

Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

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. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Spis treści

1	Uwagi do całości analiz.....	5
1.1	Uwaga 1.....	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	5
1.1	Uwaga 2.....	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	6
2	Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji	9
2.1	Uwaga 3.....	9
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	9
2.2	Uwaga 4.....	13
2.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	13
3	Uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL).....	17
3.1	Uwaga 5.....	17
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	17
3.2	Uwaga 6.....	19
3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	19
3.3	Uwaga 7.....	19
3.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	20
3.4	Uwaga 8.....	20
3.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	21
3.5	Uwaga 9.....	24
3.5.1	Odpowiedź wnioskodawcy	24
3.6	Uwaga 10.....	26
3.6.1	Odpowiedź wnioskodawcy	26
4	Uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE)	29
4.1	Uwaga 11.....	29
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	29
4.2	Uwaga 12.....	30
4.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	31
4.3	Uwaga 13.....	32
4.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	32
4.4	Uwaga 14.....	33

4.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	33
5	Uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA)	34
5.1	Uwaga 15	34
5.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	35
5.2	Uwaga 16	35
5.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	35
5.3	Prośba 1	36
5.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	36
5.4	Prośba 2	36
5.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	36
6	Załączniki	37
6.1	Aktualizacja analizy ekonomicznej	37
6.1.1	Wariant podstawowy	39
6.1.2	Wariant alternatywny – realna dawka woklosporyny	41
6.2	Aktualizacja analizy wpływu na budżet	43
6.2.1	Wariant podstawowy	43
	Piśmiennictwo	44

1 Uwagi do całości analiz

1.1 Uwaga 1

Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych wszystkich zapisów dotyczących leku Gazyvaro pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32) i toczniowym zapaleniem nerek (LN) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)” załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia. Proszę również o aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę pragniemy wyjaśnić, że Wnioskodawca dokonał szczegółowej analizy porównawczej zapisów projektu programu lekowego przedłożonego wraz z wnioskiem oraz wersji uzgodnionej, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia. Jedyna zmiana o charakterze merytorycznym dotyczy sekcji 3 (Kryteria wyłączenia z programu), a dokładnie punktu 3.1.b definiującego adekwatną odpowiedź nerkową. Wersja wysłana z wnioskiem wymagała stabilizacji eGFR na poziomie $\geq 80\%$ wartości wyjściowej sprzed włączenia leku. W wersji uzgodnionej wprowadzono alternatywę: utrzymanie eGFR na poziomie $\geq 80\%$ wartości wyjściowej lub bezwzględna wartość eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². W pozostałych częściach programu lekowego wprowadzono wyłącznie korekty redakcyjne i gramatyczne. Doprecyzowanie kryterium wyłączenia w punkcie 3.1.b nie wpływa na parametry wejściowe ani na wyniki przedłożonych analiz HTA. W konsekwencji przedłożone w procesie refundacyjnym analizy pozostają w pełni aktualne i reprezentatywne dla uzgodnionego kształtu programu lekowego B.150, a wprowadzone korekty nie generują konieczności zmiany metodyki ani ponownego przeliczania wyników.

1.1 Uwaga 2

Dla prawidłowości przeprowadzonego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie

zastąpiony przez ocenianą technologię. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD, do innych opcji terapeutycznych, stosowanych w połączeniu z kortykosteroidami, wskazywanych w wytycznych praktyki klinicznej oraz finansowanych w warunkach polskich (off-label) należą: cyklosporyna oraz takrolimus stosowane w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, mykofenolan mofetylu w monoterapii, a także cyklofosfamid. Ponadto w ramach RDTL możliwe jest zastosowanie leczenia belimumabem i rytuksymabem. Wnioskodawca wskazuje, iż „nowsze dane przekazane przez NFZ wskazują natomiast, że refundację terapii belimumabem w ramach RDTL w latach 2022–2025 otrzymał tylko jeden chory z TZN”. Należy jednak podkreślić, że fakt sporadycznego wykorzystania belimumabu w ramach RDTL nie oznacza braku dostępności tej technologii w warunkach polskich. Belimumab podlega finansowaniu ze środków publicznych, a zatem może być stosowany w populacji docelowej objętej wnioskiem. W związku z powyższym nie powinien być pomijany jako alternatywa dla wnioskowanej interwencji.

Powyższe znajduje także potwierdzenie w opinii Konsultant Krajowej w dziedzinie nefrologii, prof. dr hab. n. med. Magdaleny Krajewskiej, która wskazała wyżej wymienione technologie jako aktualnie stosowane opcje terapeutyczne w populacji pacjentów objętych leczeniem we wnioskowanym wskazaniu.

Tym samym analizy należy uzupełnić o wyżej wymienione technologie w zakresie terapii opcjonalnych (§ 4 ust. 3 pkt 2, § 5 ust. 2 pkt 1–6, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia). Tym samym proszę o dostosowanie wszystkich analiz tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów. Powyższe wydaje się niezbędne do przeprowadzenia rzetelnej oceny oraz wiarygodnego wnioskowania na rzecz wydania rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro we wnioskowanym wskazaniu.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odniesieniu do uwagi zawartej w piśmie Agencji, w której Analitycy wskazują na konieczność rozszerzenia doboru technologii opcjonalnych Wnioskodawca wyjaśnia, że podtrzymuje dotychczasowy dobór komparatora głównego (terapii skojarzonej woklosporyną z MMF) jako w pełni odpowiadający wymogom ustawy o refundacji oraz Wytycznymi AOTMiT.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca, aktualna praktyka medyczna, definiowana jako sposób postępowania, który w warunkach polskich zostanie w praktyce klinicznej rzeczywiście zastąpiony przez ocenianą technologię. Z punktu podejmowania decyzji terapeutycznej lub refundacyjnej komparatory to nie interwencje kazuistyczne lub hipotetyczne w danym wskazaniu. Taka ocena nie wnosi wartości dodanej do danego problemu

