogorszenie czynności nerek ($eGFR >45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (KDIGO 2024),
- skojarzenie MPAA lub L-CYC z belimumabem (BEL) (EULAR 2025, ACR 2025, KDIGO 2024),
- **skojarzenie MPAA z obinutuzumabem (OBI) (EULAR 2025).**

Zgodnie z wytycznymi EULAR 2025, u pacjentów z aktywnym TZN zaleca się leczenie skojarzone obejmujące:

- a) mykofenolan lub niskodawkowy cyklofosfamid dożylny z belimumabem,
- b) mykofenolan z inhibitorem kalcyneuryny (VCS lub TAC),
- c) **mykofenolan z obinutuzumabem.**

¹ Z uwagi na publikację aktualizacji wytycznych EULAR na 2025 r. z opisu wykluczono aktualizację na 2023 r. (EULAR 2023).

Alternatywą dla powyższych schematów pozostaje monoterapia MMF lub niskodawkowym CYC. W przypadku szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek można rozważyć krótkotrwałą terapię wysokodawkowym CYC (6–7 pulsów).

Wytyczne KDIGO 2024 wskazują potrójną terapię z zastosowaniem glikokortykosteroidów (GKS), analogu kwasu mykofenolowego (MPAA) oraz inhibitora kalcyneuryny (CNI) jako jedną z preferowanych opcji leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z klasą III/IV $\pm$ V toczniowego zapalenia nerek (TZN). Terapia ta jest rekomendowana w przypadkach, gdy funkcja nerek jest względnie zachowana (np. eGFR >45 ml/min/1,73 m²), szczególnie u pacjentów z zespołem nerczycowym najprawdopodobniej wynikającym z uszkodzenia podocytów, a także u tych, którzy źle tolerują standardowe dawki MPAA lub nie mogą lub nie chcą być leczeni cyklofosfamidem (CYC). Wśród dostępnych inhibitorów kalcyneuryny preferowane są woklosporyna (VCS) oraz takrolimus (TAC); cyklosporyna jest opcją alternatywną w przypadku braku dostępu do VCS lub TAC. Wybór leczenia powinien być dopasowany do indywidualnych cech pacjenta. KDIGO 2024 podkreśla też konieczność minimalizowania działań niepożądanych związanych z dużymi dawkami GKS, wysokimi dawkami CYC oraz potencjalną neurotoksycznością CNI. Należy również pamiętać, że pacjenci z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stadia CKD G3b–G5) byli zazwyczaj wykluczani z badań klinicznych.

Eksperti ACR wskazują, że w przypadku chorych z TZN klasy III/IV (z klasą V lub bez niej) warunkowo zaleca się schemat immunosupresyjny trójkowy, obejmujący podanie GKS oraz MPAA z belimumabem lub MPAA z CNI lub CYC w niskich dawkach wg schematu ELNT z belimumabem.

Wytyczne GLOSEN 2023 sugerują, że u pacjentów z TZN klasy III/IV $\pm$ V, którzy po 2–3 miesiącach leczenia GKS + MPAA lub po zakończeniu cyklu CYC nie osiągnęli redukcji białkomoczu o co najmniej 25%, należy rozważyć dodanie belimumabu (szczególnie w przypadku utrzymującej się aktywności immunologicznej) lub CNI (zwłaszcza przy nadal znacznym białkomoczu). Trójkowa terapia indukcyjna (GKS + MPAA + CNI) jest zalecana u pacjentów z białkomoczem przekraczającym 3 g/24h lub z pełnoobjawowym zespołem nerczycowym, pod warunkiem, że eGFR wynosi ≥ 45 ml/min/1,73 m², a także w przypadku przeciwwskazań do MPAA, jego nietolerancji lub konieczności ograniczenia dawek GKS. Ponadto, w nefropatii błoniastej (TZN klasy V), GLOSEN 2023 wskazują schemat CNI + GKS z opcjonalnym dodaniem MPAA w zależności od stopnia białkomoczu jako jedną z opcji leczenia indukcyjnego.

Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące powinno obejmować stopniowe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów (GKS), ze względu na ich potencjalne działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem.

Zgodnie z zaleceniami EULAR 2025, po uzyskaniu odpowiedzi nerkowej leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 3 lata, a u pacjentów z utrzymującą się pełną remisją należy rozważyć stopniowe odstawienie terapii immunosupresyjnej po tym okresie, uwzględniając ryzyko nawrotu choroby. Pacjenci początkowo leczeni MMF — w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem, inhibitorem kalcyneuryny lub obinutuzumabem — powinni kontynuować tę terapię w leczeniu podtrzymującym. U chorych, którzy otrzymywali CYC (samodzielnie lub z BEL), lek ten należy zastąpić MMF lub azatiopryną (AZA).

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024, po zakończeniu terapii indukcyjnej rekomenduje się przejście na leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem MPAA jako preferowanej opcji. U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni potrójnym schematem immunosupresyjnym obejmującym belimumab lub CNI (np. woklosporyna) jako uzupełnienie standardowej terapii, kontynuacja tej potrójnej terapii może być stosowana również jako leczenie podtrzymujące. Alternatywnie, w szczególnych przypadkach, azatiopryna (AZA) może być rozważana — szczególnie u pacjentów nietolerujących MMF, niemających do niego dostępu lub planujących ciążę.

Zalecenia ACR 2025 wskazują, że w przypadku uzyskania pełnej odpowiedzi po potrójnej terapii należy kontynuować ten sam schemat, a po podwójnej terapii (GKS + MPAA lub CYC) należy kontynuować terapię MPAA (preferowane nad AZA). W przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi po potrójnej terapii leczenie powinno być dostosowane indywidualnie, a w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi po podwójnej terapii zalecana jest eskalacja do potrójnej terapii immunosupresyjnej.

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), 2025 (EULAR 2025)	Zalecenia EULAR dotyczące postępowania u chorych na TRU z zajęciem nerek — aktualizacja 2025
	Zasady ogólne - Kluczowe dla uzyskania optymalnych wyników leczenia u chorych na TRU są regularne monitorowanie objawów i oznak zajęcia nerek, konsultacje z ekspertami oraz wykonanie biopsji. - Postępowanie u chorych na TRU z zajęciem nerek powinno być zgodne z ogólnymi zaleceniami dla TRU, w tym obejmować leczenie hydroksychlorochiną. - Zajęcie nerek w przebiegu TRU wiąże się z ryzykiem postępującej przewlekłej choroby nerek i powinno być prowadzone w modelu wspólnego, świadomego podejmowania decyzji przez pacjenta i lekarza, w ramach interdyscyplinarnej opieki reumatologiczno-nefrologicznej, z regularną oceną czynników ryzyka progresji choroby nerek. - Celem leczenia jest zapobieganie progresji przewlekłej choroby nerek i zaostrzeniom, kontrola chorób współistniejących oraz poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem; zarówno leczenie immunosupresyjne, jak i nieimmunologiczne (w tym ochrona nerek) są niezbędne. Zalecenia - Biopsja nerki jest zalecana u każdego pacjenta z objawami zajęcia nerek, w szczególności u osób z utrzymującą się białkomoczem ($\geq 0,5$ g/24 h lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu [UPCR] ≥ 500 mg/g) [2b/B], krwinkomoczem kłębuszkowym (2b/C) i/lub niewyjaśnionym spadkiem przesączania kłębuszkowego [2b/C]. - Celem leczenia powinno być uzyskanie poprawy lub utrzymania funkcji nerek w ciągu 3 miesięcy, z równoczesnym zmniejszeniem białkomoczu o co najmniej 25% po 3 miesiącach [2b/C], 50% po 6 miesiącach [2a/B] oraz osiągnięcie wartości UPCR < 700 mg/g po 12 miesiącach [1b/B], a następnie jak najniższej możliwej wartości. - U pacjentów z aktywnym TZN zaleca się dożylną podanie pulsów metyloprednizolonu [2b/C], a następnie doustnych glikokortykosteroidów, które należy stopniowo redukować do ≤ 5 mg prednizonu (lub ekwiwalentu) na dobę w ciągu 4–6 miesięcy [2b/C], a następnie powoli odstawiać u pacjentów z utrzymującą się całkowitą remisją nerkową. - U pacjentów z aktywnym TZN, zwłaszcza z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, zaleca się leczenie skojarzone: a) mykofenolan lub niskodawkową dożylną cyklofosfamid z belimumabem [1b/A], b) mykofenolan z inhibitorem kalcyneuryny (woklosporyną lub takrolimusem) [1b/A], c) mykofenolan z obinutuzumabem [1b/A]. Alternatywą jest monoterapia mykofenolanem [1a/A] lub niskodawkowym dożylnym cyklofosfamidem [1a/A]. - U pacjentów z szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek można rozważyć krótkotrwałą (6–7 miesięcznych pulsów) terapię wysokodawkowym dożylnym cyklofosfamidem [1a/A]. - Po uzyskaniu odpowiedzi nerkowej leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 3 lata [2b/B]. - Pacjenci początkowo leczeni mykofenolanem w monoterapii [1a/A] lub w skojarzeniu z 1) belimumabem [1b/A], 2) inhibitorem kalcyneuryny [1b/A] lub 3) obinutuzumabem powinni kontynuować te terapie. - U pacjentów początkowo leczonych cyklofosfamidem, samodzielnie lub w skojarzeniu z belimumabem, cyklofosfamid należy zastąpić mykofenolanem [1a/A] lub azatiopryną [1a/A].

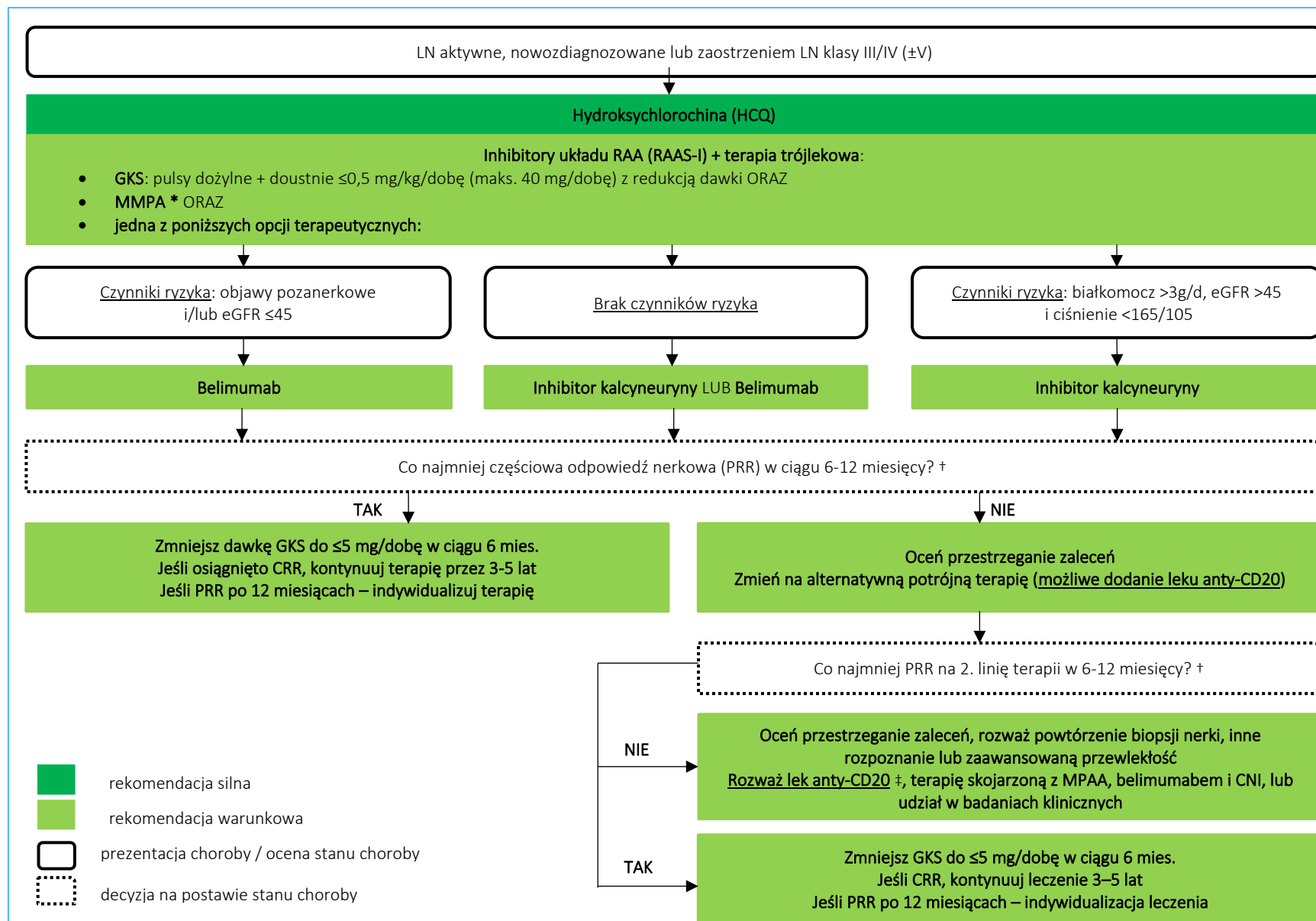
GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
American College of Rheumatology (ACR), 2024 (ACR 2025, ACR 2025a)	• U pacjentów z utrzymującą się całkowitą remisją nerkową należy rozważyć stopniowe odstawianie leczenia immunosupresyjnego i/lub biologicznego po 3 latach od uzyskania odpowiedzi, z uwzględnieniem ryzyka nawrotu choroby [2a/B]. • W przypadku utrzymującej się aktywności choroby lub nawrotu zaleca się zmianę terapii pomiędzy wymienionymi lekami immunosupresyjnymi [2b/B] i/lub biologicznymi [2b/B] oraz konsultację specjalistyczną. • Należy rozważyć ponowną biopsję nerki, zwłaszcza w sytuacjach klinicznej niepewności, w celu oceny: (1) odpowiedzi na leczenie, (2) pogorszenia parametrów laboratoryjnych dotyczących nerek lub (3) planowanego odstawienia leczenia immunosupresyjnego [2b/B]. • Leczenie nieimmunologiczne powinno obejmować: – blokadę układu renina–angiotensyna–aldosteron (u pacjentów z utrzymującą się białkomoczem lub nadciśnieniem tętniczym) [5/D], – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) (u pacjentów stabilnych z utrzymującą się białkomoczem lub szacowanym GFR <60 ml/min/m² lub innymi czynnikami ryzyka progresji PChN) [5/D], – statyny (zgodnie z poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego) [5/D], – leki chroniące kości [5/D]. • U pacjentów z cechami mikroangiopatii zakrzepowej (nefropatia zespołu antyfosfolipidowego, zespół podobny do zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub zespół hemolityczno-mocznicowy zależny od dopełniacza) należy rozważyć: – glikokortykosteroidy (dożylnie pulsy metyloprednizolonu) [4/C], – inhibitory dopełniacza [4/C], – leki powodujące deplecję limfocytów B [4/C], – kaplacyzumab [4/C], – wymianę osocza [4/C] i/lub – leczenie przeciwzakrzepowe [2b/C]. • U pacjentek z nieaktywnym zapaleniem nerek i dobrze kontrolowanymi pozanerkowymi objawami TRU można planować ciążę po odbyciu konsultacji przed-koncepcyjnej, wdrożeniu leków bezpiecznych w ciąży i zapewnieniu regularnej, wielospecjalistycznej opieki [1b/A]. • Wszystkie metody terapii nerkozastępczej mogą być stosowane u pacjentów z TRU; u osób z klinicznie nieaktywną chorobą pozanerkową przez co najmniej 6 miesięcy należy rozważyć przeszczepienie (w tym od dawcy żywego i przeszczepienie uprzedzające dializoterapię) [2b/C].
	Leczenie aktywnego TZN (klasa III/IV lub klasa V)
Zalecenia ogólne (GPS, z ang. <i>good practice statements</i>):	• U osób z podejrzeniem TZN w celu zahamowania ostrego stanu zapalnego, oczekując na wynik biopsji nerki i badania histopatologicznego należy szybko wdrożyć leczenie glikokortykosteroidami. • Dawkowanie leków stosowanych w TZN powinno być dostosowywane u osób z obniżonym GFR na początku terapii oraz okresowo w trakcie leczenia. • Dodatkowe leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć we współpracy z nefrologiem u osób z TZN i istotnymi czynnikami ryzyka zakrzepicy (np. niskie stężenie albuminy w surowicy w kontekście ciężkiej białkomoczu).