decyzyjnego. Wnioskowana interwencja (obinutuzumab w skojarzeniu z MMF) stanowi nowoczesną, trójkową terapię dodaną (*add-on*) do schematu standardowego (MMF + GKS) u chorych z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek klasy III lub IV. Aktualnie jedyną zarejestrowaną w tym wskazaniu, powszechnie finansowaną ze środków publicznych na liście aptecznej technologii trójkową o tożsamym pozycjonowaniu klinicznym jest woklosporyna (Lupkynis). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Gazyvaro to woklosporyna w skojarzeniu z MMF stanowi schemat, który w pierwszej kolejności ulegnie zastąpieniu w docelowej populacji chorych.

Odnosząc się do kwestii uwzględnienia belimumabu oraz rytuksymabu finansowanych w ramach Rationalkowego Dostępu do Technologii Lekowych, Wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z art. 47d ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych RDTL stanowi procedurę dołączną, wyjątkową i subsydiarną, uruchamianą w trybie indywidualnym po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod leczenia. Z samej definicji ustawowej mechanizm ten nie odzwierciedla powszechnej praktyki klinicznej ani standardu opieki. Potwierdzają to dane Narodowego Funduszu Zdrowia (*NFZ-DGL.0143.57.2025*), z których wynika, że w latach 2022-2025 refundację terapii belimumabem w ramach RDTL w całym kraju uzyskał zaledwie jeden pacjent z TZN (w I kwartale 2025 r., kod N08.5). Zastosowanie procedury u jednego chorego w horyzoncie ponad trzech lat w skali kraju wyklucza uznanie tej technologii za powszechną praktykę medyczną podlegającą rynkowemu zastąpieniu. Co więcej, w tożsamym postępowaniu refundacyjnym dla leku Lupkynis w TZN sama Agencja uznała brak konieczności uwzględniania belimumabu jako komparatora z uwagi na brak jego powszechnej dostępności w tym wskazaniu oraz marginalne wykorzystanie w RDTL (*AWA Lupkynis 2024*). Stanowisko Wnioskodawcy jest więc spójne z dotychczasowymi ocenami Agencji w tym samym obszarze terapeutycznym. Niezależnie od uwarunkowań polskich, Wnioskodawca zwraca uwagę na istotne bariery metodyczne związane z ewentualną próbą włączenia belimumabu do analizy porównawczej, które zostały wskazane w ocenach zagranicznych agencji HTA z 2026 roku. Francuska agencja HAS poddała szczegółowej ewaluacji przedłożone porównania pośrednie obinutuzumabu z belimumabem (oparte na badaniach *REGENCY* i *BLISS-LN*) i zdyskwalifikowała je z uwagi na wady metodologiczne, w tym: brak spójności ramienia kontrolnego (w badaniu *BLISS-LN* jedynie 73,5% chorych otrzymywało MMF, a pozostali cyklofosfamid z azatiopryną), odmienne dawkowanie MMF i schematy sterydoterapii, a także redukcję efektywnej wielkości próby ($ESS = 150$). W konsekwencji HAS uznała, że jakiegokolwiek wnioskowanie o względnej skuteczności obinutuzumabu względem belimumabu jest niemożliwe z powodu braku mocy statystycznej i ryzyka błędu systematycznego (*HAS 2026*). Zbieżne stanowisko zajęła grupa doradcza brytyjskiej agencji NICE, wskazując, że istotne różnice w definicjach punktów końcowych (CRR) oraz charakterystyce populacji między

badaniami *REGENCY* i *BLISS-LN* podważają założenie przechodniości (*transitivity assumption*), kluczowe dla wiarygodności metaanalizy sieciowej (*NICE 2026*).

Z kolei rytuksymab nie posiada rejestracji w TZN, w badaniach z randomizacją nie wykazał korzyści względem placebo (próba *LUNAR*) – do tożsamyh wniosków doszedł australijski komitet PBAC, który oceniając obinutuzumab uznał, że w świetle wyników próby *LUNAR* oraz najnowszej metaanalizy *Izcovich 2025* rytuksymab ustępuje skutecznością obinutuzumabowi, woklosporynie i belimumabowi, w związku z czym przeprowadzanie formalnego porównania pośredniego z rytuksymabem byłoby pozbawione wartości informacyjnej (*unlikely to be informative*) (*PBAC 2026*). Ponadto wytyczne *EULAR 2025* i *ACR 2025* pozycjonują go wyłącznie jako leczenie ratunkowe w ciężkich przypadkach oporności na co najmniej dwie wcześniejsze linie terapii standardowej, co uniemożliwia zestawianie go z interwencją pierwszego wyboru w terapii dodanej.

W zakresie pozostałych inhibitorów kalcyneuryny Wnioskodawca zwraca uwagę, że cyklosporyna oraz takrolimus stosowane są w TZN poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*), a ich historyczne zastosowanie wynikało z braku zarejestrowanego leku z tej grupy. Objęcie refundacją woklosporyny tj. leku z grupy CNI posiadającego oficjalne wskazanie rejestracyjne w TZN, zoptymalizowany profil farmakokinetyczny oraz skuteczność udowodnioną w badaniach III fazy uczyniło ten lek referencyjnym przedstawicielem klasy CNI w schematach trójkowych w wytycznych *KDIGO 2024* i *EULAR 2025*. Porównanie z woklosporyną wyczerpuje zatem ocenę klasy inhibitorów kalcyneuryny. Co istotne, przeprowadzona dla agencji NICE metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetkach całkowitej remisji nerkowej pomiędzy obinutuzumabem w skojarzeniu z MMF a pozostałymi aktywnymi komparatorami (w tym woklosporyną i belimumabem), co wskazuje, że uwzględnienie woklosporyny wystarcza do oceny skuteczności klinicznej terapii skojarzonych (*NICE 2026*).

W odniesieniu do monoterapii MMF w skojarzeniu z glikokortykosteroidami należy wskazać, że technologia ta stanowi leczenie bazowe (schemat dwulekowy), do którego dodawana jest wnioskowana interwencja. Pełna ocena skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu w skojarzeniu z MMF względem samej monoterapii MMF z placebo została wprost przeprowadzona i przedstawiona w analizie klinicznej w oparciu o badania z randomizacją *REGENCY* oraz *NOBILITY*, stanowiąc jednocześnie łącznik w porównaniu pośrednim. Monoterapia MMF nie została zatem pominięta w materiale dowodowym wniosku. Włączenie MMF jako komparatora zastępowanego przez wnioskowaną interwencję byłoby jednak nieuzasadnione klinicznie, ponieważ u pacjentów kwalifikowanych do intensyfikacji leczenia (aktywne TZN klasy III lub IV) alternatywą decyzyjną jest wdrożenie innej terapii trójkowej (woklosporyna + MMF),

a nie pozostawienie chorego na nieskutecznym schemacie podstawowym. Z kolei cyklofosfamid stanowi alternatywną opcję indukcyjną pierwszego rzutu, po której następuje planowa konwersja na MMF lub azatioprynę, co sprawia, że nie rywalizuje on bezpośrednio z obinutuzumabem na etapie leczenia skojarzonego z MMF.

2 Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji

2.1 Uwaga 3

Przedstawiony w analizie klinicznej opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu, jest nieaktualny na dzień złożenia wniosku.

Uzasadnienie: Wnioskodawca w AKL wskazał, iż data ostatniego wyszukiwania to 21 stycznia 2026 r. a liczba trafień to 90 w Pubmed, 296 w Embase i 134 w Cochrane. Przedstawiony diagram PRISMA obrazuje mniejszą liczbę trafień a data wyszukiwania to 26 listopada 2025 r.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Rozbieżność wynikała z pozostawienia nieaktualnego diagramu PRISMA – opis wyszukiwania badań pierwotnych był właściwy i przedstawiał rzeczywistą liczbę trafień oraz przepływ publikacji w ramach przeglądu z 21 stycznia 2026 roku. Poniżej przedstawiono poprawny opis wraz z aktualnym diagramem PRISMA.

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

Łącznie, do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 12 artykułów indeksowanych w wymienionych bazach danych medycznych. Spośród tych publikacji 6 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 1 oceniano nieprawidłowe dawkowanie obinutuzumabu, w 4 nie

prezentowano wyników poszukiwanych w raporcie, a 1 była opracowaniem wtórnym. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W wyniku wyżej opisanego procesu selekcji wyłoniono 6 publikacji pełnotekstowych, spełniających przyjęte kryteria włączenia. Dodatkowo, zidentyfikowano 1 publikację w wyniku dodatkowego przeszukania artykułów dostępnych on-line i została również włączona do analizy. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu. W odrębnym wyszukiwaniu doniesień konferencyjnych z opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia zidentyfikowano 17 doniesień zawierających wyniki dla dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych lub dodatkowych okresów obserwacji, niezawarte we włączonych publikacjach pełnotekstowych. Ponadto, w analizach uwzględniono sprawozdanie oceniające Europejskiej Agencji Leków (EMA; dokument EPAR) oraz 4 rekordy z rejestru badań klinicznych.