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	Zalecenia dla osób z aktywnym/nowym/zaostreniem TZN klasy III/IV lub V: • Jeśli pacjent nie stosuje hydroksychlorochiny (HCQ), stanowczo zaleca się jej włączenie i kontynuowanie, o ile nie ma przeciwwskazań, w celu kontrolowania i zapobiegania objawom klinicznym tocznia [rekomendacja: silna; jakość dowodów: niska-bardzo niska]. • Przy jakimkolwiek wzroście poziomu białkomoczu, w tym $<0,5$ g/g, warunkowo zaleca się dodanie inhibitora układu RAA (RAAS-I) [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: niska-bardzo niska]. • Warunkowo zaleca się: pulsacyjne podanie dożylnego glikokortykosteroidu: 250–1000 mg metyloprednizolonu przez 1–3 dni, następnie doustne glikokortykosteroidy $\leq 0,5$ mg/kg/dobę (maks. 40 mg/dobę) z redukcją do dawki docelowej ≤ 5 mg/dobę w ciągu 6 miesięcy [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: umiarkowana-niska]. • Warunkowo zaleca się osobom, które osiągnęły i utrzymały całkowitą odpowiedź po leczeniu dowolną (potrójną lub podwójną) terapią immunosupresyjną, całkowity czas trwania leczenia wynoszący co najmniej 3-5 lat [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: niska]. Zalecenia dla osób z aktywnym/nowym/zaostreniem TZN klasy III/IV (z klasą V lub bez niej): • Warunkowo zaleca się potrójny schemat immunosupresyjny składający się z: ○ pulsacyjnych glikokortykosteroidów dożylnych 250–1000 mg metyloprednizolonu przez 1–3 dni, ○ następnie doustnych GKS $\leq 0,5$ mg/kg/dobę (maks. 40 mg/dobę) z redukcją, oraz jednego z poniższych schematów: ▪ MPAA + belimumab, ▪ MPAA + CNI, ▪ cyklofosfamid w niskich dawkach wg schematu ELNT + belimumab (po zakończeniu kursu CYC – zamiana na MPAA) [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: umiarkowana-niska]. Inne zalecenia: • Warunkowo zaleca się, że preferowane jest leczenie oparte na MPAA nad leczeniem opartym na cyklofosfamidzie (CYC) [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: niska-bardzo niska]. • W przypadku białkomoczu ≥ 3 g/g warunkowo zaleca się potrójny schemat obejmujący dożylne glikokortykosteroidy w pulsach (250-1000 mg metyloprednizolonu dziennie przez 1-3 dni), następnie stopniowe zmniejszanie dawki doustnego glikokortykosteroidu ($\leq 0,5$ mg/kg/dobę, maksymalna dawka 40 mg/dobę), wraz z MPAA oraz CNI — zamiast schematu zawierającego belimumab [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: niska]. • Przy objawach pozanerkowych warunkowo zaleca się potrójny schemat z belimumabem zamiast schematu zawierającego CNI [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: niska]. • Warunkowo zaleca się docelową dawkę MMF na poziomie 2-3 g/dobę (lub równoważną) [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska]. • W przypadku leczenia cyklofosfamidem warunkowo rekomenduje się schemat ELNT z niską dawką CYC zamiast miesięcznych pulsów dożylnych w wysokiej dawce [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska]. • Zdecydowanie preferowany jest ELNT z niską dawką CYC nad doustnym codziennym CYC [rekomendacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska]. Zalecenia po uzyskaniu odpowiedzi:

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- W przypadku uzyskania pełnej odpowiedzi po potrójnej terapii należy kontynuować ten sam schemat [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: umiarkowana-niska]. - W przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi po potrójnej terapii leczenie powinno być dostosowane indywidualnie w zależności od czynników klinicznych, w tym dynamiki odpowiedzi [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: brak]. - W przypadku uzyskania pełnej odpowiedzi po podwójnej terapii (GKS + MPAA lub CYC) należy kontynuować terapię MPAA (preferowane nad AZA) [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: umiarkowana-niska]. - W przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi po podwójnej terapii zalecana jest eskalacja do potrójnej terapii immunosupresyjnej [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: brak]. Zalecenia dla osób z aktywnym/nowym/zaostreniem TZN klasy V (czysta): - Przy białkomoczu ≥ 1 g/g warunkowo zaleca się potrójny schemat: pulsacyjne GKS (250-1000 mg metyloprednizolonu dziennie przez 1-3 dni), z następnie stopniowym zmniejszaniem dawki doustnego GKS ($\leq 0,5$ mg/kg/dobę, maksymalnie 40 mg/dobę) + MPAA + CNI — zamiast schematu z MPAA i belimumabem lub CYC i belimumabem [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: pośrednie, bardzo niska]. - Przy białkomoczu < 1 g/g warunkowo zaleca się leczenie GKS i/lub immunosupresantami (MPAA, AZA lub CNI) zamiast braku leczenia glikokortykosteroidami lub innej immunosupresji [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: brak]. Zalecenia dla osób z opornym lub nieodpowiadającym na leczenie TZN: - GPS: W pierwszym kroku należy ocenić dawkowanie leków i przestrzeganie zaleceń, gdyż niewystarczające leczenie to częsta przyczyna braku odpowiedzi. - Jeśli brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6–12 miesiącach: - po terapii podwójnej zalecana jest eskalacja do potrójnej terapii obejmującej dożylny puls GKS (250-1000 mg metyloprednizolonu dziennie przez 1-3 dni), następnie doustne GKS w dawce $\leq 0,5$ mg/kg/dobę (maksymalnie 40 mg/dobę) ze stopniowym zmniejszaniem dawki, a także jeden z następujących schematów: MPAA z belimumabem, MPAA z inhibitorem kalcyneuryny (CNI), lub schemat ELNT z cyklofosfamidem (CYC) i belimumabem [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska-brak]. - po terapii potrójnej zalecana jest zmiana schematu lub dodanie leku anty-CD20 (rytuksymabu lub obinutuzumabu) jako drugiego immunosupresantu [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska-brak]. W przypadku choroby odpornej na leczenie (nieskuteczne dwie standardowe terapie) warunkowo zaleca się eskalację leczenia do intensywniejszego schematu: <u>dodanie leku anty-CD20</u>, - lub potrójna terapia bez GKS: MPAA + belimumab + CNI, - lub skierowanie na leczenie eksperymentalne [rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska-brak]. <u>Diagram prezentujący rekomendacje dotyczące leczenia toczniowego zapalenia nerek klasy III, IV z lub bez współistniejącej klasy V wg ACR 2025 przedstawiono poniżej.</u>



GAZYVARO® (belimumab) z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2024 (KDIGO 2024, KDIGO 2024a)	* - Alternatywna potrójna terapia: glikokortykosteroidy oraz niskodawkowy cyklofosfamid zgodnie z protokołem <i>Euro-Lupus Nephritis Trial</i> i belimumab, przy czym analogi kwasu mykofenolowego zastępują cyklofosfamid po zakończeniu jego stosowania. Schematy z analogami kwasu mykofenolowego są preferowane w porównaniu do schematów z cyklofosfamidem. † - Leczenie należy eskalować lub zmienić wcześniej, nawet już po 3 miesiącach, u pacjentów z szybko pogarszającą się filtracją kłębuszkową (GFR) lub narastającym białkomoczem z powodu ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia nerek. ‡ - Rytuksymab, obinutuzumab lub inne leki.
	Leczenie indukcyjne – TZN klasy III/IV±V: - U chorych z czynnym TZN klasy III, IV, III+V lub IV+V jako leczenie pierwszego wyboru zalecane jest leczenie glikokortykosteroidami (GKS) w skojarzeniu z jednym z poniższych: - analogi kwasu mykofenolowego (MPAA) [rekomendacja 1B] lub - cyklofosfamid podawany dożylnie w małych dawkach (L-CYC) [rekomendacja 1B] lub - belimumab (BEL) oraz albo MPAA albo L-CYC [rekomendacja 1B] lub - MPAA i inhibitor kalcyneuryny (CNI), kiedy czynność nerek nie jest poważnie zaburzona (wielkość przesączania kłębuszkowego w nerkach [eGFR] >45 ml/min/1,73 m²) [rekomendacja 1B]. Dodatkowo w dokumencie przedstawiono zalecenia praktyczne (ang. <i>Practice Point</i>): - Początkowe leczenie schematem immunosupresyjnym obejmującym CNI (woklosporynę, takrolimus lub cyklosporynę) może być preferowane u pacjentów ze względnie zachowaną czynnością nerek i białkomoczem nerczycowym, prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów. Może być również preferowane u pacjentów, którzy nie tolerują standardowej dawki MPAA, lub którzy nie mogą lub nie chcą stosować schematów opartych na cyklofosfamidzie. - U pacjentów, którzy stosowali potrójne schematy immunoterapii, które uwzględniały belimumab i CNI dodane do standardowej immunoterapii, można kontynuować leczenie w fazie podtrzymującej z pomocą potrójnej immunoterapii. Jeżeli u pacjenta, w ramach terapii podtrzymującej nie można zastosować leków z grupy MPAA lub azatiopryny, należy rozważyć zastosowanie: CNI, mizorybiny lub leflunomidu. Leczenie podtrzymujące – TZN klasy III/IV±V - Po zakończeniu leczenia indukcyjnego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą MPAA [rekomendacja 1B]. Zaleca się stosowanie leczenia immunosupresyjnego podtrzymującego w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie inicjujące oraz zapobiegania zaostrzeniom choroby. - U chorych z czynnym TZN klasy III, IV, III+V lub IV+V opcje terapeutyczne w leczeniu podtrzymującym obejmują: - leczenie pierwszego wyboru – zaleca się stosowanie GKS w dawce zredukowanej do <5 mg/d w skojarzeniu z MMF w dawce 1-2 g/d lub MPA w dawce 720-1440 mg/d. Na początku fazy podtrzymującej zalecana dawka MMF to 750-1000 mg BID, a zalecana dawka MPA to 540-720 mg BID; - indywidualne wskazanie lub brak dostępu do MPAA – AZA w dawce 1,5-2 mg/kg/d. Leczenie podtrzymujące AZA należy rozważyć u chorych z nietolerancją MPAA, lub chorych rozważających ciążę, lub gdy MPAA nie jest dostępny; w przypadku niedostępności lub nietolerancji MPAA i AZA – zaleca się stosowanie: - takrolimusu w dawce 4-6 ng/ml, albo - cyklosporyny A w dawce 50-100 ng/ml, albo - mizorybiny w dawce 3-5 mg/kg/d, albo - leflunomidu w dawce 10-20 mg/d.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Spanish Group for the Study of Glomerular Dis- eases (GLOSEN), 2023 (GLOSEN 2023)	W przypadku stosowania GKS w terapii podtrzymującej należy zmniejszyć dawkę do najmniejszej możliwej, z wyjątkiem chorych, u których za pomocą GKS leczone są pozanerkowe objawy tocznia. Odstawienie GKS należy rozważyć w przypadku utrzymania całkowitej odpowiedzi na leczenie przez ≥ 12 mies. U chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję objawów nerkowych i nie mają pozanerkowych objawów TRU, leczenie immunosupresyjne nie powinno trwać krócej niż 36 miesięcy.
	Leczenie TZN klasy V - W przypadku TZN klasy V w biopsji nerki należy monitorować białkomocz oraz przeciwdziałać i leczyć powikłania (np. zakrzepicy, dyslipidemii, obrzęków). Jeśli białkomocz się zwiększy i/lub wystąpią jego powikłania (np. zakrzepica, dyslipidemia, obrzęki), należy rozważyć leczenie immunosupresyjne: - w przypadku białkomoczu nie nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienie tętnicze, stosować leczenie immunosupresyjne w zależności od objawów pozanerkowych TRU, stosować hydroksychlorochinę; - w przypadku zespołu nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienia tętniczego, stosować skojarzone leczenie immunosupresyjne GKS i inny lek (np. MMPA, CYC, CNI, rytuksymab, azatiopryna), stosować hydroksychlorochinę.
	Leczenie nerkozastępcze Chorzy, u których rozwinie się niewydolność nerek mogą być leczeni hemodializą, dializą otrzewnową lub należy rozważyć przeszczepienie nerki, przy czym przeszczepienie nerki jest preferowane w stosunku do długotrwałej dializy.
	Postępowanie w przypadku nawrotu - Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji, nawrót TZN powinien być leczony tą samą terapią indukcyjną, która była stosowana do uzyskania pierwotnej odpowiedzi, lub alternatywną zalecaną terapią pierwszego rzutu. - Leczenie indukcyjne w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV $\pm$ V- U pacjentów z białkomoczem < 3 g/24h, z dobrym <i>compliance</i>, w wieku rozrodczym lub przeciwwskazaniami/nietolerancją cyklofosfamidu sugeruje się podwójną terapię immunosupresyjną GKS + MPAA. - U pacjentów z białkomoczem < 3 g/24h, z ryzykiem braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. risk of therapeutic non-compliance) lub przeciwwskazaniami/nietolerancją wobec MPAA sugeruje się podwójną terapię immunosupresyjną GKS + CYC (schemat Euro lupus). - U pacjentów, u których nie udało się osiągnąć redukcji białkomoczu o co najmniej 25% po 2–3 miesiącach leczenia GKS + MPAA lub na końcu cyklu leczenia cyklofosfamidem, sugeruje się dodanie belimumabu (zwłaszcza jeśli utrzymuje się aktywność immunologiczna) lub CNI (zwłaszcza jeśli utrzymuje się znaczny białkomocz). Stosowanie indukcyjnej potrójnej terapii immunosupresyjnej GKS + MPAA + CNI zalecane jest u pacjentów z białkomoczem > 3 g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym, przy eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji MPAA lub potrzeby redukcji dawki GKS. - Leczenie indukcyjne w toczniowym zapaleniu nerek klasy V (nefropatia błoniasta) 1. U pacjentów z białkomoczem w zakresie 1,0–3,5 g/24h zalecane jest podwójne leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami i CNI (takrolimus, wokslosporyna, cyklosporyna). W przypadku gdy po 3–4 miesiącach leczenia nie została uzyskana zmniejszenia białkomoczu o co najmniej 25%, a zwłaszcza gdy współistnieje uporczywa aktywność immunologiczna, zaleca się dodanie MPAA. 2. U pacjentów z białkomoczem $> 3,5$ g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym zalecane jest potrójne leczenie immunosupresyjne z kortykosteroidami, CNI (takrolimus, wokslosporyna, cyklosporyna) i MPAA. - Leczenie podtrzymujące w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV $\pm$ V U pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy V, leczonych początkowo kortykosteroidami i CNI, zmniejszenie dawki kortykosteroidów powinno być zgodne z zaleceniem: schemat niskich dawek kortykosteroidów w leczeniu

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	podtrzymującym (np. prednizon w dawce 2,5-5 mg/dobę od szóstego miesiąca leczenia), jednak taki schemat musi być dostosowany do charakterystyki pacjenta. Odstawienie kortykosteroidów w miesiącu 18-24 jest zalecane u pacjentów z kliniczną i serologiczną remisją. W przypadku CNI zalecane jest 12-18 miesięcy leczenia, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez 6-12 miesięcy (lub 12-18 miesięcy u pacjentów z PR i znacznym białkomoczem).

AZA – azatiopryna; BEL – belimumab; CNI – inhibitory kalcyneuryny; GKS – glikokortykosteroidy; H-CYC – cyklofosfamid w dużej dawce; L-CYC – cyklofosfamid w małej dawce; TZN – nefropatia toczniowa; MPAA – analogi kwasu mykofenolowego; MMF – mykofenolan mofetylu; OBI – obinutuzumab; RTX – rytuksymab; TAC – takrolimus; VCS – woklosporyna.