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

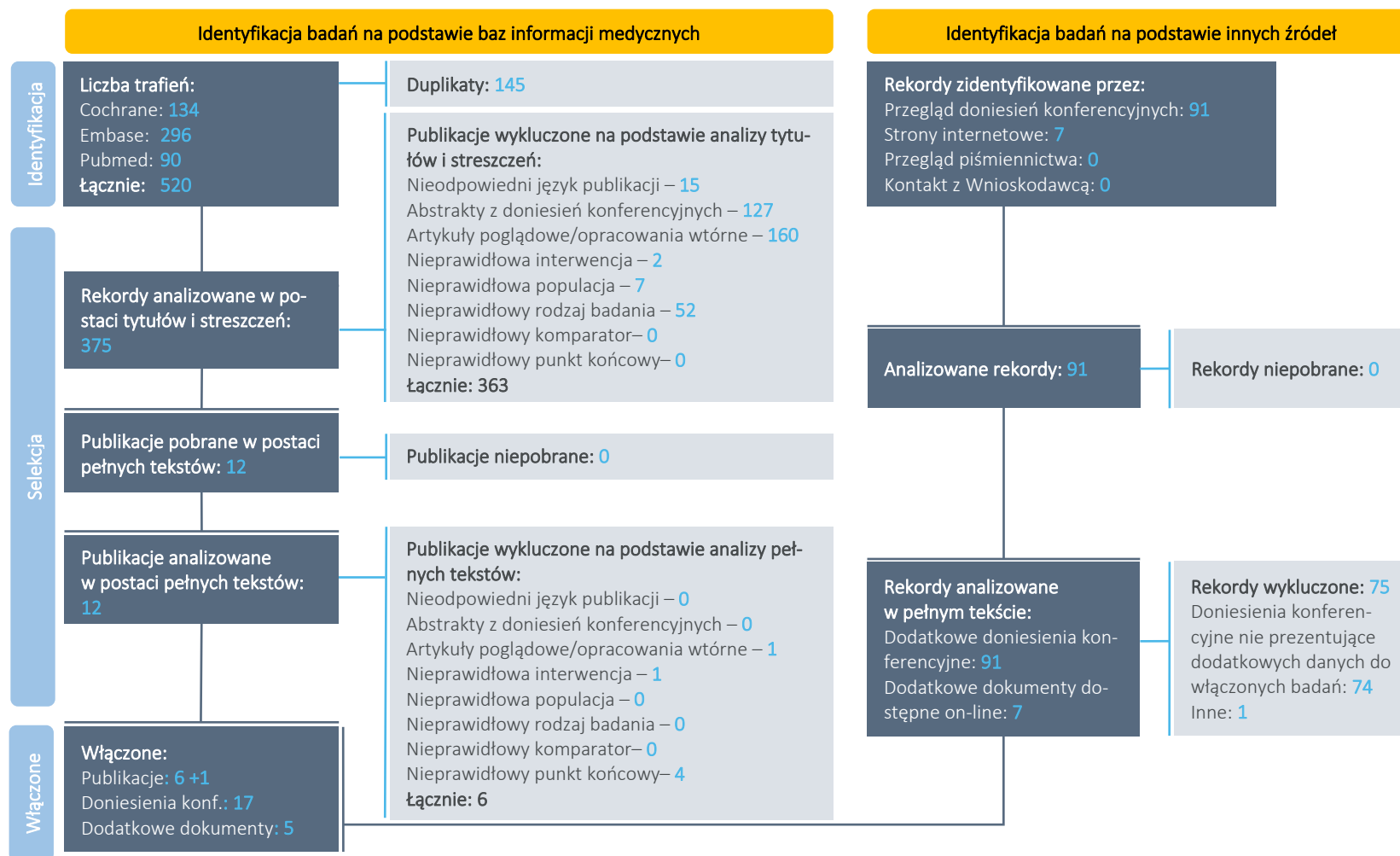
- 2 badania RCT porównujące obinutuzumab i placebo stosowane w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym TZN (OBI+SOC vs PBO+SOC):
 - badanie III fazy *REGENCY*: publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin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

- o badanie RCT II fazy *AURA-LV*: publikacje *Rovin 2019* i *Arriens 2023*, dokument *EPAR Lupkynis 2022*, rekord z rejestru badań klinicznych *CT 2021*.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 21 stycznia 2026 roku.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



2.2 Uwaga 4

Biorąc pod uwagę czas jaki upłynął pomiędzy datą ostatniej aktualizacji wyszukiwania (styczeń 2026 r.) a datą weryfikacji analiz, zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku m.in. w ramach analizy problemu decyzyjnego: NICE 2026, CDA-AMC 2026, HAS 2026, PBAC 2026.

2.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odniesieniu do powyższej uwagi Wnioskodawca informuje, że na prośbę Agencji zaktualizował przegląd wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji zagranicznych agencji HTA (w dniu 07.09.2026 r.).

W ramach aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych uwzględniono najnowsze dokumenty i stanowiska opublikowane po dacie złożenia wniosku tj. rekomendacje agencji brytyjskiej (*NICE 2026*), kanadyjskiej (*CDA-AMC 2026*), francuskiej (*HAS 2026*) oraz australijskiej (*PBAC 2026*). Wszystkie cztery agencje uznały za zasadne objęcie obinutuzumabu w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek klasy III lub IV (ze współistniejącą klasą V lub bez). W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych nie odnaleziono dokumentów nowszych niż już uwzględnione w analizach.

Tabela 1. Podsumowanie aktualizacji wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla obinutuzumabu stosowanego w leczeniu TZN.