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

2.9.2 Finansowanie leczenia

Analizując status refundacyjny poszczególnych substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie MZ 18/12/2025 można je podzielić na objęte refundacją w leczeniu TRU/TZN:

- jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej w zakresie wskazania rejestracyjnego obejmującego TZN –prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, woklosporyna;
- jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestracyjnych – azatiopryna [choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL], chlorochina [choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL], cyklofosfamid [choroby autoimmunizacyjne], cyklosporyna [choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL], mykofenolan mofetylu [nefropatia toczniowa], takrolimus [nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia];
- jako terapie dostępną w ramach programu lekowego B.150 wyłącznie dla chorych na TRU – anifrolumab i rytuksymab.

W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych wytycznymi klinicznymi, jako możliwe do zastosowania w leczeniu chorych z TZN.

Tabela 9. Status rejestracyjny i refundacyjny (wg Obwieszczenia MZ 18/12/2025) leków rekomendowanych/stosowanych w terapii TZN.

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy] *	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ	Rejestracja w TZN?	Refundacja w TZN?
GKS	metyloprednizolon [Medrol, Meprelon, Metypred, Solu-Medrol]	Wskazany m.in. w okresie zaostżenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu: <u>tocznia rumieniowatego układuowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia).</u>	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	TAK	TAK
	prednizon [Encorton]	Wskazany m.in. w leczeniu: <u>tocznia rumieniowatego układuowego</u> oraz w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w <u>zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy</u> lub w celu poprawy <u>czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym</u> . W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	TAK	TAK

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

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy] *	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ	Rejestracja w TZN?	Refundacja w TZN?
leki przeciwnalaryczne	prednizolon [Encortolon, Predasol]	celu zapobieżenia częstym nawrotom.			
		Wskazany m.in. w leczeniu: <u>tocznia rumieniowego układowego</u> oraz w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w <u>zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy</u> lub w celu poprawy <u>czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym</u> . W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	TAK	TAK
		Wskazany m.in. w leczeniu <u>tocznia rumieniowego ogniskowego, podostrego tocznia rumieniowego, leczenia wspomagającego lub profilaktyki nawrotów tocznia rumieniowego układowego</u> .	-	NIE	NIE
leki immunosupresyjne	chlorochina [Arechin]	Wskazany m.in. w leczeniu <u>różnych postaci tocznia rumieniowego, postaci układowej (TRU), tocznia rumieniowego krążkowego (DLE)</u> .	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych m.in. <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u> .	NIE	TAK (off-label)
	azatiopryna [Azathioprine VIS, Imuran]	Wskazany m.in. w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: <u>toczeń rumieniowaty układowy</u> oraz w leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych m.in. <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u> .	NIE	TAK (off-label)
	mykofenolan mofetylu [CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz, Myfenax]	Wskazany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego we wskazaniach pozarejestracyjnych m.in. <u>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy [...] 2) steroidoporny zespół nerczycowy</u> .	NIE	TAK (off-label)
	cyklofosfamid [Endoxan]	Wskazany m.in. w leczeniu białaczki i chłoniaków złośliwych oraz w leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych m.in. <u>choroby autoimmunizacyjne</u> .	NIE	TAK (off-label)

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy] *	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ	Rejestracja w TZN?	Refundacja w TZN?
CNI	cyklosporyna [Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral]	Wskazana m.in. w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszzowych i leczeniu komórkowego odrzucania przeszczepu u chorych uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych m.in. <u>choroby autoimmunizacyjne</u> .	NIE	TAK (off-label)
	takrolimus [Advagraf, Envarsus, Prograf]	Wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby oraz leczeniu w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych obejmujących m.in. idiopatyczny zespół nerczycowy- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; <u>toczniowe zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> .	NIE	TAK (off-label)
	woklosporyna [Lupkynis]	Wskazana w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu <u>czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszana klasą III/V i IV/V)</u> .	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	TAK	TAK
leki biologiczne	rytuksymab [Blitzima, MabThera, Riximyo]	Wskazany w leczeniu m.in. chłoniaka nieziarniczego, reumatoidalnego zapalenia stawów, pęcherzycy zwykłej.	Finansowanie w ramach programów lekowych B.33.; B.75.; B.97.; B.98 i B.157. oraz w ramach katalogu chemioterapii załącznik C.51.	NIE	NIE
	belimumab [Benlysta]	Wskazany m.in. w skojarzeniu z podstawowymi lekami immunosupresyjnymi w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek.	-	TAK	NIE
	anifrolumab [Saphnelo]	Wskazany jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów <u>z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej</u> , pomimo stosowania standardowego leczenia.	Finansowanie w ramach programu lekowego B.150	NIE	NIE

* w przypadku terapii refundowanych w Polsce uwzględniono produkty lecznicze uwzględnione w Obwieszczeniu MZ.

Poza refundacją w ramach Obwieszczenia MZ polscy chorzy mają możliwość ubiegania się o zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Zgodnie z danymi sprawozdanymi przez NFZ i udostępnionymi AOTMiT, w ramach procedury RDTL w okresie 2019 r. – 09.2022 r. u chorych z rozpoznaniem TRU (ICD-10 M32) sfinansowano rytuksymab

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

oraz belimumab (*AWA Lupkynis 2024*). Nowsze dane przekazane przez NFZ wskazują natomiast, że refundację terapii belimumabem w ramach RDTL w latach 2022-2025 otrzymał tylko jeden chory z TZN (*NFZ-DGL.0143.57.2025*).

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Toczniove zapalenie nerek (TZN) to potencjalnie zagrażająca życiu manifestacja toczenia rumieniowatego układowego – choroby autoimmunologicznej, która często atakuje nerki. W przebiegu tej choroby komórki B odpowiedzialne za rozwój autoimmunizacji powodują przewlekły stan zapalny prowadzący do uszkodzenia nerek. Toczniove zapalenie nerek ma głęboki wpływ na życie i perspektywy osób dotkniętych chorobą. Nawet przy zastosowaniu terapii uszkodzenia nerek zazwyczaj postępują z czasem – u nawet jednej trzeciej pacjentów w ciągu 10 lat dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek, w której jedynymi opcjami terapeutycznymi pozostają dializy lub przeszczepienie, a ryzyko zgonu jest wysokie. Biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek zachorowania, osoby z toczniowym zapaleniem nerek przez długie lata doświadczają powikłań związanych z chorobą oraz pogorszenia jakości życia z powodu ogromnego obciążenia, jakie niesie ze sobą ta choroba.

Leczenie TZN w klasach III, IV i V opiera się na intensywnych terapiach immunosupresyjnych obejmujących wysokie dawki kortykosteroidów i zwykle MMF. Choć uznawane są one za standardowymi opcje terapeutyczne ich skuteczność jest ograniczona – odpowiedź na leczenie może być niepełna lub pojawiać się z dużym opóźnieniem, co sprawia, że pacjenci są dłużej narażeni na negatywne skutki aktywnego zapalenia, w tym uszkodzenie nefronów. Z kolei glikokortykosteroidy, mimo ich centralnej roli w terapii TZN, zwiększają ryzyko powikłań takich jak choroby sercowo-naczyniowe, osteoporoza, zaćma czy ciężkie zakażenia. Podobnie, terapie oparte na inhibitorach kalcyneuryny (CNI), takich jak takrolimus czy cyklosporyna, choć skuteczne, są związane z istotnymi działaniami niepożądanymi, w tym nadciśnieniem, zaburzeniami funkcji nerek i problemami metabolicznymi. Ich stosowanie utrudnia również konieczność regularnego monitorowania poziomu leku ze względu na wąskie okno terapeutyczne.

Istotną niezaspokojoną potrzebą chorych jest udostępnienie nowych opcji leczenia, które skutecznie zmniejszą ryzyko powikłań i poprawią stan zdrowia osób dotkniętych tą chorobą. Odsetek pełnych odpowiedzi na leczenie pozostaje niski a toksyczność leków – wysoka, co jest szczególnie istotne u młodych kobiet, szczególnie narażonych na zachorowanie. szczególnie narażonych na zachorowanie. Zauważalna jest również konieczność ograniczenia stosowania kortykosteroidów, która pozostaje ważnym wyzwaniem zarówno w początkowej, jak i późniejszej fazie leczenia.

Gazyvaro jest jedynym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, które w randomizowanym badaniu fazy III wykazało korzyści w zakresie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. W badaniu fazy III *REGENCY* wykazano, że niemal połowa pacjentów otrzymujących Gazyvaro w skojarzeniu z terapią standardową osiągnęła CRR, co stanowiło statystycznie istotną i

klinicznie znaczącą poprawę w porównaniu z leczeniem standardowym. Spójne korzyści w zakresie CRR wykazano również we wszystkich analizowanych grupach pacjentów, co podkreśla potencjał terapeutyczny tego leczenia w szerokiej populacji pacjentów z dużymi niezaspokojonymi potrzebami klinicznymi. Profil bezpieczeństwa leku był zgodny z dobrze scharakteryzowanym profilem obserwowanym w jego wskazaniach hematologiczno-onkologicznych.

3 Opis ocenianej interwencji – Gazyvaro (obinutuzumab)

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 antygenu przezbłonowego CD20 – białkiem występującym na określonych typach limfocytów B. W toczniowym zapaleniu nerek chorobotwórcze limfocyty B powodują utrzymujący się stan zapalny, który prowadzi do uszkodzenia nerek. Obinutuzumab oddziałuje z tymi chorobotwórczymi komórkami B – jedną z podstawowych przyczyn toczniowego zapalenia nerek – aby lepiej kontrolować przebieg choroby, chronić nerki przed dalszym uszkodzeniem oraz potencjalnie zapobiec lub opóźnić rozwój schyłkowej niewydolności nerek.

16.10.2025 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA zatwierdził rozszerzenie wskazań rejestracyjnych dla leku Gazyvaro o toczniowe zapalenie nerek. Produkt leczniczy Gazyvaro, podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V (*CHMP Gazyvaro 2025, ChPL Gazyvaro 2025*).

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Gazyvaro z dnia 4 grudnia 2025 r. (*ChPL Gazyvaro 2025*).

Tabela 10. Opis ocenianej interwencji – Gazyvaro (obinutuzumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/937/001
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r.
		Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 4 grudnia 2025 r.		
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC		L01FA03
Dostępne preparaty		Gazyvaro 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<u>Właściwości farmakodynamiczne</u>
		Mechanizm działania 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 antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrziałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

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.

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, in vivo obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab-przeciwciała typu II- charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynierijnymi, charakteryzuje się podwyższoną ADCC i ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynierijnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego.

W głównym badaniu z udziałem pacjentów z PBL (BO21004/CLL11), u 91% (40 z 44) pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B (określanych jako liczba limfocytów B CD19+ < 0,07x 10⁹/l) na zakończenie okresu leczenia i w pierwszych 6 miesiącach okresu obserwacyjnego. Odnowienie się puli limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 35% (14 z 40) pacjentów bez progresji choroby i u 13% pacjentów (5 z 40), u których nastąpiła progresja.

W głównym badaniu z udziałem pacjentów z iNHL (GAO4753/GADOLIN), u 97% (171 ze 176) pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B na zakończenie okresu leczenia, oraz u 97% (61 z 63) utrzymującą się deplecję po więcej niż 6 miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Odnowienie się limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 11% (5 z 46) pacjentów, u których można było przeprowadzić ocenę.

W kluczowym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z TZN (CA41705/REGENCY), u 99,2% (127 ze 128) pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono deplecję limfocytów B (zdefiniowaną jako liczba limfocytów B CD19+ wynosząca <10 komórek/μl) w Tygodniu 4, a u 95% (117 ze 123) pacjentów w Tygodniu 76. Zmniejszenie liczby krążących naiwnych komórek B (które nie zetknęły się wcześniej z czynnikiem chorobotwórczym), komórek B pamięci i plazmablastów/komórek plazmatycznych obserwowano do Tygodnia 4 i utrzymywało się ono na niskim poziomie do Tygodnia 76 po rozpoczęciu leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne

Do celów analizy danych farmakokinetycznych dotyczących 469 pacjentów z iNHL, 342 pacjentów z PBL i 130 pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*- DLBCL) otrzymujących obinutuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w badaniach fazy I, fazy II i fazy III opracowano model populacyjnej analizy farmakokinetycznej.

Wchłanianie

Obinutuzumab podaje się we wlewach dożylnych, dlatego ocena wchłaniania nie ma zastosowania. Nie przeprowadzono badań oceniających inne metody podania. W oparciu o model populacyjny analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z PBL po wlewie w Dniu 1 szóstego Cyklu, średnie C_{max} wyniosło 465,7 μg/ml a wartość AUC(τ) wyniosła 8961 μg•d/ml, a u pacjentów z iNHL szacunkowa mediana C_{max} wynosiła 539,3 μg/ml, a wartość AUC(τ) wyniosła 10956 μg•dobę/ml.

Dystrybucja

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

Po dożylnym podaniu objętość dystrybucji kompartmentu centralnego (2,98 l u pacjentów z PBL i 2,97 l u pacjentów z iNHL) jest zbliżona do objętości surowicy, co pokazuje, że dystrybucja może być w znacznym stopniu ograniczona do osocza i płynu śródmiąższowego.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań nad metabolizmem obinutuzumabu. Przeciwciała eliminowane są w większości w drodze katabolizmu.

Eliminacja

Klirens obinutuzumabu u pacjentów z PBL wynosił w przybliżeniu 0,11 l/dobę, a u pacjentów z iNHL 0,08 l/dobę, przy średnim okresie półtrwania $T_{1/2}$ 26,4 dnia u pacjentów z PBL oraz 36,8 dnia u pacjentów z iNHL. Eliminacja obinutuzumabu przebiega dwiema równoległymi ścieżkami klirensu: ścieżką liniową i ścieżką nieliniową z funkcją zmienną w czasie. Podczas leczenia początkowego dominującą ścieżką, którą jest eliminowana większość produktu leczniczego, jest klirens nieliniowy zmienny w czasie. W miarę trwania leczenia, klirens nieliniowy maleje, a dominującym staje się klirens liniowy. Wskazuje na model farmakokinetyczny TMDD (ang. *target mediated drug disposition*, TMDD), gdyż początkowa duża ilość komórek CD20 powoduje gwałtowne usuwanie obinutuzumabu z krwiobiegu. Jednak, kiedy większość komórek CD20 jest już związana z obinutuzumabem, wpływ modelu TMDD na jego farmakokinetykę jest minimalny.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć jest współzmienną, co tłumaczy zmienność pomiędzy pacjentami, o 22% większy klirens w stanie stacjonarnym (CLss) i o 19% większą objętość dystrybucji (V) u mężczyzn. Niemniej jednak, wyniki analizy populacyjnej wskazują, że różnice w ekspozycji nie są istotne (szacunkowa mediana AUC i Cmax u pacjentów z PBL wynosiły odpowiednio 11282 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ i 578,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u kobiet oraz 8451 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ i 432,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u mężczyzn w Cyklu 6, a wartości AUC i Cmax u pacjentów z iNHL wynosiły odpowiednio 13172 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ i 635,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u kobiet oraz 9769 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ i 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u mężczyzn) co wskazuje, że nie ma konieczności modyfikacji dawki w zależności od płci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przewlekła białaczka limfocytowa i chłoniak grudkowy

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wiek nie wpływał na farmakokinetykę obinutuzumabu. Nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych obinutuzumabu wśród pacjentów poniżej 65 roku życia (n=375), pacjentów w wieku 65-75 lat (n=265) i pacjentów powyżej 75 roku życia (n=171).

Tocznikowe zapalenie nerek

Nie przeprowadzono badań w celu oceny farmakokinetyki obinutuzumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę obinutuzumabu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Przewlekła białaczka limfocytowa i chłoniak grudkowy

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wartość klirensu kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę obinutuzumabu. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (klirens kreatyniny 50-89 ml/min, n=464) lub umiarkowanymi (klirensem kreatyniny 30 do 49 ml/min, n=106) była zbliżona do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min, n=383). Dane

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

	farmakokinetyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) są ograniczone (n=8), dlatego nie można ustalić zaleceń odnośnie dawkowania. <u>Toczniove zapalenie nerek</u> Populacyjna analiza farmakokinetyki (n = 196) obinutuzumabu wykazała, że wartość klirensu kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę 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. Niewydolność wątroby Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z niewydolnością wątroby. Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) • Produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (patrz punkt 5.1 ChPL). Chłoniak grudkowy (ang. <i>Follicular lymphoma</i>, FL) • Produkt leczniczy Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym (patrz punkt 5.1 ChPL). • Produkt leczniczy Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. <u>Toczniove zapalenie nerek (TZN)</u> Produkt leczniczy Gazyvaro, podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji. <u>Dawkowanie</u> <u>Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)</u> U pacjentów z dużą masą guza i (lub) z dużą liczbą krążących limfocytów ($> 25 \times 10^9/l$) i (lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70$ ml/min) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinolu) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami (patrz punkt 4.4 ChPL). Pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe.
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem

Premedykacja stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została opisana w tabeli poniżej (patrz także punkt 4.4 ChPL). Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z FL i obowiązkowa u pacjentów z PBL w pierwszym cyklu oraz u pacjentów z TZN (patrz tabela poniżej). Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi poniżej.

Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu (patrz punkt 4.4 ChPL).

Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.4 ChPL).

Wskazanie/ Dzień leczenia/ Cykl	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1 w PBL i FL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ^{1,4} (obowiązkowe dla PBL, zalecane w FL)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ¹ (obowiązkowe)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Wszystkie kolejne wlewy w PBL i FL	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	
	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB	Kortykosteroidy dożylnie ^{1,4}	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

TZN	Wszyscy pacjenci	pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów $>25 \times 10^9/l$	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
			Kortykosteroidy dożylnie ⁵ Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ⁶	Zakończenie podawania na 30 do 60 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
			Leki przeciwhistaminowe ³	Począwszy od Dawki 6, kortykosteroidy dożylne należy podawać wyłącznie pacjentom, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem

¹ 100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu. Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ nie powoduje on zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem.

² np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ np. 50 mg difenhydraminy

⁴ Jeśli schemat chemioterapii zawierający kortykosteroidy jest podawany tego samego dnia co produkt leczniczy Gazyvaro, kortykosteroid można podać jako doustny produkt leczniczy, jeśli nastąpi to przynajmniej 60 minut przed podaniem produktu leczniczego Gazyvaro i wówczas nie ma konieczności dodatkowego dożylnego podania kortykosteroidu w ramach premedykacji.

⁵ 80 mg metyloprednizolonu dożylnie

⁶ 650-1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

DawkaToczniove zapalenie nerek

Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro jest podawana dożylnie (patrz tabela poniżej).

Produkt leczniczy Gazyvaro należy stosować w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu.

Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek

Numer dawki	Moment w okresie leczenia	Dawka
1	Początkowa infuzja	1000 mg
2	Tydzień 2 (dwa tygodnie po podaniu dawki 1)	1000 mg

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

3	Tydzień 24	1000 mg
4	Tydzień 26 (dwa tygodnie po podaniu dawki 3)	1000 mg
5* i kolejne	Co 6 miesięcy	1000 mg

*Dawkę 5 należy podać sześć miesięcy po podaniu dawki 4

W Tygodniu 76 i w kolejnych tygodniach należy dokonać oceny stanu pacjenta i odpowiedzi na leczenie oraz przeprowadzić odpowiednią analizę stosunku korzyści do ryzyka w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia.

Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie- nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki. Schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować w celu zachowania właściwych odstępów między dawkami.

Modyfikacja dawki podczas leczenia (wszystkie wskazania)

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro.

Informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia objawów działań niepożądanych (w tym reakcji związanych z wlewem), patrz paragraf poniżej (Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem lub punkt 4.4 ChPL).

Szczególne grupy pacjentówPacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z TZN w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min), patrz punkt 5.2 ChPL. Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.8 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma możliwości określenia szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak 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

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

Sposób podawania

Produkt leczniczy Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną (patrz punkt 6.6 ChPL). Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego Gazyvaro przed podaniem- patrz punkt 6.6 ChPL.

Instrukcje dotyczące prędkości wlewu przedstawiono w tabeli poniżej.

Toczniove zapalenie nerek

Początkową infuzję produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ze standardową prędkością wlewu (patrz tabela poniżej).

Toczniove zapalenie nerek: standardowa szybkość wlewu

Numer dawki	Moment w okresie leczenia	Szybkość wlewu
1	Początkowa infuzja (1000 mg)	Podawać z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
2	Tydzień 2- dwa tygodnie po podaniu dawki 1 (1000 mg)	Podawać z prędkością 100 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
3	Tydzień 24 (1000 mg)	
4	Tydzień 26- dwa tygodnie po podaniu dawki 3 (1000 mg)	
5* i kolejne	Co 6 miesięcy (1000 mg)	

*Dawkę 5 należy podać sześć miesięcy po podaniu dawki 4

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, w sposób określony poniżej (patrz punkt 4.4 ChPL).

Toczniove zapalenie nerek (TZN)

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów podawanie wlewu można wznowić z prędkością zmniejszoną o co najmniej 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

Przeciwwskazania

pacjenta nie zaobserwowano dalszych objawów reakcji związanej z wlewem, można wznowić infuzję w przedziałach czasowych i stopniach zwiększania prędkości właściwych dla danej dawki (patrz tabela powyżej).

Należy wstrzymać podawanie wlewu i całkowicie zakończyć leczenie, jeżeli u pacjenta po raz drugi wystąpi reakcja związana z wlewem Stopnia 3.

- Stopień 1-2 (łagodnie do umiarkowanego): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu o 50% w stosunku do prędkości podawania w momencie wystąpienia reakcji i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować z mniejszą prędkością przez dodatkowe 30 minut. Jeżeli u pacjenta nie występują żadne dalsze reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz tabela powyżej).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (podać) nazwę handlową i numer serii podawanego produktu w historii choroby danego pacjenta. Na podstawie analizy podgrup wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym, skuteczność leczenia pacjentów z małym ryzykiem FLIPI (0-1) nie została potwierdzona (patrz punkt 5.1 ChPL). Przy wyborze terapii w tej grupie pacjentów należy wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro i chemioterapii oraz aktualny stan pacjenta.

Toczniove zapalenie nerek (TZN)

Zakażenia

Nie należy podawać produktu leczniczego Gazyvaro, gdy u pacjenta występuje czynne zakażenie. Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro i po jego zakończeniu mogą wystąpić ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze oraz nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gazyvaro u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV). Badania powinny uwzględniać co najmniej oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby.

Neutropenia

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym gorączki neutropenicznej. Pacjentów, u których wystąpi neutropenia, należy dokładnie monitorować poprzez regularne wykonywanie badań laboratoryjnych do momentu ustąpienia objawów. Jeśli wymagane jest wdrożenie leczenia, powinno być ono podawane zgodnie z lokalnymi standardami i należy rozważyć podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z wlewem

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

U pacjentów z TZN reakcje związane z wlewem występowały głównie podczas podawania pierwszej dawki 1000 mg. Reakcje związane z wlewem były głównie łagodne (stopień 1) do umiarkowanych (stopień 2) i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie (patrz punkt „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”). Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich (stopień 3) i zagrażających życiu (stopień 4), wymagających leczenia objawowego. W celu uzyskania informacji na temat postępowania profilaktycznego patrz punkt 4.2 ChPL.

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku, gdy u pacjenta:

- wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego,
- wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4 (czyli zagrażające życiu) lub
- powtórnie wystąpią (przedłużające się lub nawrotowe) reakcje związane z wlewem stopnia 3 (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas trwania wlewu i po jego zakończeniu. Podczas wlewu dożylnego produktu leczniczego Gazyvaro może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu. Pacjentów z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających ze wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

U pacjentów z PBL i (lub) FL leczonych produktem leczniczym Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (patrz punkt 4.8 ChPL), jednak takich przypadków nie zgłaszano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w badaniach z kontrolą placebo prowadzonych w TZN. U każdego pacjenta, u którego wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego należy rozważyć rozpoznanie PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne wskazujące na zaburzenia szlaku korowo-rdzeniowego (np. osłabienie mięśni, paraliż i zaburzenia czucia), nieprawidłowe czucie, objawy mózdkowe i zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), nakłucie lędźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem leczniczym Gazyvaro należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Pacjenta należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.

Immunizacja

Nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa uodpornienia żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po zastosowaniu terapii produktem leczniczym Gazyvaro, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem leczniczym Gazyvaro lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na obinutuzumab, niemowlęta powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B, a podanie szczepionek z żywymi wirusami powinno zostać

Charakterystyka produktu leczniczego – Gazyvaro (obinutuzumab)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	odroczone, dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych. Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem prowadzącym dziecka (patrz punkt 4.6 ChPL).
	Pacjenci w podeszłym wieku Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z TZN w wieku powyżej 65 lat.
	Zaburzenia czynności nerek Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
	Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Gazyvaro jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”;
• „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (MZ 18/12/2025).

Tabela 11. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.po 40 ml	05902768001105	1148.0, Obinutuzumab	9700,00	10476,00	11104,56	11104,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	infuzji, 1000 mg										

B.12.FM. – Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85);

B.79. – Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1).

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

4 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Gazyvaro (obinutuzumab) podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V (*CHMP Gazyvaro 2025, ChPL Gazyvaro 2025*).

W ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych z toczniowym zapaleniem nerek (LN, *lupus nephritis*) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)” planuje się udostępnienie terapii obinutuzumabem u osób spełniających następujące kryteria:

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 postępującego spadku eGFR lub narastania UPCR, oraz jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane lub nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania;

2) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;

3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;

4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR /KDIGO/PTR.

5 Liczebność populacji docelowej

W epidemiologicznym oszacowaniu liczebności chorych (potencjału) kwalifikujących się do zastosowania produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu nefropatii toczniowej w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi dotyczącymi zachorowalności na tocznia rumieniowatego zgodnie z danymi NFZ oraz badaniem kwestionariuszowym *IQVIA 2025*, wykonanym w celu zbadania krajobrazu leczenia nefropatii toczniowej w warunkach polskiej praktyki klinicznej. [REDACTED]

Wyjściowe oszacowanie liczebności populacji docelowej w wariancie podstawowym przeprowadzono w oparciu o schemat przedstawiony na poniższym wykresie.

Wykres 2. Diagram oszacowania populacji docelowej dla terapii OBI+SoC.



W celu wyznaczenia wielkości populacji docelowej, w pierwszym kroku wykonano ekstrapolację danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem toczenia rumieniowatego (M32, M32.1, M32.8, M32.9, N08.5, N16.4), opierając się na wartościach podanych w *AWA Lupkynis 2024* dotyczących zachorowalności na toczenia rumieniowatego w latach 2014-2023. Uwzględniono przy tym wartości raportowane dla lat 2014-2019, pomijając okres pandemii COVID-19. Roczna liczba pacjentów w horyzoncie analizy (2027-2028) wyniosła około 12 tys. chorych.

Korzystając z oszacowań Ekspertów, uzyskanych w ramach niepublikowanego badania IQVIA, w dalszej analizie przyjęto, że [REDACTED] wystąpi nefropatia

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

toczniowa [REDACTED]. Spośród tej grupy, subpopulację kwalifikującą się na leczenie stanowią pacjenci spełniający kryteria szczegółowe wynikające z kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego *REGENCY* (klasa III lub IV +/- klasa V tocznia układowego z aktywną nefropatią toczniową, wartość wskaźnika białko/kreatynina w moczu (uPCR) ≥ 1 , obecność przeciwciał przeciwnukleardowych (ANA) potwierdzona mianem ANA $\geq 1:80$, wskaźnik filtracji kłębuszkowej: eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², nieobecność krańcowej choroby nerek wymagającej dializ lub przeszczepienia). Zgodnie z wynikami badania IQVIA, podgrupa ta stanowi ok. [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ostatecznie, liczebność populacji docelowej w latach horyzontu analizy wyniosła: [REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono liczebności chorych na każdym etapie oszacowania.

Tabela 12. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (MMF+prednizon), w pierwszych dwóch latach refundacji.

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



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

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Gazyvaro nie podlegał ocenie przed AOTMiT we wskazaniu do leczenia TZN.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Gazyvaro w leczeniu TZN przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny rozpoczęcia oceny zasadności finansowania obinutuzumabu w leczeniu TZN odnaleziono na portalach: CADTH/CDA-AMC (*CADTH/CDA-AMC 2025*), NCPE (*NCPE 2025*), NICE (*NICE 2026*), SMC (*SMC 2026*). Przegląd informacji o tych procesach zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2026 r.

Tabela 13. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla obinutuzumabu stosowanego w leczeniu TZN.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Rekomendacja	Rozpatrywane wskazanie
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	pozytywna (draft rekomendacji)	Wskazanie: w skojarzeniu z terapiami immunosupresyjnymi w leczeniu z nefropatią toczniową. Publikacja draftu rekomendacji: 22.01.2026 r. Spodziewane zakończenie oceny: 11.03.2026 r.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	negatywna	Wskazanie: w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią TZN klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)/ <i>Canada's Drug Agency</i> (CDA-AMC)	Ocena w toku	Wskazanie: do leczenia dorosłych pacjentów z aktywnym zapaleniem nerek w przebiegu tocznia, którzy otrzymują standardową terapię. Spodziewane zakończenie oceny: po 07.04.2026 r.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	Ocena w toku	Wskazanie: w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią TZN klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Spodziewane zakończenie oceny: data nieznana.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG) / <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i> (AWTTC)	-	-
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	-	-
Niemcy	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	-	-
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	-	-
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	-	-

Brytyjska agencja NICE opublikowała draft rekomendacji, w którym wskazuje na zasadność finansowania terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią TZN klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V, pod warunkiem dostarczenia leku na warunkach uzgodnionych z Wnioskodawcą (NICE 2026).

Irlandzka agencja HTA NCPE oceniała zasadność finansowania obinutuzumabu w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią TZN klasy III lub IV, w tym ze

współistniejącą klasą V. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) zdecydowano o wydaniu negatywnej rekomendacji refundacyjnej dla zastosowania ocenianej interwencji po przedłożonej cenie. W kolejnym etapie raport oceniający NCPE wraz z rekomendacją zostanie rozpatrzony przez Raport oceniający NCPE wraz z rekomendacją zostanie rozpatrzony przez *Health Service Executive* (HSE) przy podejmowaniu decyzji o refundacji, z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie *Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013*. HSE przy podejmowaniu decyzji o refundacji, z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie *Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013*. (NCPE 2025).

7 Dobór komparatorów

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

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

Przedkładane analizy dotyczą obinutuzumabu 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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (ACR 2024, EULAR 2025, KDIGO 2024) u chorych z czynnym TZN klasy III, IV, V, III+V lub IV+V zaleca się stosowanie w ramach leczenia indukującego schematów immunosupresyjnych obejmujących GKS w skojarzeniu z MMF, L-CYC. Rekomenduje się również schematy bardziej złożone, gdzie do GKS i MMF dodawany jest CNI (najczęściej VCS lub rzadziej TAC) lub do GKS i MMF/L-CYC dodawany jest belimumab.

Powyższe wskazuje, że rozpatrywana interwencja będzie stosowana w podobnym momencie terapii co inne schematy potrójne, tj. z CNI (woklosporyna) dodana do GKS i MMF lub belimumab dodany do GKS i MMF/L-CYC. Spośród nich, w warunkach polskich finansowaniem objęte są GKS, CYC, MMF oraz woklosporyna (CNI) [w ramach refundacji aptecznej]. Leki biologiczne – anifrolumab, belimumab i rytuksymab nie są dostępne dla polskich chorych na TZN.

Anifrolumab i rytuksymab są obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, TRU) (ICD-10: M32)” wyłącznie dla chorych na TRU. Co prawda zapisy programu nie wykluczają wprost możliwości leczenia tymi lekami chorych z TRU ze współistniejącym TZN, jednak w przypadku obu tych leków wskazania rejestracyjne nie obejmują leczenia TZN.