Agencja HTA	Data	Rekomendacja i uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS)	20.05.2026 r. data publikacji	Eksperci francuskiego wydali pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek klasy III lub IV, ze współistniejącą klasą V lub bez niej. Poziom rzeczywistej korzyści klinicznej (SMR, z fr. <i>Service Médical Rendu</i>): niski (<i>faible</i>): rzeczywista korzyść kliniczna z zastosowania produktu leczniczego GAZYVARO 1000 mg (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest niska we wskazaniu objętym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Poprawa poziomu korzyści klinicznej / wartość dodana (ASMR, z fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>): V (brak wartości dodanej /<i>absence</i>) Mając na uwadze: • wykazanie w randomizowanym badaniu III fazy z podwójnym zaślenieniem przewagi leku GAZYVARO (obinutuzumab) w skojarzeniu z leczeniem standardowym (obejmującym glikokortykosteroidy i MMF) nad placebo (leczenie standardowe w monoterapii) w zakresie całkowitej remisji nerkowej (CR) w 76. tygodniu (18 miesięcy), całkowitej remisji nerkowej przy dawce równoważnej prednizonu $\leq 7,5$ mg/dobę między 64. a 76. tygodniem oraz odpowiedzi pod względem białkomoczu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek klasy III lub IV $\pm$ ze współistniejącą klasą V; • zapotrzebowanie medyczne częściowo pokrywane przez dostępne opcje terapeutyczne;
	01.07.2026 r. on-line:	i jednocześnie biorąc pod uwagę: • niską jakość dowodu wynikającą ze słabo udokumentowanych danych histologicznych w punkcie wyjściowym (nieznane wskaźniki aktywności i przewlekłości), heterogeniczności włączonej populacji, dyskusyjnej optymalizacji leczenia standardowego oraz braku bezpośredniego porównania z innymi terapiami skojarzonymi (z takrolimusem wobec braku jednoczesnego rozwoju klinicznego; z belimumabem wobec rozwoju równoległego); • umiarkowaną wielkość efektu, brak uzyskania całkowitej remisji nerkowej u większości chorych oraz niepewność co do rzeczywistej skali korzyści (mniejsza niż wielkość efektu zakładana przy wyliczeniu wielkości próby, nieprecyzyjne przedziały ufności, potencjalne rozmycie efektu wynikające z połączenia dwóch różnych schematów dawkowania w grupie obinutuzumabu, dyskusyjna optymalizacja leczenia standardowego, wpływ danych brakujących); • brak istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie eGFR po 18 miesiącach w porównaniu z grupą kontrolną, brak wiarygodnego wykazania korzyści w zakresie twardych długoterminowych nerkowych punktów końcowych (utrwalony spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek, dializoterapia i/lub transplantacja) oraz brak oceny nawrotów toczniowego zapalenia nerek; • niepewność co do skuteczności leczenia u chorych z nefropatią toczniową w wywiadzie lub wyjściowym eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² w świetle niestratyfikowanych, eksploracyjnych analiz w podgrupach o małej liczebności i bez testów interakcji (co uniemożliwia sformułowanie wiarygodnych wniosków co do skuteczności obinutuzumabu w tych subpopulacjach), powiązaną z ograniczeniami stosowania punktu końcowego opartego na białkomoczu z powodu potencjalnych przewlekłych zmian bliznowatych;

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

- brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia: kwestionariusz FACIT-F (ostatni kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w przerwanej sekwencji hierarchicznej) miał charakter wyłącznie eksploracyjny;
- brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa w średnim i długim okresie dla schematu dawkowania po 18. miesiącu;
- profil tolerancji obejmujący ciężkie zdarzenia niepożądane mogące zagrażać życiu, w tym powikłania infekcyjne, neutropenie i reakcje związane z wlewem; przy długoterminowych niepewnościach związanych z głęboką i przedłużoną deplecją limfocytów B (długoterminowe bezpieczeństwo ujęte w planie zarządzania ryzykiem [RMP] jako brakujące informacje; faza przedłużona badania *REGENCY* jest w toku w powiązaniu z dodatkowymi działaniami nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wymaganymi przez EMA);
- dyskusyjną możliwość ekstrapolacji efektów terapeutycznych na francuski system opieki zdrowotnej (rekrutacja prowadzona głównie w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach);

Komisja uznaje, że produkt leczniczy GAZYVARO 1000 mg (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, nie wnosi poprawy poziomu korzyści klinicznej (ASMR V – brak wartości dodanej) w aktualnej strategii terapeutycznej, obejmującej odpowiednie komparatory.

CDA-AMC rekomenduje objęcie leku Gazywa refundacją w ramach publicznych programów lekowych w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek otrzymujących terapię standardową, pod warunkiem spełnienia określonych wymogów, opisanych poniżej.

Którzy pacjenci kwalifikują się do objęcia refundacją? Finansowanie leku Gazywa w skojarzeniu z terapią standardową powinno obejmować wyłącznie dorosłych pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem aktywnej postaci toczniowego zapalenia nerek. Kwalifikowani chorzy powinni charakteryzować się szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynoszącym co najmniej 30 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem białko/kreatynina w moczu (UPCR) na poziomie co najmniej 1 g/g na podstawie dobowej zbiórki moczu.

Jakie są warunki refundacji? Lek Gazywa powinien być refundowany, jeśli jest przepisywany w skojarzeniu z terapią standardową przez lekarzy posiadających wiedzę i doświadczenie w leczeniu toczniowego zapalenia nerek oraz pod warunkiem, że koszt leku Gazywa w połączeniu z leczeniem standardowym nie przekracza całkowitego kosztu leczenia belimumabem w skojarzeniu z terapią standardową. W zakresie kontynuacji leczenia po wstępnej kwalifikacji oraz kryteriów zakończenia terapii dla leku Gazywa powinny obowiązywać analogiczne kryteria jak dla belimumabu, zgodnie z zasadami refundacyjnymi poszczególnych publicznych programów lekowych dedykowanych leczeniu toczniowego zapalenia nerek.

Dlaczego CDA-AMC zarekomendowała objęcie refundacją? Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) uznał, że lek Gazywa wykazuje akceptowalną wartość kliniczną u pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek leczonych terapią standardową oraz odpowiada na zidentyfikowaną przez chorych potrzebę zachowania czynności nerek i ograniczenia stosowania glikokortykosteroidów. Mając na uwadze, że lek Gazywa ma stanowić opcję alternatywną dla belimumabu, wykazanie wartości klinicznej porównywalnej z belimumabem uznano za spełnienie kryterium akceptowalnej wartości klinicznej. Ustalenie to było dla CDEC wystarczające do wydania pozytywnej rekomendacji refundacyjnej w tym wskazaniu.

Dowody z jednego randomizowanego badania klinicznego (badanie *REGENCY*) wykazały, że 76-tygodniowe leczenie lekiem Gazywa w skojarzeniu z terapią standardową (glikokortykosteroidy i mykofenolan mofetylu) z dużym prawdopodobieństwem przynosi dodatkową korzyść kliniczną chorym z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek w porównaniu z placebo w skojarzeniu z terapią standardową (GKS i MMF) w zakresie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) oraz CRR ze skuteczną redukcją dawki prednizonu do poziomu ≤ 7,5 mg/dobę (lub dawki równoważnej). Dane pochodzące z jednego porównania pośredniego leku Gazywa z belimumabem nie wykazały istotnych statystycznie różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy oboma schematami, aczkolwiek analiza ta wiązała się z ograniczeniami metodycznymi i nieprecyzyjnością. CDEC uznał za uzasadnione przyjęcie, że oba leki oferują porównywalną wartość terapeutyczną.

Canada's Drug Agency
(CDA-AMC)

06.05.2026 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

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 03.2026 r.	PBAC zarekomendował objęcie obinutuzumabu refundacją w leczeniu pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek klasy III lub IV (ze współistniejącą klasą V lub bez), otrzymujących leczenie standardowe mykofenolanem mofetylu (MMF) i glikokortykosteroidem, pod warunkiem udostępnienia leku wyłącznie na zasadach szczególnych porozumień w ramach Sekcji 100 programu Leków Wysokospecjalistycznych (<i>Highly Specialised Drugs</i>, HSD). PBAC uznał, że stosowanie obinutuzumabu wiązało się z poprawą w zakresie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR), CRR ze skuteczną redukcją dawki prednizonu oraz odpowiedzi pod względem białkomoczu w porównaniu z samą terapią standardową. PBAC ocenił, że model ekonomiczny przedstawiony we wniosku opierał się na niepewnych i zbyt optymistycznych założeniach dotyczących ekstrapolacji korzyści poza okres badania klinicznego, w tym długoterminowego wpływu na dializoterapię, przeszczepienie nerki i śmiertelność. W związku z tym rekomendacja PBAC opiera się m.in. na ocenie, że efektywność kosztowa obinutuzumabu będzie akceptowalna pod warunkiem obniżenia ceny leku w oparciu o model ekonomiczny zmodyfikowany przez PBAC. PBAC uznał również za konieczne skorygowanie prognoz finansowych wnioskodawcy w zakresie założeń dotyczących chorobowości i dynamiki wdrażania terapii (<i>uptake</i>), a także zarekomendował wdrożenie instrumentu podziału ryzyka (RSA) ze względu na niepewny czas trwania leczenia.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 12.02.2026 r.	Obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu może być stosowany, w ramach posiadanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek klasy III lub IV (ze współistniejącą klasą V lub bez). Terapia może być stosowana wyłącznie pod warunkiem udostępnienia obinutuzumabu przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z porozumieniem handlowym (<i>commercial arrangement</i>). Standardowe leczenie toczniowego zapalenia nerek obejmuje mykofenolan mofetylu w monoterapii lub mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z belimumabem, rytuksymabem bądź woklosporyną (we wszystkich schematach w połączeniu z glikokortykosteroidami). Dowody z badań klinicznych wskazują, że obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu zwiększa szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej oraz wydłuża czas do wystąpienia rzutu nerkowego w porównaniu z mykofenolanem mofetylu stosowanym w monoterapii. Obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu nie był bezpośrednio porównywany w badaniu klinicznym z belimumabem, rytuksymabem ani woklosporyną, jednak wyniki porównań pośrednich wskazują, że wykazuje prawdopodobnie porównywalną skuteczność do tych terapii.

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

3 Uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL)

3.1 Uwaga 5

AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W analizie klinicznej nie przedstawiono wskaźników epidemiologicznych dotyczących schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie, tj. wskaźnik zapadalności i chorobowości. Jednocześnie nie wskazano, czy przeprowadzono przegląd dostępnego piśmiennictwa w tym zakresie ani nie przedstawiono wyjaśnienia dotyczącego braku identyfikacji takich danych.

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Dane zaprezentowane w rozdziale dotyczącym epidemiologii w analizie problemu decyzyjnego zostały zgromadzone w wyniku przeglądu dostępnej literatury naukowej, wytycznych klinicznych oraz rejestrów płatnika publicznego (baza PubMed, dane NFZ, opracowania m.in. Uczelni Łazarskiego oraz analizy weryfikacyjne AOTMiT). W odnalezionych materiałach nie raportowano bezpośrednio współczynników zapadalności i chorobowości w przeliczeniu na 100 000 osobolat/mieszkańców dedykowanych wyłącznie toczniowemu zapaleniu nerek (TZN) w podziale na klasy histopatologiczne, co wynika ze specyfiki schorzenia. Toczniowe zapalenie nerek nie jest pierwotną, samodzielną jednostką chorobową, lecz powikłaniem narządowym tocznia rumieniowatego układowego (TRU). Z tego względu w populacyjnych badaniach epidemiologicznych surowe współczynniki chorobowości i zapadalności są wyznaczane dla jednostki macierzystej (TRU, kod ICD-10: M32), natomiast epidemiologia TZN jest w piśmiennictwie definiowana kaskadowo poprzez: częstość występowania powikłań nerkowych u chorych na TRU, rozkład klas histopatologicznych potwierdzonych biopsją nerki, liczbę pacjentów sprawozdawanych w bazach płatnika z rozpoznaniem narządowym oraz szacunki ekspertów klinicznych.