Anifrolumab nie jest ujmowany w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia TZN (ACR 2025 i EULAR 2025), co wynika z słabej jakości dowód klinicznych na jego skuteczność w tym wskazaniu. Zastosowanie anifrolumab było oceniane w badaniu II fazy *TULIP-LN* (z badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, wykuczano chorych z TZN), którego wyniki wskazywały, że anifrolumab dodany do leczenia GKS i MMF

może stanowić pewną alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z aktywnym LN. Należy jednak podkreślić, że to intensywny schemat dawkowania anifrolumabu (900 mg $\times$ 3, następnie 300 mg) był liczbowo lepszy od placebo w odniesieniu do kilku klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym bardziej rygorystycznych definicji całkowitej odpowiedzi nerkowej. Natomiast pierwszorzędowy punkt końcowy (względna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej w 24-godzinny stosunku białka do kreatyniny w moczu [UPCR] w 52. Tygodniu) nie został osiągnięty w połączonych grupach leczonych anifrolumabem w porównaniu z placebo (*Jayne 2022*). Potencjalne korzyści z zastosowania anifrolumabu odnotowywano by więc wyłącznie dla chorych leczonych w intensywnym schemacie dawkowania tego leku, podczas gdy zgodnie z ChPL i aktualnie obowiązującym programem lekowym dla anifrolumabu nie dopuszcza się takiej intensyfikacji leczenia. W związku z powyższym należy założyć, że anifrolumab nie jest obecnie stosowany w ramach programu lekowego w leczeniu TZN.

W wytycznych klinicznych EULAR 2025 wymienia się **rytuksymab** jako lek do zastosowania u chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, jednak w uzasadnieniu wskazano wyraźnie, że rekomendacja ta jest wynikiem obserwacji z praktyki klinicznej (*Weidenbusch 2013*), a w badaniach RCT np. w próbie *LUNAR* nie odnotowano korzyści z takiego leczenia (w 52. tygodniu wskaźniki odpowiedzi nerek nie różniły się statystycznie między grupami rytuksymabu vs. placebo). Jednocześnie wytyczne wskazują, że w niektórych przypadkach leczenia rytuksymabem deplecja limfocytów B jest niepełna i nieprzewidywalna, co wpływa na odpowiedź na leczenie. Podobnie wytyczne ACR 2025 pozycjonują rytuksymab jako lek możliwy do zastosowania u chorych na oporne na leczenie TZN tj. np. w przypadkach oporności na dwie terapie standardowe, przy czym rekomendacja oparta jest na wyniku metaanalizy badań (i RTC, obserwacyjnych i serii przypadków o dużej heterogeniczności populacji), znacznie różniących się od siebie dawkowaniem leku (*Alshaiki 2018*) i opisie przypadku (*Arora 2022*). Należy więc stwierdzić, że w przypadku rytuksymabu jego potencjalne zastosowanie będzie rozważane jedynie u bardzo wyselekcjonowanej, mocno przeleczonej grupy chorych, gdyż wnioskowanie o słuszności takiego postępowania jest oparte na dowodach niskiej jakości a próby RCT nie potwierdzają jego skuteczności. W związku z powyższym można przyjąć, że zgodnie z zapisami programu lekowego rytuksymab (podobnie jak anifrolumab) będzie stosowany u chorych na TRU, ale nie będzie dedykowany pacjentom z TZN.

Z kolei **belimumab** nie jest objęty refundacją w ramach programu lekowego B.150, a zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ refundację w ramach RDTL w latach 2022-2025 otrzymał tylko jeden chory z TZN, więc nie należy rozpatrywać go jako powszechnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu (*NFZ-DGL.0143.57.2025*). W przypadku wniosku dla woklosporyny w TZN podobną argumentację przyjął AOTMiT (*AWA Lupkynis 2024*).

Tabela 14. Liczba chorych na TRU lub TZN leczonych belimumabem w ramach RDTL (NFZ-DGL.0143.57.2025).

Kod rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10	2023	2024	2025 (1 kwartał)
M32	1	–	
M32.8	7	6	1
M32.9	1	–	
N08.5	–	–	1
łącznie TRU	9	6	1
łącznie TZN	–	–	1

Refundacji podlega również **azatiopryna**, która zgodnie z najnowszymi wytycznymi KDIGO 2024 jest opcją terapeutyczną zalecaną w leczeniu TZN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) w przypadku, gdy MPAA nie może zostać zastosowany ze względu na indywidualne cechy chorego, nie jest dostępny lub nie jest tolerowany. Powyższe wskazuje więc, że leczeniu azatiopryną podlega inna grupa chorych niż wnioskowana, gdyż terapia obinutuzumabem prowadzona będzie jako leczenie dodane do terapii SoC z MMF (pochodną MPAA). Tym samym azatiopryna nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. W przypadku wniosku dla woklosporyny w TZN podobna argumentację przyjęła AOTMiT, wskazując, że azatiopryna jest opcją stosowaną przy braku możliwości podawania MMF (AWA *Lupkynis* 2024), a zatem nie będzie komparatorem dla skojarzenia OBI+MMF (azatiopryny zgodnie z zapisami ChPL nie można łączyć z MMF).

Cyklofosfamid jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej we wskazaniu pozarejestracyjnym choroby autoimmunizacyjne, jednak również on jest odmiennie pozycjonowany niż obinutuzumab. W wytycznych wskazuje się, że jest to element terapii skojarzonej z belimumabem, wg schematu ELNT, co dodatkowo potwierdza, że nie jest on stosowany powszechnie u polskich chorych. Ponadto, wytyczne EULAR 2025 wskazują, że u pacjentów początkowo leczonych cyklofosfamidem z czasem należy zastąpić go mykofenolanem lub azatiopryną. Zatem dopiero w momencie zamiany cyklofosamidu na mykofenolan mofetylu będzie możliwość też dołączenia obinutuzumabu jako opcji *add-on*.

Wśród możliwości leczenia jako lek dodany do MMF należy także wskazać inhibitory kalcyneuryny (**cyklosporynę** – w leczeniu chorób autoimmunologicznych, która zmniejsza AUC mykofenolanu o ok. 30%, jednak nie powoduje to konieczności modyfikacji dawkowania, **takrolimus** – refundowany w przypadku oporności, przeciwwskazań nietolerancji na inne metody leczenia oraz **woklosporynę** – refundowaną od niedawna w TZN, stanowiącą dedykowaną opcję terapeutyczną dla tych pacjentów. W związku z

obecnością w refundacji powszechnie dostępnego (lista apteczna), dedykowanego populacji docelowej, o udowodnionej skuteczności klinicznej i zoptymalizowanym profilu farmakokinetycznym i bezpieczeństwie przedstawiciela inhibitorów kalcyneuryny – woklosporyny (analog strukturalny cyklosporyny), to właśnie ten lek należy wskazać jako obecnie optymalne skojarzenie inhibitora kalcyneuryny z MMF.

Finansowana powszechnie, w ramach refundacji aptecznej woklosporyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszanej klasą III/V i IV/V). Leczenie to jest stosowane na tym samym etapie leczenia co obinutuzumab, w tym samym skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. **W oparciu o powyższe informacje należy stwierdzić, że właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji jest terapia skojarzona woklosporyną z MMF.**

8 Wybór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Podstawowym celem leczenia TZN jest zachowanie funkcji nerek oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności związanej z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością nerek, przy jednoczesnym minimalizowaniu toksyczności związanej ze stosowanymi lekami (KDIGO 2024). Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT istotne klinicznie punkty końcowe obejmują: remisję choroby lub niską aktywność TRU oraz poprawę białkomoczu zgodnie z zaleceniami EULAR. Ponadto redukcja białkomoczu, poprawa stosunku białka w moczu do kreatyniny (UPCR, z ang. *urinary protein-to-creatinine ratio*), brak pogorszenia/poprawa eGFR oraz zmniejszenie dawek/odstawienie glikokortykosteroidów były wskazywane jako punkt końcowe, których poprawa jest odczuwalna przez chorego (AWA Lupkynis 2024).

Również wytyczne EMA wskazują, że badania dotyczące pacjentów z TZN powinny skupiać się przede wszystkim na ocenie funkcji nerek. W związku z tym podstawowe wyniki badań powinny być oparte na punktach końcowych związanych bezpośrednio z czynnością nerek. Jeśli w badaniu uwzględniani są również chorzy na TRU, należy upewnić się, że ewentualne korzyści w zakresie funkcji nerek nie odbywają się kosztem pogorszenia funkcji innych narządów. W ramach oceny punktów pierwszorzędowych można uwzględnić:

- **indukcję znacznej lub całkowitej odpowiedzi nerkowej**, definiowaną jako klinicznie istotną poprawę funkcji nerek w fazie indukcji leczenia, np. poprzez poprawę wskaźników eGFR oraz redukcję uszkodzeń nerek, szczególnie białkomoczu i nieprawidłowości w osadzie moczu. Wartość pierwszorzędowych punktów końcowych powinna być rozpatrywana w kontekście klinicznie znaczących kryteriów, takich jak normalizacja lub powrót do wartości wyjściowych eGFR oraz zmniejszenie białkomoczu poniżej 0,5 g/dobę. Częściowa odpowiedź, czyli niepełny powrót do zdrowia, ale przy zachowanej stabilizacji eGFR w określonych granicach w stosunku do wartości początkowych, może być akceptowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy tylko pod warunkiem wcześniejszej, jasnej definicji oraz odpowiedniego uzasadnienia jej znaczenia. Wyniki dotyczące całkowitej remisji powinny być prezentowane osobno.
- **utrzymanie znacznej lub całkowitej odpowiedzi nerkowej oraz zapobieganie zaostrzeniom nerkowym**, oceniane zarówno poprzez zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń, jak i ich

nasilenia, z uwzględnieniem rodzaju zaostrzenia (nerczycowe i/lub związane z białkomoczem) oraz klasyfikacją względem stanu wyjściowego.

- **zapobieganie długoterminowemu uszkodzeniu nerek**, rozumiane jako spowolnienie progresji przewlekłej choroby nerek (EMA 2015).

Wśród drugorzędowych punktów końcowych specyficznych dla TZN wyróżnia się:

- **częściową odpowiedź**, określaną jako klinicznie istotna poprawa lub stabilizacja GFR bez całkowitego powrotu do wartości prawidłowych lub wyjściowych;
- **wskaźniki kliniczne TRU**, takie jak obecność objawów pozanerkowych oraz ocena ogólnej aktywności choroby;
- **parametry laboratoryjne**, świadczące o aktywności choroby nerek lub jej przewlekłym uszkodzeniu (np. aktywny osad w moczu, białkomocz, zmiany poziomu kreatyniny i eGFR w surowicy);
- **wyniki histopatologiczne z biopsji nerek**, uwzględniające zmiany w indeksach aktywności i przewlekłości, oceniane przynajmniej po 6 miesiącach (jeśli to możliwe);
- **długoterminowe wyniki nerkowe**, takie jak rozwój schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego lub przeszczepu nerki (EMA 2015).

W badaniach klinicznych nad TZN często wykorzystuje się różnorodne punkty końcowe, uwzględniające powyższe wytyczne EMA. Przykładowo należą do nich:

- **całkowita odpowiedź nerkowa** (CRR, z ang. *complete renal response*) obejmująca osiągnięcie wszystkich parametrów: zmniejszenia UPCR $<0,5$; eGFR $\geq 85\%$ wartości początkowej oraz braku wystąpienia zdarzenia przerywającego (def. jako terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia [ESKD lub konieczność długoterminowej dializoterapii lub przeszczepienia nerki, leczenia ratunkowego z wyjątkiem GSK, klinicznie istotne i trwałe pogorszenie UPCR lub eGFR], zgon, przedwczesne zakończenie badania);
- **całkowita odpowiedź nerkowa przy dawce prednizonu $\leq 7,5$ mg/dzień**;
- **odpowiedź białkomoczowa (*proteinuric response*)** – UPCR $<0,8$ bez zdarzenia przerywającego;
- **zmiana eGFR od wartości wyjściowej**;
- **zgon lub zdarzenie związane z nerkami** (niepowodzenie leczenia, pogorszenie białkomoczu, pogorszenie eGFR);
- **ogólna odpowiedź nerkowa** (ORR, z ang. *overall renal response*) obejmująca osiągnięcie całkowitej lub częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR, z ang. *partial renal response*) def. jako $\geq 50\%$

zmniejszenie UPCR w porównaniu z wartością wyjściową, UPCR <1 (lub <3 jeśli wartość wyjściowa wynosiła ≥ 3); eGFR $\geq 85\%$ wartości oraz brak wystąpienia zdarzenia przerywającego.

Ocenie należy również poddać **jakość życia pacjentów**, jako iż wyniki raportowane przez pacjentów (PRO, z ang. *patient-reported outcomes*) są coraz częściej uznawane za nieodłączny element, umożliwiając ocenę dodatkowych aspektów choroby, których nie da się uchwycić za pomocą wskaźników aktywności choroby ocenianych przez lekarzy. Można tego dokonać np. wykorzystując 13-punktowy kwestionariusz *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), który ocenia zmęczenie zgłaszane przez pacjenta i jego wpływ na codzienne aktywności oraz funkcjonowanie. Wyniki dla tego kwestionariusza mieszczą się w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie zmęczenia (Furie 2025). Inne powszechnie stosowane w ocenie jakości życia pacjentów z TRU i TZN kwestionariusze to *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) oraz *Lupus Quality of Life* (LupusQoL) (Williams-Hall 2022).

Niezbędną składową jest również ocena bezpieczeństwa – ocena częstości i nasilenia/ciężkości zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz AEs szczególnego zainteresowania (w tym neutropenii, zakażeń, trombocytopenii, reakcji związanych z wlewem [IRR, z ang. *infusion-related reaction*]). Konieczne jest również monitorowanie oznak życiowych oraz parametrów laboratoryjnych, w tym przeciwciał przeciwciałowych (ADA, z ang. *anti-drug antibody*).

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 15. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Zgon lub zdarzenie związane z nerkami	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności i przebiegu	Krytyczny	- TZN w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do znacznego upośledzenia funkcjonowania nerek, konieczności dializoterapii i/lub zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych - Bezpośredni związek z głównym celem leczenia
Odpowiedź nerkowa (ORR) – osiągnięcie całkowitej lub częściowej odpowiedzi nerkowej	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	- Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; - Ocena CRR ma bezpośredni związek z głównym celem leczenia i odnosi

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			się do nasilenie objawów chorobowych • związek z jakością życia – konieczność stosowania wysokich dawek GKS oznacza pogorszenie objawów chorobowych
Czynność nerek (eGFR, białkomocz, kreatynina) Leczenie towarzyszące/ratunkowe, w tym glikokortykosteroidy Wskaźniki kliniczne i laboratoryjne aktywności tocznia rumieni-watego układu	Punkty końcowe istotne klinicznie, odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Punkt końcowy wskazywany przez ekspertów jako istotny klinicznie punkt końcowy
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	• TZN jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności dializoterapii lub zgonu. • Punkt końcowy umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	• Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro w leczeniu nefropatii toczniowej w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 16. 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 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	- Wiek < 18 lat - Obecność przeciwwskazań do stosowania określonych substancji czynnych, zgodnie z aktualną ChPL

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	leku nie jest przeciwwskazane lub nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania	
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 toczenia 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 postmarketin-gowe; 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	- Badania wczesnej I fazy - Badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - Opisy przypadków, serie przypadków - Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Gazyvaro w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Gazyvaro w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Gazyvaro w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Gazyvaro jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Gazyvaro w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych z TZN.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Gazyvaro. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia TZN. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia

refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 17. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2024 (KDIGO 2024, KDIGO 2024a)</i>	Poziom i jakość dowodów naukowych: • A – wysokiej jakości dowody naukowe, • B – umiarkowanej jakości, • C – niskiej jakości, • D – bardzo niskiej jakości Stopnie rekomendacji: • 1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; • 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.
<i>American College of Rheumatology (ACR), 2024 (ACR 2025, ACR 2025a)</i>	Nie przedstawiono
<i>European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), 2025 (EULAR 2025)</i>	Poziom i jakość dowodów naukowych: • A- spójne badania poziomu 1 • B- spójne badania poziomu 2 lub 3, bądź ekstrapolacje z badań poziomu 1 • C- badania poziomu 4 lub ekstrapolacje z badań poziomu 2, lub 3 • D- dowody poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu
<i>Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), 2023 (GLOSEN 2023)</i>	Nie przedstawiono

10.2 Opis komparatora – Lupkynis (woklosporyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lupkynis z dnia 17 listopada 2025 r. (*ChPL Lupkynis 2025*).

Tabela 18. Opis komparatora – Lupkynis (woklosporyna).

Charakterystyka produktu leczniczego –Lupkynis (woklosporyna)s		
Zagadnienia restrykcyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. Herikerbergweg 292 1101 CT Amsterdam Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	- EU/1/22/1678/001 (180 kapsułek, miękkich) - EU/1/22/1678/002 (576 kapsułek, miękkich)
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17 listopada 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny
Kod ATC		L04AD03
Dostępne preparaty		Lupkynis 7,9 mg kapsułki, miękkie
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne
		<u>Mechanizm działania</u>
		Woklosporyna jest immunosupresyjnym inhibitorem kalcyneuryny, który hamuje kalcyneurynę w sposób zależny od dawki do maksymalnej dawki 1,0 mg/kg mc. Aktywacja limfocytów wiąże się ze wzrostem wewnątrzkomórkowych stężeń wapnia. Kalcyneuryna jest fosfatazą zależną od wapnia/kalmoduliny, której aktywność jest wymagana do indukowania produkcji i proliferacji limfocytów T. Działanie immunosupresyjne prowadzi do hamowania proliferacji limfocytów, produkcji cytokin T oraz ekspresji antygenów powierzchniowych aktywacji komórek T.
		Właściwości farmakokinetyczne
		<u>Wchłanianie</u>
		Po podaniu doustnym (woklosporyna w dawce 23,7 mg dwa razy na dobę) mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi pełnej (wartość Cmax) wynosi 1,5 godziny (zakres: od 0,75 do 2 godzin). W przypadku schematu podawania woklosporyny dwa razy na dobę stan stacjonarny jest osiągany po 6 dniach i woklosporyna ulega kumulacji do około 2-krotności w stosunku do pojedynczej dawki. W stanie stacjonarnym średnia wartość Cmax we krwi pełnej i najmniejsza

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

Charakterystyka produktu leczniczego –Lupkynis (woklosporyna)s

wartość przed podaniem dawki woklosporyny wynosiły odpowiednio 120 ng/mL (32% CV) i 15,0 ng/mL (49% CV). Dane z badań in vitro badające, czy woklosporyna jest substratem transporterów wypływu P-gp lub BCRP są niejednoznaczne, ale nie przewiduje się klinicznie istotnych działań inhibitorów P-gp/BCRP.

Jednoczesne podawanie woklosporyny z pokarmem zmniejszało zarówno szybkość, jak i zakres wchłaniania. Wartości C_{max} i AUC woklosporyny zostały zmniejszone o 53% i 25% w przypadku żywności o dużej zawartości tłuszczu oraz o 29% i 15% w przypadku żywności o małej zawartości tłuszczu. Te zmiany uznano za pozbawione znaczenia klinicznego. Dlatego woklosporynę można przyjmować wraz z pokarmem lub oddzielnie.

Dystrybucja

Woklosporyna wiąże się w 97% z białkami osocza. Woklosporyna przenika w znacznym stopniu do krwinek czerwonych, a dystrybucja pomiędzy krwią pełną a osoczem jest zależna od stężenia i temperatury. Populacyjna analiza farmakokinetyczna u pacjentów wykazała pozorną objętość dystrybucji (V_{ss}/F) 2 154 L.

Metabolizm

Woklosporyna jest intensywnie metabolizowana, głównie przez cytochrom CYP3A4, tworząc metabolity oksydacyjne. Woklosporyna jest głównym składnikiem krążącym po podaniu jednorazowej dawki znakowanej [14C]-woklosporyny. W ludzkiej krwi pełnej zaobserwowano jeden główny metabolit i stanowił on 16,7% całkowitego narażenia. Oczekuje się, że główny metabolit nie przyczyni się do aktywności farmakologicznej woklosporyny, ponieważ został zgłoszony jako około 8-krotnie słabszy w teście proliferacji limfocytów i jego ekspozycja jest mniejsza niż w przypadku woklosporyny.

Eliminacja

Średni pozorny klirens w stanie stacjonarnym (CL_{ss}/F) po podaniu woklosporyny w dawce 23,7 mg dwa razy na dobę wynosi 63,6 l/h (37,5% CV). Średni końcowy okres półtrwania (t_{1/2}) w stanie stacjonarnym wynosi około 30 godzin (zakres: od 24,9 godziny do 36,5 godziny). Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 70 mg znakowanej [14C]-woklosporyny, 94,8% radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 168 godzin po podaniu dawki: 92,7% odzyskano w kale (w tym 5% woklosporyny w postaci niezmienionej), a 2,1% odzyskano w moczu (w tym 0,25% woklosporyny w postaci niezmienionej).

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych ochotników obserwowano nieliniowość między dawką a narażeniem na dolnym końcu badanego zakresu dawek (od 0,25 mg/kg do 1,5 mg/kg dwa razy na dobę), która miała stosunkowo niewielki wpływ na farmakokinetykę. Współczynnik proporcjonalności do dawki był zawsze mniejszy niż 1,5. Ta nieliniowość nie została wykryta w zakresie dawek badanych u pacjentów z nefropatią toczniową.

Farmakokinetyka u specjalnych populacji pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych czynność nerek była monitorowana za pomocą wartości eGFR, zaś dawki były dobierane na podstawie wstępnie zdefiniowanego protokołu dobierania dawki. U pacjentów z nefropatią toczniową włączanych do badania początkowa wartość eGFR wynosiła > 45 ml/min/1,73 m² pc. Dostosowanie dawki musi być zgodne z zaleceniami podanymi w tabeli 1 ChPL.

Dedykowane badanie zaburzenia czynności nerek wykazało, że po podaniu jednorazowych i wielokrotnych dawek woklosporyny, wartości C_{max} i AUC były podobne u ochotników z łagodnymi (klirens kreatyniny (CLCr) od 60 ml/min do 89 ml/min zgodnie z oceną przy użyciu równania Cockcrofta-Gaulta) i umiarkowanymi (CLCr od 30 ml/min do 59 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do ochotników z prawidłową czynnością nerek (CLCr ≥ 90 ml/min). Po podaniu jednorazowej dawki woklosporyny u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLCr < 30 ml/min), wartości C_{max} i AUC zwiększyły się odpowiednio 1,5-krotnie i 1,7-krotnie. Nie jest znany wpływ schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) z hemodializą lub bez hemodializy na farmakokinetykę woklosporyny (patrz punkt 4.2 ChPL).

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

Charakterystyka produktu leczniczego –Lupkynis (woklosporyna)s

Zaburzenia czynności wątroby

W dedykowanym badaniu zaburzeń czynności wątroby porównywano narażenie ogólnoustrojowe na woklosporynę u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A lub B w skali Childa-Pugha) ze zdrowymi pacjentami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, wartości C_{max} i AUC₀₋₄₈ woklosporyny zwiększyły się odpowiednio 1,5-krotnie i około 2-krotnie (patrz punkt 4.2 ChPL). Nie oceniano woklosporyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugha) i nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 ChPL).

Wiek, płeć, rasa i masa ciała

Analiza farmakokinetyczna populacji oceniająca wpływ wieku, płci, rasy i masy ciała nie wykazała klinicznie istotnego wpływu tych współzmiennych na narażenie na woklosporynę.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki 23,7 mg woklosporyny ochotniczkom karmiącym piersią (patrz punkt 4.6 ChPL), średnio 0,00472 mg woklosporyny przenikało do mleka ludzkiego w ciągu 48 godzin, przy czym 80% było wydzielane w ciągu 12 godzin. Dane wykazały, że stosunek ekspozycji na woklosporynę w mleku do ekspozycji na woklosporynę we krwi matki mieścił się w zakresie od 0,42 do 0,95. W przypadku spożycia mleka matki w ilości 200 ml/kg/dobę, najwyższa względna dawka dla niemowlęcia wynosiła 1,4% dawki dostosowanej do masy ciała matki.

Wskazanie

- Lupkynis jest wskazany w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową (ang. *lupus nephritis*, TZN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Leczenie produktem leczniczym Lupkynis powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu nefropatii toczniowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 23,7 mg (trzy kapsułki miękkie 7,9 mg), dwa razy na dobę.

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Lupkynis w sposób konsekwentny, maksymalnie zbliżony do 12-godzinnego schematu dawkowania, przy minimalnym odstępie między każdą dawką wynoszącym 8 godzin. W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć w ciągu 4 godzin od pominięcia dawki; po upływie okresu dłuższego niż 4 godziny należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej jako następnej dawki.

Dawkowanie i sposób podawania

Lupkynis należy stosować w połączeniu z mofetylu mykofenolanem.

Lekarze powinni oceniać skuteczność leczenia co najmniej co 24 tygodnie i przeprowadzać odpowiednią analizę stosunku ryzyka do korzyści w celu kontynuowania terapii.

Dostosowanie dawki na podstawie wartości eGFR

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia woklosporyną ustalić początkową szacunkową wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i przeprowadzać ocenę co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu, a następnie co cztery tygodnie.

Dostosowanie dawki jest wymagane w przypadku osób, u których potwierdzono obniżenie eGFR (tj. w dwóch kolejnych ocenach w ciągu 48 godzin) i poniżej 60 mL/min/1,73 m² pc. Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥ 60 mL/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki (patrz tabela 1).

Charakterystyka produktu leczniczego –Lupkynis (woklosporyna)s

Tabela 1: Zalecane dostosowanie dawki na podstawie wartości eGFR:

Potwierdzone zmniejszenie wartości eGFR od wartości początkowej ¹	Zalecenie
Zmniejszenie o $\geq 30\%$	Przerwać podawanie woklosporyny. Po uzyskaniu poprawy eGFR wznowić leczenie w dawce 7,9 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę i zwiększać zgodnie z tolerancją na podstawie oceny czynności nerek.
Zmniejszenie od $>20\%$ do $<30\%$	Zmniejszyć dawkę woklosporyny o 7,9 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę. Powtórzyć test w ciągu dwóch tygodni; jeśli nie nastąpiła poprawa po zmniejszeniu wartości eGFR, zmniejszyć dawkę o dalsze 7,9 mg (jedna kapsułka) dwa razy na dobę.
Zmniejszenie o $\leq 20\%$	Kontynuować leczenie bieżącą dawką i obserwację.

1 – Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki

Zaleca się, aby w ciągu dwóch tygodni pacjenci wymagający zmniejszenia dawki poddawani byli ponownej ocenie pod kątem poprawy wartości eGFR. W przypadku pacjentów, u których zmniejszono dawkę z powodu zmniejszenia wartości eGFR, należy rozważyć zwiększenie dawki o 7,9 mg dwa razy na dobę w przypadku każdego pomiaru eGFR, który wynosi $\geq 80\%$ wartości początkowej. Nie należy przekraczać dawki początkowej.

Podawanie w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

W przypadku podawania produktu leczniczego Lupkynis w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP)3A4 (np. werapamil, flukonazol, diltiazem) dawkę dobową należy zmniejszyć do 15,8 mg rano i 7,9 mg wieczorem (patrz punkt 4.5 ChPL).

Zaburzenie czynności wątroby

W przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Childa i Pugh'a) zalecana dawka początkowa wynosi 15,8 mg dwa razy na dobę. Nie oceniano wpływu woklosporyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a) i nie zaleca się podawania woklosporyny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenie czynności nerek

Zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (patrz tabela 1 i punkt 4.4 ChPL). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Lupkynis u pacjentów z początkową wartością eGFR od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² pc. Zaleca się stosowanie produktu Lupkynis u tych pacjentów wyłącznie wtedy, gdy korzyści z leczenia dla pacjenta przewyższają ryzyko i po początkowej dawce 23,7 mg dwa razy na dobę. Nie badano produktu leczniczego Lupkynis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc.) i produkt leczniczy nie jest zalecany u tych pacjentów, chyba że korzyści z leczenia dla pacjenta przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania zalecana dawka początkowa wynosi 15,8 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Charakterystyka produktu leczniczego –Lupkynis (woklosporyna)s

Przeciwwskazania

Dane są ograniczone w przypadku pacjentów z nefropatią toczniową w wieku > 65 lat i nie ma danych w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lupkynis u pacjentów w wieku > 75 lat (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lupkynis u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych. Lupkynis nie jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 5 lat w leczeniu nefropatii toczniowej.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki miękkie należy połykać w całości. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Nie zaleca się przyjmowania produktu leczniczego Lupkynis z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5 ChPL).

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Podawanie woklosporyny w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna) (patrz punkt 4.5 ChPL).

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, w szczególności skóry. Zaleca się, aby pacjenci unikali lub ograniczali narażenie (bez stosowania odpowiedniej ochrony) na działanie promieni słonecznych i promieni UV.

Ciężkie zakażenia

Leki immunosupresyjne, w tym woklosporyna, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i zakażeń pierwotniakami, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być ciężkie lub śmiertelne (patrz punkt 4.8 ChPL). W trakcie leczenia woklosporyną pacjenci muszą być objęci ścisłą obserwacją pod kątem zakażeń. W przypadku wystąpienia zakażenia należy ocenić korzyści wynikające z dalszego leczenia woklosporyną w stosunku do ryzyka związanego z jej dalszym podawaniem.

Działanie toksyczne na nerki

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów kalcyneuryny, u pacjentów leczonych woklosporyną obserwowano działania niepożądane w postaci ostrego pogorszenia czynności nerek lub zmniejszenia wartości eGFR. W pierwszych czterech tygodniach leczenia woklosporyną obserwowano obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR (patrz punkt 4.8 ChPL). Można to kontrolować poprzez dostosowanie dawki. Zaleca się regularne monitorowanie wielkości eGFR (patrz punkt 4.2 ChPL).

Czysta aplazja czerwonych krwinek

Przypadki czystej aplazji czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia*, PRCA) zgłaszano u pacjentów leczonych innym inhibitorem kalcyneuryny. U wszystkich tych pacjentów występowały czynniki ryzyka związane z PRCA, takie jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne stosowanie leków związanych z PRCA. Mechanizm PRCA związany z inhibitorami kalcyneuryny nie został wyjaśniony. W przypadku rozpoznania PRCA należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Lupkynis.

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia, która może być ciężka i wymagać leczenia, była zgłaszana w przypadku stosowania inhibitorów kalcyneuryny, w tym woklosporyny (patrz punkt 4.8 ChPL). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych związanych z hiperkaliemią (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy

Charakterystyka produktu leczniczego –Lupkynis (woklosporyna)s

angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE), antagonistów receptorów angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB)) może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy podczas leczenia.

Nadciśnienie tętnicze

Woklosporyna może powodować lub nasilać nadciśnienie tętnicze układowe (patrz punkt 4.8 ChPL). Ciśnienie krwi powinno być monitorowane co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu podawania woklosporyny i w późniejszym czasie, jeśli klinicznie wskazane. W przypadku podwyższonego ciśnienia krwi o znaczeniu klinicznym należy przestrzegać zaleceń podanych w tabeli 2 w ChPL.

Wydłużenie odstępu QT

Stosowanie woklosporyny w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie skorygowanego odstępu QT, może prowadzić do klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT. Niektóre okoliczności mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* i (lub) nagłej śmierci w związku ze stosowaniem produktów leczniczych wydłużających skorygowany odstęp QT, w tym bradykardia; hipokaliemia lub hipomagnezemia; jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych wydłużających skorygowany odstęp QT; oraz obecność wady wrodzonej wydłużenia odstępu QT.

Neurotoksyczność

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne, w tym woklosporynę, są narażeni na zwiększone ryzyko neurotoksyczności (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia dotychczasowych objawów neurologicznych, w tym napadów padaczkowych, drżenia lub objawów sugerujących wystąpienie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), a w razie wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania woklosporyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania woklosporyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh), dlatego nie zaleca się jej stosowania w tej populacji pacjentów.

Szczepienie

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na reakcję na szczepienie, a szczepienie podczas leczenia woklosporyną może być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

Stosowanie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się podawania woklosporyny z lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 (patrz punkt 4.5 ChPL). Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności woklosporyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 21,6 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce miękkiej. W związku z tym dawka 23,7 mg produktu leczniczego Lupkynis zawiera 64,8 mg etanolu. Ilość w każdej dawce 23,7 mg tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 2 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Sorbitol

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

Charakterystyka produktu leczniczego –Lupkynis (woklosporyna)s	
Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	Ten produkt leczniczy zawiera 28,7 mg sorbitolu w każdej kapsułce miękkiej. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.
	Lecytyna sojowa (potencjalne pozostałości z procesu produkcyjnego) Ten produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne na soję lub orzeszki ziemne, nie mogą stosować tego produktu leczniczego.
	Leczenie produktem leczniczym Lupkynis powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu nefropatii toczniowej.