Wszystkie te składowe zostały szczegółowo przedstawione w treści analizy:

- Zapadalność i chorobowość TRU: dla populacji polskiej zapadalność wynosi od 52,18/100 000 (Śliwczyński 2015) do 81,84/100 000 (Tian 2023), a w populacji rasy białej 3-5/100 000

(Olesińska 2024). Liczba chorych leczonych w Polsce wynosi stabilnie ok. 20 000 rocznie (Kotarba 2017, Śliwczyński 2015).

- Częstość TZN w przebiegu TRU: 25-60% chorych ma objawy nefropatii w momencie rozpoznania tocznia, a 50-60% rozwija ją w ciągu 10 lat (Anders 2020, Olesińska 2024). W badaniu polskim objawy nerkowe stwierdzono u 62,5% chorych w momencie diagnozy TRU (Kosałka-Węgiel 2024a).
- Rozkład klas histopatologicznych w Polsce: na podstawie wyników biopsji nerek w polskim ośrodku, wnioskowane klasy III, IV i V stanowią łącznie 77,2% wszystkich przypadków TZN (klasa IV: 50,56%, klasa III: 14,44%, klasa V: 12,22%) (Kosałka-Węgiel 2024).
- Liczebność populacji w Polsce: bazy NFZ wskazują rocznie ok. 900–1 050 pacjentów z kodem M32.1 oraz ok. 520–780 z kodem N08.5 (AWA Lupkynis 2024). Jednocześnie Konsultant Krajowy oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii oszacowali całkowitą liczbę chorych z TZN w Polsce na 7 400-9 000, z czego postaci aktywne klasy III, IV lub V obejmują 2 000-5 400 chorych (AWA Lupkynis 2024).

Wychodząc naprzeciw uwadze Analityków Agencji, w oparciu o powyższe dane oraz aktualną liczbę ludności Polski wg GUS (37 243 000 osób; stan na koniec czerwca 2026 r.; <https://ssgk.stat.gov.pl/Ludnosc.html>), oszacowano wskaźniki epidemiologiczne, które kształtują się następująco:

- rozpowszechnienie (chorobowość) TZN ogółem w Polsce: 19,87-24,17 / 100 000 mieszkańców (na podstawie 7 400-9 000 chorych wg opinii Konsultantów);
- rozpowszechnienie (chorobowość) aktywnej postaci TZN klasy III, IV lub V (populacja wnioskowana): 5,37-14,50 / 100 000 mieszkańców (na podstawie 2 000-5 400 chorych wg opinii Konsultantów);
- chorobowość rejestrowana w NFZ (2022 r.) dla rozpoznań narządowych: 2,82 / 100 000 mieszkańców dla kodu M32.1 (1 051 chorych) oraz 1,41 / 100 000 mieszkańców dla kodu N08.5 (526 chorych);
- Zapadalność na TZN w Polsce: szacowana na 0,75-3,00 / 100 000 mieszkańców rocznie (przyjmując zapadalność na TRU rzędu 3,00-5,00/100 000 i 25-60% manifestacji nerkowej), w tym dla wnioskowanych klas III, IV i V (77,22%): 0,58-2,32 / 100 000 mieszkańców rocznie.

3.2 Uwaga 6

Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

a. W kryteriach włączenia badań pierwotnych wskazano, iż interwencję stanowi obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, a komparator woklosporyna w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Jednocześnie jako jedno z kryteriów wykluczenia określono „komparatory inne niż zdefiniowane”. W związku z tym, do przeglądu badań pierwotnych włączono badania, które nie spełniają przedstawionych kryteriów włączenia i wykluczenia – badania REGENCY i NO-BILITY oceniały skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu w skojarzeniu MMF w porównaniu do placebo w skojarzeniu z MMF, a badania AURORA 1 i 2 oraz AURA-LV oceniały skuteczność i bezpieczeństwo woklosporyny w skojarzeniu z MMF w porównaniu do placebo w skojarzeniu z MMF.

3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W treści raportu w tabeli prezentującej kryteria PICOS odzwierciedlono nadrzędny cel decyzyjny analizy tj. ocenę porównawczą obinutuzumabu w skojarzeniu z MMF z woklosporyną w skojarzeniu z MMF. W przypadku nieodnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących obie interwencje (*head-to-head*), założono konieczność wykonania porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Zaznaczono to w zakresie „Rodzaj włączonych badań”, gdzie wskazano: „*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*”. Zastosowana metodyka syntezy oraz rola wspólnego komparatora zostały przedstawione w dalszej części analizy klinicznej, niemniej rzeczywiście celem pełnej jasności w kryterium komparatora w PICOS należałoby literalnie zapisać: *w przypadku nieodnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje włączano badania umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator*. W takim zakresie wykonano przegląd systematyczny i pod takim kątem zaprojektowano strategię wyszukiwania, brak pełnego wyjaśnienia w PICOS nie wpływa na zakres i jakość prezentowanego wyszukiwania i zakres włączonych badań.

3.3 Uwaga 7

Analiza kliniczna nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a oraz b (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)

Uzasadnienie: Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL nie zastosowano odrębnej strategii wyszukiwania opracowań wtórnych, co uzasadniono brakiem słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania. Jednocześnie w przedłożonej strategii wyszukiwania znajdują się kwerendy ograniczające typ badań, tj. *randomized controlled trial, random allocation, random*, controlled*. W związku z tym analizę kliniczną należy uzupełnić o strategię wyszukiwania opracowań wtórnych lub zmodyfikować przedstawioną strategię w taki sposób, aby nie ograniczała wyszukiwania w zakresie rodzaju badań.