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Lupkynis jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej (MZ 18/12/2025).

Tabela 19. Obecny sposób finansowania komparatora – Lupkynis (woklosporyna).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
139.1. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny- woklosporyna											
Voclosporinum	Lupkynis, kaps. miękkie, 7.9 mg	180 szt.	2932,00	3166,56	3328,56	3412,98	3412,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20

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

10.3 Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia TZN i/lub TRU

Tabela 20. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia TZN i/lub TRU (leki dostępne w ramach programu lekowego B.150; MZ 18/12/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anifrolumabum	Saphnelo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 2 ml	05000456072700	1284.0, Anifrolumab	3940,00	4255,20	4510,51	4510,51	B.150.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98.; <5>B.135.; <6>B.150; <7>B.157.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98.; <5>B.135.; <6>B.150; <7>B.157.	bezpłatny	0
Rituximabum	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991336349	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98.; <5>B.135.; <6>B.150; <7>B.157.	bezpłatny	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

Tabela 21. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia TZN i/lub TRU (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; MZ 18/12/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki alkilujące- cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,82	89,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidozą; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL- z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- kwas mykofenolowy i jego pochodne	193,74	209,24	221,79	235,93	110,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyn, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u	ryczałt	128,36

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	50,26
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	50,26

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne							układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia		
Mycophenolas mofetil	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	limfoproliferacyjnego; <4> miastenia <1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990715268	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas	65,00	70,20	74,41	86,56	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek; neuropatia	ryczałt	10,64

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				mykofenolowy i jego pochodne							zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidoporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia		
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidoporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	6,64

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990638208	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- kwas mykofenolowy i jego pochodne	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	6,64
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do	220,00	237,60	251,86	271,54	271,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>apłazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza apłazja układu czerwono-nokrwinkowego;	ryczałt	3,20

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne							zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne	49,95	53,95	57,19	68,67	68,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,85
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i	105,30	113,72	120,55	136,03	136,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immuno-modulujące- leki immuno-supresyjne - inhibitory kalcyneuryny- cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postaci farmaceutyczne						dzień wydania decyzji	dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>apłazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza apłazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek		
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postaci	220,00	237,60	251,86	271,54	271,54	We wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>apłazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza apłazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				farmaceutyczne							leczenie; zespół mielo-dysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek		
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991480424	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- płynne postaci farmaceutyczne	248,00	267,84	283,91	304,78	304,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991460679	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki	248,50	268,38	284,48	305,35	305,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny- cyklosporyna do stosowania doustnego- płynne postaci farmaceutyczne							hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonego- naczyniowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek		
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- płynne postaci farmaceutyczne	256,50	277,02	293,64	314,51	305,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplastyczna lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonego- naczyniowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości,	ryczałt	12,36

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne	49,95	53,95	57,19	68,67	68,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości szpiku, rogowki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,85
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny -	105,30	113,72	120,55	136,03	136,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne							aplazja układu czerwono- nokręgowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek		
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne	43,26	46,72	49,53	57,32	32,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono- nokręgowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	27,87

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne	226,86	245,01	259,71	279,39	272,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	10,53
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do	284,54	307,30	325,74	346,61	305,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego;	ryczałt	44,46

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania doustnego- pływne postacie farmaceutyczne							zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne	56,66	61,19	64,86	76,34	68,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	11,52
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps.	50 szt.	05909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i	113,13	122,18	129,51	144,99	136,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u	ryczałt	12,16

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	miękkie, 50 mg			immuno-modulujące- leki immuno-supresyjne - inhibitory kalcyneuryny- cyklosporyna do stosowania do ustnego- stałe postaci farmaceutyczne						dzień wydania decyzji	dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>apłazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza apłazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- azatiopryna	12,60	13,61	14,43	19,31	16,71	We wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,22

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- azatiopryna	20,40	22,03	23,35	30,23	27,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,02
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- azatiopryna	39,90	43,09	45,67	55,69	55,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,56

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Chloroquinum	Arechin, tabl., 250 mg	30 szt.	05909991139582	192.0, Leki przeciwmalaria-ryczne-chloro-china	13,15	14,20	15,06	20,28	20,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <2>porfiria skórna późna	30%	6,08
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego- glikokortykoidy- metyloprednisolon- postacie o przedłużonym uwalnianiu	9,70	10,48	11,10	15,33	15,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,67
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt.	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	30,00	32,40	34,34	44,12	44,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednison									
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednison	22,68	24,49	25,96	33,31	33,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednison	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do	11,34	12,25	12,98	17,68	16,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,43

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - metylo-prednisonol									
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - metylo-prednisonol	22,69	24,51	25,97	33,32	33,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - metylo-prednisonol	5,98	6,46	7,00	9,72	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,59
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego	8,90	9,61	10,18	13,13	9,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,24

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisolonum	Predasol, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991356699	- prednison 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,01
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	27,00	28,62	36,36	36,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,27
Prednisolonum	Predasol, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991356668	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,01
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do	8,60	9,29	9,85	10,60	1,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia;	ryczałt	9,54

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison						dzień wydania decyzji	<2>zespół miasteczniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	24,87	10,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteczniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia	ryczałt	15,79

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	27,00	28,62	34,36	21,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	wrodzona u dzieci do 18 roku życia <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guilla-ina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	15,80
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	26,00	28,08	29,76	36,43	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guilla-ina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan	ryczałt	13,88

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	11,30	12,20	12,94	14,89	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,54
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991529321	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	0,78	0,84	1,38	2,13	1,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	2,13

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 10 mg	20 szt.	05909991529390	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,09
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991529352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guilla-ina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,80

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - prednison							Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	100 szt.	05909991529345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,50	21,06	22,32	28,99	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,98
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	20 szt.	05909991529338	82.5, Kortykosteroidy do	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia;	ryczałt	4,63

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison						dzień wydania decyzji	<2>zespół miasteczniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Medoxa, tabl., 10 mg	20 szt.	05903060627352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteczniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia	ryczałt	5,09

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Medoxa, tabl., 20 mg	20 szt.	05903060627383	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	wrodzona u dzieci do 18 roku życia <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaína-Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,80
Prednisonum	Medoxa, tabl., 25 mg	20 szt.	05903060627406	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,00	20,52	21,75	28,42	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaína-Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan	ryczałt	7,41

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Medoxa, tabl., 30 mg	20 szt.	05903060627420	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,50	24,30	25,76	33,07	31,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,87
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	100 szt.	05903060627345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,49	21,05	22,31	28,98	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,97

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	20 szt.	05903060627338	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,63
Prednisonum	Medoxa, tabl., 50 mg	20 szt.	05903060627444	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do	37,50	40,50	42,93	52,67	52,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guilla-ina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	10,67

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - prednison							Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Voclosporinum	Lupkynis, kaps. miękkie, 7.9 mg	180 szt.	05038256999927	139.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - woklosporyna	2932,00	3166,56	3328,56	3412,98	3412,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny	41,55	44,87	47,56	58,01	56,86	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub	ryczałt	4,35

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				- takroli- mus							oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia		
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takroli- mus	87,55	94,55	100,22	114,67	113,72	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA,	ryczałt	4,15

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	281,13	303,62	321,84	343,13	341,15	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia <1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	5,18
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu,	30 szt.	05909990051137	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące-	472,32	510,11	540,71	567,50	567,50	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	twarde, 5 mg			leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus							nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia		
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990783489	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	31,16	33,65	35,67	46,12	46,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydodależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990783571	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	62,32	67,31	71,34	85,79	85,79	Stan po przeszczepie narządu bądź szpiku	oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia <1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	3,20

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990783533	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	311,62	336,55	356,75	383,54	383,54	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	30 szt.	07613421037024	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny	34,50	37,26	39,50	49,95	49,95	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				- takroli-mus							oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/tocznio-we zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia		
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takroli-mus	69,00	74,52	78,99	93,44	93,44	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/tocznio-we zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA,	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	138,00	149,04	157,98	176,52	176,52	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia <1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące-	207,00	223,56	236,97	258,26	258,26	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus							nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia		
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	345,00	372,60	394,96	421,75	421,75	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub	ryczałt	3,20

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	05909991192709	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	93,50	100,98	107,04	121,84	121,84	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia <1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	127,13	137,30	145,54	162,13	162,13	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny	402,00	434,16	460,21	485,03	485,03	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				- takroli-mus							oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/tocznio-we zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia		
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takroli-mus	529,00	571,32	605,60	634,35	634,35	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/tocznio-we zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA,	ryczałt	3,66

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909991148713	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	41,55	44,87	47,56	58,01	56,86	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia <1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydopodobny/zespół nerczycowy sterydopodobny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	4,35
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące-	87,55	94,55	100,22	114,67	113,72	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydopodobny/zespół	ryczałt	4,15

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus							nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia		
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	472,32	510,11	540,71	567,50	567,50	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydoporny/zespół nerczycowy nawracający- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub	ryczałt	3,20

GAZYVARO® (obinutuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											oporności na inne metody leczenia; <4> zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia		

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 22. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, TRU) (ICD-10: M32)” (załącznik B.150. do MZ 18/12/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) <i>anifrolumabem</i>, 2) <i>rytuksymabem</i> <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.	1. Dawkowanie 1.1. Anifrolumab Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka anifrolumabu to podanie 300 mg co 4 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej 30 minut. 1.2. Rytuksymab Cykl leczenia składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg każda podawanych w odstępie 2 tygodni. Kolejne cykle, w zależności od odpowiedzi klinicznej, mogą być podawane w	1. Badania przy kwalifikacji 1) odczyn Biernackiego (OB); 2) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 3) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów; 4) płytki krwi (PLT); 5) stężenie kreatyniny/GFR w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (ALT); 7) aminotransferaza alaninowa (AST);

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) do terapii anifrolumabem pacjenci w wieku ≥ 18 lat: a) z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz b) z aktywną chorobą zdefiniowaną jako: i. wartość SLEDAI-2K ≥ 6, w tym wartość klinicznego SLEDAI-2K ≥ 4, lub ii. ocena stopnia aktywności choroby w skali BILAG-2004 ≥ 1 A lub ≥ 2 B, oraz iii. wartość ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza w skali 0-3 (PGA) > 1, pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce $\geq 5,0$ mg/dobę oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej TRU, jak metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub azatiopryna lub leki antymalaryczne lub inhibitory kalcyneuryny lub immunoglobuliny lub rytuksymab zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania; 2) do terapii rytuksymabem pacjenci w wieku ≥ 18 lat oraz dzieci po okresie dojrzewania:	odstępnie nie krótszym niż 6 m-cy od podania drugiej infuzji poprzedniego cyklu. W sytuacjach szczególnych, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego, może być ustalony odmienny schemat dawkowania i jednorazowa dawka rytuksymabu dla indywidualnego pacjenta.	8) kinaza kreatynowa (CK); 9) badanie ogólne moczu; 10) białko w dobowej zbiorce moczu w przypadku dodatniego wyniku badania ogólnego moczu; 11) miano p/ciał przeciwwądrowych (ANA) met. IF; 12) profil ANA (w przypadku dodatniego miana ANA); 13) dsDNA; 14) stężenie składowych dopełniacza C3 i C4; 15) stężenie IgG, IgM, IgA (w przypadku kwalifikacji do leczenia rytuksymabem); 16) test Quantiferon; 17) obecność antygenu HBs; 18) przeciwciała anty-HBc; 19) przeciwciała anty-HCV; 20) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 21) EKG; 22) RTG lub TK klatki piersiowej (maksymalnie do 6 m-cy przed kwalifikacją); 23) stężenie prokalcytoniny (do decyzji lekarza); 24) test ciążowy (do decyzji lekarza); 25) USG stawów (do decyzji lekarza); 26) echo serca (do decyzji lekarza); 27) EMG (do decyzji lekarza). 2. Monitorowanie leczenia 1) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania leku należy wykonać: a) stężenie CRP, b) morfologię krwi, c) płytki krwi (PLT), d) stężenie kreatyniny/GFR w surowicy, e) AST i ALT, f) CK (do decyzji lekarza),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz b) z aktywną chorobą definiowaną jako: i. wartość SLEDAI-2K ≥ 6, w tym wartość klinicznego SLEDAI-2K ≥ 4, - lub ii. ocena stopnia aktywności choroby w skali BILAG-2004 ≥ 1 A lub ≥ 2 B, oraz iii. wartość ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza w skali 0-3 (PGA) > 1, pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej TRU, jak metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub azatiopryna lub leki antymalaryczne lub inhibitory kalcyneuryny lub immunoglobuliny lub anifrolumab zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania; 3) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);		g) badanie ogólne moczu, h) białko w dobowej zbiorce moczu (do decyzji lekarza), i) dsDNA, j) stężenie składowych dopełniacza C3 i C4, k) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA (w przypadku leczenia rytuksymabem) oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 6-12 miesiącach (± 1 miesiąc) wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania wraz oceną skuteczności leczenia należy powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc) w przypadku leczenia anifrolumabem lub po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od podania kolejnego cyklu w przypadku leczenia rytuksymabem. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników skuteczności leczenia z

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR /PTR; Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Czas leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6-12 miesiącach (± 1 miesiąc) od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc). Miernikiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie jest spełnienie wymienionych kryteriów odpowiedzi SRI-4 (a-c) lub BICLA (d-f) lub uzyskanie niskiej aktywności LLDAS (g-i) lub zmniejszenie liczby ciężkich rzutów choroby (j): a) zmniejszenie wartości SLEDAI-2K o ≥ 4, b) brak pogorszenia w innych układach narządów, c) brak pogorszenia PGA $\geq 0,3$, lub		częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
d) poprawa wszystkich wyjściowych ocen A do B/C/D oraz ocen B do C/D w skali BILAG-2004, e) brak pogorszenia w innych układach narządów, f) brak pogorszenia PGA $\geq 0,3$ w skali 0-3, lub g) wartość SLEDAI-2K ≤ 4 lub wartość klinicznego SLEDAI-2K ≤ 2, h) wartość PGA ≤ 1, i) aktualnie przyjmowana dawka GKS w przeliczeniu na prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę, lub j) zmniejszenie liczby ciężkich rzutów choroby definiowane jako co najmniej jedna nowa ocena A lub co najmniej dwie nowe oceny B w skali BILAG-2004 w odniesieniu do okresu 12 miesięcy poprzedzających leczenie w programie; 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

4. Kryteria ponownego włączenia do programu

- 1) pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji;
- 2) pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby;
- 3) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 23. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych z toczniowym zapaleniem nerek (LN, lupus nephritis) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapię: 1) <i>obinutuzumabem</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są: 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,	1. Dawkowanie 1.1. Obinutuzumab 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.	1. Badania przy kwalifikacji 1) odczyn Biernackiego (OB); 2) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 3) morfologia krwi pełnej z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów; 4) stężenie kreatyniny w surowicy z oszacowaniem GFR na podstawie wzoru CKD-EPI; 5) badanie ogólne moczu z oceną wskaźnika białka do kreatyniny w moczu (UPCR); 6) stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST) 7) stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT); 8) miano p/ciał przeciwjądrowych (ANA) met. IF; 9) profil ANA (w przypadku dodatniego miana ANA); 10) dsDNA 11) stężenie składowych dopełniacza C3 i C4; 12) stężenie immunoglobulin IgM i IgG; 13) test IGRA; 14) obecność antygenu HBs; 15) przeciwciała anty-HBc; 16) przeciwciała anty-HCV; 17) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 18) EKG

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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; 2) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR/KDIGO/PTR; Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. W szczególnych, uzasadnionych przypadkach, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w		19) RTG lub TK klatki piersiowej (maksymalnie do 6 m-cy przed kwalifikacją); 20) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 21) stężenie prokalcytoniny (do decyzji lekarza); 22) badanie echokardiograficzne serca (do decyzji lekarza); 23) badanie EMG (elektromiografia) (do decyzji lekarza). 2. Monitorowanie leczenia 1) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania leku należy wykonać: a) stężenie CRP, b) morfologia krwi pełnej z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów; c) stężenie kreatyniny w surowicy z oszacowaniem GFR na podstawie wzoru CKD-EPI; d) badanie ogólne moczu z oceną wskaźnika białka do kreatyniny w moczu (UPCR); e) stężenie AST; f) stężenie ALT; g) stężenie immunoglobulin IgM i IgG h) dsDNA (do decyzji lekarza), i) stężenie składowych dopełniacza C3 i C4 (do decyzji lekarza); oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 6-12 miesiącach (± 1 miesiąc). Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania należy powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc) oraz

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia obinutuzumabem przy niższej wartości UPCR określonej w pkt 1.1.b, szczególnie w przypadku pogarszającej się funkcji nerek, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną. 2. Czas leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6–12 miesiącach (± 1 miesiąc) od rozpoczęcia terapii, a następnie co 12 miesięcy (± 3 miesiące). Miernikiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie jest spełnienie wymienionych poniżej kryteriów: a) spadek UPCR o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej lub do ≤ 1 g/g, - oraz b) stabilizacja eGFR ($\geq 80\%$ wartości przed rozpoczęciem terapii); 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego zgodnie z aktualną ChPL;		dokonać oceny skuteczności leczenia po każdych kolejnych 12 miesiącach (± 3 miesiące). Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników skuteczności leczenia z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. 6) w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, gdy pacjent nie spełnia kryterium adekwatnej odpowiedzi określonej w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego przerwanie terapii może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia obinutuzumabem w programie lekowym. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie obinutuzumabem w przypadku wystąpienia kryterium wyłączenia z programu określonego w pkt. 3.1 nie jest możliwe.		
4. Kryteria ponownego włączenia do programu		
1) pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania poprawy i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji; 2) pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby; 3) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku zaprzestania podawania obinutuzumabu z powodu nie spełnienia przez pacjenta kryterium adekwatnej odpowiedzi określonego w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego brak terapii obinutuzumabem może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta z powodu szybszej progresji choroby, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na ponowne włączenie pacjenta do programu lekowego. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego ponowne zastosowanie substancji czynnej, podczas leczenia którą stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi w przeszłości, nie jest możliwe.		

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

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Czynniki etiologiczne TRU (<i>Olesińska 2024</i>).....	21
Tabela 2. Objawy kliniczne nefropatii toczniowej (<i>Ávila 2023</i>).....	23
Tabela 3. Dodatkowe kryteria klasyfikacyjne TRU wg ACR i ELUAR (<i>Aringer 2019</i>).....	25
Tabela 4. Klasyfikacja TZN opracowana przez ISN/RPS w 2003 r. (opracowanie własne na podstawie <i>Furie 2025</i> , <i>Markowitz 2007</i> , <i>Weening 2004</i>).....	27
Tabela 5. Liczebność populacji z rozpoznaniem związanymi z toczniem rumieniowatym i jego powikłaniami nerkowymi wg danych z bazy NFZ (<i>AWA Lupkynis 2024</i>).....	31
Tabela 6. Liczba chorych z TZN wg opinii ekspertów klinicznych (<i>AWA Lupkynis 2024</i>).....	32
Tabela 7. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów związane z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem TRU (<i>NFZ 2025</i>).....	34
Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	42
Tabela 9. Status rejestracyjny i refundacyjny (wg Obwieszczenia <i>MZ 18/12/2025</i>) leków rekomendowanych/stosowanych w terapii TZN.....	50
Tabela 10. Opis ocenianej interwencji – Gazyvaro (obinutuzumab).....	57
Tabela 11. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	67
Tabela 12. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (MMF+prednizon), w pierwszych dwóch latach refundacji.....	72
Tabela 13. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla obinutuzumabu stosowanego w leczeniu TZN.....	75
Tabela 14. Liczba chorych na TRU lub TZN leczonych belimumabem w ramach RDTL (<i>NFZ-DGL.0143.57.2025</i>).....	79
Tabela 15. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	83
Tabela 16. Kryteria PICOS.....	85
Tabela 17. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	90
Tabela 18. Opis komparatora – Lupkynis (woklosporyna).....	91
Tabela 19. Obecny sposób finansowania komparatora – Lupkynis (woklosporyna).....	97
Tabela 20. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia TZN i/lub TRU (leki dostępne w ramach programu lekowego B.150; <i>MZ 18/12/2025</i>).....	98
Tabela 21. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia TZN i/lub TRU (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; <i>MZ 18/12/2025</i>).....	99
Tabela 22. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, TRU) (ICD-10: M32)” (załącznik B.150. do <i>MZ 18/12/2025</i>).....	142
Tabela 23. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych z toczniowym zapaleniem nerek (LN, lupus nephritis) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)”.....	148

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 Wykresów

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania TRU wg ACR i ELUAR (<i>Aringer 2019</i>).....	24
Wykres 2. Diagram oszacowania populacji docelowej dla terapii OBI+SoC.	71

Piśmiennictwo

- ACR 2025** Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, Rovin BH, Son MBF, Alvarado A, Aranow C, Barnado A, Broder A, Brunner HI, Chowdhary V, Contreras G, Felix C, Ferucci ED, Gibson KL, Hersh AO, Izmirly PM, Kalunian K, Kamen D, Rollins B, Smith BJ, Thomas A, Timlin H, Wallace DJ, Ward M, Azzam M, Bartels CM, Cunha JS, DeQuattro K, Fava A, Figueroa-Parra G, Garg S, Greco J, Cuéllar-Gutiérrez MC, Iyer P, Johannemann AS, Jorge A, Kasturi S, Kawtharany H, Khawandi J, Kirou KA, Legge A, Liang KV, Lockwood MM, Sanchez-Rodriguez A, Turgunbaev M, Williams JN, Turner AS, Mustafa RA. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2025 May 7. doi: 10.1002/art.43212.
- ACR 2025a** 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 (Hoboken)*. 2025 Sep;77(9):1045-1065. doi: 10.1002/acr.25528.
- 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.
- Alshaiki 2018** Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol*. 2018 Jul;5(2):118-126. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.
- 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/>
- Arnaud 2024** Arnaud L, Fabry-Vendrand C, Todea R, Vidal B, Cottin J, Bureau I, Bouée S, Thabut G. Economic burden of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in France: a nationwide population-based study using the French medico-administrative (SNDIS) claims database. *Joint Bone Spine*. 2024 Nov 30;92(3):105827. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105827. Epub ahead of print.
- Arora 2022** Arora S, Rovin BH. Expert Perspective: An Approach to Refractory Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jun;74(6):915-926. doi: 10.1002/art.42092.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Lupkynis 2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.1.2024. Data ukończenia: 11 kwietnia 2024 r.

- Bell 2024** Bell CF, Wu B, Huang SP, Rubin B, Averell CM, Chastek B, Hulbert EM. Healthcare resource utilization and costs in patients with a newly confirmed diagnosis of lupus nephritis in the United States over a 5-year follow-up period. BMC Health Serv Res. 2024 May 31;24(1):691. doi: 10.1186/s12913-024-11060-6.
- Braga 2021** Braga FNHF, das Chagas Medeiros MM, Viana AB, Jr., Barros LCM, Pontes MX, et al. Prognostic factors for chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with lupus nephritis: A retrospective cohort study. J Clin Nephrol. 2021; 5: 034-041. DOI: 10.29328/journal.jcn.1001071
- CADTH/CDA-AMC 2025** CADTH/CDA-AMC. Brand Name: Gazyva. Project Number: SR0891-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/obinutuzumab>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- 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: 22.01.2026 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: 22.01.2026 r.
- ChPL Gazyvaro 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro z dnia 04.12.2025 r. - EMA/VR/000024490. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h937.htm>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- ChPL Lupkynis 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupkynis z dnia 17.11.2025 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00011020/202501 (opublikowano na portalu EMA 24.11.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- ChPL Saphnelo 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Saphnelo z dnia 16.05.2024 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00010980/202307 (opublikowano na portalu EMA 24.05.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- Daleboudt 2011** Daleboudt GM, Berger SP, Broadbent E, Kaptein AA. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. Psychol Health Med. 2011 Aug;16(4):393-404. doi: 10.1080/13548506.2011.554566.
- Dall'Era 2023** Dall'Era M, Kalunian K, Eaddy M, Ogbonnaya A, Farrelly E, Turowski E, Birardi V, Solomons N, Randhawa S, Mina-Osorio P. Real-world treatment utilization and economic implications of lupus nephritis disease activity in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2023 Jan;29(1):36-45. doi: 10.18553/jmcp.2022.21496.
- De Vriese 2025** De Vriese AS, Sethi S, Fervenza FC. Lupus nephritis: redefining the treatment goals. Kidney Int. 2025 Feb;107(2):198-211. doi: 10.1016/j.kint.2024.10.018.
- EMA 2015** EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 26 February 2015
EMA/CHMP/51230/2013 corr.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-and-lupus-nephritis_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.

- 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.
- EULAR 2023** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
- EULAR 2025** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, Doria A, Frangou E, Furie R, Gladman DD, Houssiau F, Karras A, Kouloumas M, Madenidou AV, Malvar A, Marinaki S, Mok CC, Moroni G, Parodis I, Rednic S, Santos CS, Scire CA, Smolen JS, Tamirou F, Tanaka Y, Teng YKO, Welin E, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2026 Jan;85(1):75-90. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007. Epub 2025 Oct 16.
- Figueroa-Parra 2024** Figueroa-Parra G, Cuéllar-Gutiérrez MC, González-Treviño M, Sanchez-Rodriguez A, Flores-Gouyonnet J, Meade-Aguilar JA, Prokop LJ, Murad MH, Dall'Era M, Rovin BH, Hous-siau F, Tamirou F, Fervenza FC, Crowson CS, Putman MS, Duarte-García A. Impact of Glucocorticoid Dose on Complete Response, Serious Infections, and Mortality During the Initial Therapy of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Control Arms of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Sep;76(9):1408-1418. doi: 10.1002/art.42920.
- 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, Pender-graft WF 3rd, Malvar A; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2025 Apr 17;392(15):1471-1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965.
- Gasparotto 2020** Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5):v39-v51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381.
- GLOSEN 2023** Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, Fuldosa X, Goicoechea M, Macía M, Morales E, Quintana LF, Praga M. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin Kidney J*. 2023 Mar 22;16(9):1384-1402. doi: 10.1093/ckj/sfad055.
- 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, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.

- Jayne 2022** Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, Knagenhjelm J, Schwetje E, Chia YL, Tummala R, Lindholm C. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):496-506. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221478.
- Jolly 2018** Jolly M, Toloza S, Goker B, Clarke AE, Navarra SV, Wallace D, Weisman M, Mok CC. Disease-specific quality of life in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):257-264. doi: 10.1177/0961203317717082.
- 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.
- Kalunian 2025** Kalunian K, Ma J, Pisarczyk K, Leff R, Palaniswamy K, Long L. Healthcare Resource Utilization and Costs of Management of Lupus Nephritis in Adult and Juvenile Patients with Systemic Lupus Erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (suppl 9). Dostępne online pod adresem: <https://acrabstracts.org/abstract/healthcare-resource-utilization-and-costs-of-management-of-lupus-nephritis-in-adult-and-juvenile-patients-with-systemic-lupus-erythematosus/>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- KDIGO 2024** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002. Dostępne online pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- KDIGO 2024a** Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Balk EM, Gordon CE, Adam G, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1):31-34. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.001.
- Kharawala 2022** Kharawala S, Kaur G, Shukla H, Scott DA, Hawkins N, Chen WH, Gairy K. Health-related quality of life, fatigue and health utilities in lupus nephritis: A systematic literature review. *Lupus*. 2022 Aug;31(9):1029-1044. doi: 10.1177/09612033221100910.
- Kosałka-Węgiel 2024** Kosałka-Węgiel J, Dziedzic R, Siwiec-Koźlik A, Spałkowska M, Milewski M, Żuk-Kuwik J, Zaręba L, Bazan-Socha S, Korkosz M. Clinical and laboratory characteristics of early-onset and delayed-onset lupus nephritis patients: A single-center retrospective study. *Rheumatol Int*. 2024 Jul;44(7):1283-1294. doi: 10.1007/s00296-024-05579-4.
- Kosałka-Węgiel 2024a** Kosałka-Węgiel J, Dziedzic R, Siwiec-Koźlik A, Spałkowska M, Milewski M, Wach A, Zaręba L, Bazan-Socha S, Korkosz M. Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics in Lupus Nephritis vs. Non-Lupus Nephritis Patients-A Comprehensive Retrospective Analysis Based on 921 Patients. *J Clin Med*. 2024 Jul 31;13(15):4486. doi: 10.3390/jcm13154486.
- Leszczyński 2013** Leszczyński P, Majdan M, Kucharz EJ, Sierakowski S, Wiland P, Kisiel B, Dziurda D, Giemza T. Characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus obtained from the SESAME registry. Activity of the disease, degree of impairment, and availability of social care. *Reumatologia* 2013; 51(5): 332-341.
- Mahajan 2020** Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, Bass D. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020 Aug;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219.
- 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.

Mok 2023	Mok CC, Teng YKO, Saxena R, Tanaka Y. Treatment of lupus nephritis: consensus, evidence and perspectives. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2023 Apr;19(4):227-238. doi: 10.1038/s41584-023-00925-5.
Musa 2025	Musa R, Rout P, Qurie A. Lupus Nephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Updated 2025 Jan 16]. Dostępne online pod adresem: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/ Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
MZ 18/12/2025	Obwieszczenie z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku.
MZ 24/10/2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
NCPE 2025	NCPE. Obinutuzumab (Gazyvaro®). HTA ID 25065. Dostępne online pod adresem: https://www.ncpe.ie/obinutuzumab-gazyvaro-hta-id-25065/ Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
NFZ 2025	Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp online: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
	
NICE 2026	NICE. Obinutuzumab with immunosuppressive therapies for treating lupus nephritis [ID6420]. Reference number: GID-TA11478. Final draft guidance. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11478/documents/674 Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
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].
Parikh 2020	Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2020 Aug;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017.
Prada 2022	Prada SI, Pérez AM, Nieto-Aristizábal I, Tobón GJ. Increase in direct costs for health systems due to lupus nephritis: the case of Colombia. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2022 Apr 22;20:eAO6553. doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6553.
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: 22.01.2026 r.
Rossi 2025	Rossi GM, Vaglio A. New Treatment Regimens, New Drugs, and New Treatment Goals for Lupus Nephritis. <i>J Clin Med</i> . 2025 Jan 17;14(2):584. doi: 10.3390/jcm14020584.
Saxena 2011	Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2011;13(5):240. doi: 10.1186/ar3378.

- SMC 2026** SMC. Medicine name: obinutuzumab (Gazyvaro). SMC ID: SMC2903. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/obinutuzumab-gazyvaro-full-smc2903/>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 r.
- Thompson 2022** Thompson JC, Mahajan A, Scott DA, Gairy K. The Economic Burden of Lupus Nephritis: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther.* 2022 Feb;9(1):25-47. doi: 10.1007/s40744-021-00368-y.
- Tian 2023** Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar;82(3):351-356. doi: 10.1136/ard-2022-223035.
- Tremarias 2024** Tremarias D, Cornet A, Tong Ochoa N, Somers A, Duesing C. POS1171 LIVING WITH LUPUS NEPHRITIS: ELEVATED IMPACT ON PATIENT LIFE. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:929-930. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.1820>
- 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.
- Weidenbusch 2013** Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan;28(1):106-11. doi: 10.1093/ndt/gfs285.
- Williams-Hall 2022** Williams-Hall R, Berry P, Williamson N, Barclay M, Roberts A, Gater A, Tolley C, Bradley H, Ward A, Hsia E, Zuraw Q, DeLong P, Touma Z, Strand V. Generation of evidence supporting the content validity of SF-36, FACIT-F, and LupusQoL, and novel patient-reported symptom items for use in patients with systemic lupus erythematosus (TRU) and TRU with lupus nephritis (TZN). *Lupus Sci Med.* 2022 Aug;9(1):e000712. doi: 10.1136/lupus-2022-000712.
- 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.
- Zalewska-Puchała 2014** Zalewska-Puchała J, Nowakowska M, Majda A, Bodys-Cupak I. The quality of life the patients with systemic lupus erythematosus. *Nursing Topics* 2014; 22(2): 202-208.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2026 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