3.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wspomniane kwerendy ograniczające rodzaj badań zostały zastosowane jedynie w odniesieniu do komparatora, tj. woklosporyny, strategia pozwala więc na identyfikację rekordów dotyczących obinutuzumabu bez względu na rodzaj badania, w tym przeglądów systematycznych.

3.4 Uwaga 8

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

a. W badaniu klinicznym REGENCY wykluczano pacjentów m.in. z $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² lub wymagających dializoterapii, a pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował m.in. uzyskanie $eGFR \geq 85\%$ wartości wyjściowej. Natomiast w proponowanym programie lekowym jako kryterium wyłączenia z programu przyjęto stabilizację $eGFR$ na poziomie $\geq 80\%$ wartości sprzed rozpoczęcia terapii lub bezwzględną wartość $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m². W związku z powyższym należy przedstawić szersze uzasadnienie występujących różnic pomiędzy kryteriami w badaniu klinicznym a zapisami proponowanego programu lekowego.

b. Z uwagi na fakt, iż pacjenci rasy białej stanowili mniej niż 50% wszystkich pacjentów badań REGENCY i NOBILITY (odpowiednio ok. 48% i 43%), zasadnym wydaje się przedstawienie szczegółowej oceny możliwości przełożenia uzyskanych wyników na populację polskich pacjentów. Istotne znaczenie mają potencjalne różnice demograficzne, epidemiologiczne oraz genetyczne pomiędzy badaną populacją a populacją polską.

3.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Ad a). Kryteria dotyczące czynności nerek

Przywołane w uwadze wartości eGFR pochodzą z zapisów pełniących odmienne funkcje i nie są wobec siebie alternatywne. Próg eGFR <30 ml/min/1,73 m² oraz konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki stanowiły w badaniu *REGENCY* kryterium wykluczenia z rekrutacji, czyli narzędzie doboru populacji. Warunek eGFR $\geq 85\%$ wartości wyjściowej jest składową złożonego głównego punktu końcowego (CRR, całkowita odpowiedź nerkowa, ang. *complete renal response*), czyli dotyczy oceny odpowiedzi na leczenie i skuteczności terapii. Podobnie w uzgodnionym programie lekowym zapis o stabilizacji eGFR jest jednym z mierników adekwatnej odpowiedzi na leczenie, warunkującym kontynuację terapii (pkt 3.1 kryteriów wyłączenia).

Zestawienie omawianych zapisów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie zapisów dotyczących czynności nerek w badaniu *REGENCY* i w projekcie programu lekowego B.150.

Element porównania	Badanie <i>REGENCY</i>	Projekt programu lekowego B.150
Próg eGFR przy kwalifikacji	wykluczenie chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m ² (CKD-EPI), wymagających dializoterapii lub przeszczepienia nerki	brak progu liczbowego; wymóg adekwatnej wydolności narządowej zgodnie z ChPL oraz braku przeciwwskazań wg EULAR/ACR/KDIGO/PTR
Warunek dotyczący czynności nerek w ocenie odpowiedzi	eGFR $\geq 85\%$ wartości wyjściowej	stabilizacja eGFR $\geq 80\%$ wartości sprzed rozpoczęcia terapii lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²
Sposób wykorzystania definicji odpowiedzi	składowe głównego punktu końcowego (CRR)	miernik adekwatnej odpowiedzi warunkujący kontynuację terapii

CKD-EPI (ang. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) – równanie służące do oszacowania eGFR; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CRR – całkowita odpowiedź nerkowa (ang. *complete renal response*); eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

W kryteriach kwalifikacji uzgodniony program lekowy nie podaje progu liczbowego eGFR, lecz wymaga adekwatnej wydolności narządowej określonej zgodnie z zapisami aktualnej ChPL (pkt 1.3 kryteriów kwalifikacji) oraz braku przeciwwskazań do stosowania substancji czynnej, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR/KDIGO/PTR (pkt 1.5). Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wskazania TZN podaje wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej ($n = 196$), w której klirens kreatyniny nie wpływał na farmakokinetykę obinutuzumabu, a przebieg farmakokinetyki u chorych z łagodnymi (klirens kreatyniny $60 - <90$ ml/min; $n = 45$) i umiarkowanymi ($30 < 60$ ml/min; $n = 17$) zaburzeniami czynności nerek był zbliżony do obserwowanego u chorych z prawidłową czynnością nerek; jednocześnie wskazuje wprost, że nie przeprowadzono badań skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, czyli z eGFR <30 ml/min (*ChPL Gazyvaro 2025*). Dodatkowy mechanizm kontroli stanowi kwalifikacja

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

prowadzona przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Zapisy programu odtwarzają zatem ograniczenie przyjęte w badaniu *REGENCY* (poprzez wymóg adekwatnej czynności narządów) nie rozszerzając populacji na chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m² ani leczonych nerkozastępczo.

W przypadku kryteriów oceny odpowiedzi (gdzie adekwatna odpowiedź stanowi warunek kontynuacji leczenia w ramach programu) ocenę kliniczną (całkowita odpowiedź nerkowa) w badaniu *REGENCY* przeprowadzono w wielu wariantach. Definicja oryginalna obejmowała stabilizację eGFR ≥85% wartości wyjściowej (*Furie 2025*), ale w ramach analiz dodatkowych zastosowano także warunek zgodny z uzgodnionym programem lekowych (definicja mAURORA [*Rovin 2025a*]), czyli bezwzględną wartość eGFR ≥60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego pogorszenia o >20% względem wartości wyjściowej (co odpowiada stabilizacji eGFR ≥80% wartości wyjściowej). W przypadku tak definiowanej CRR wyniki są spójne z analizą główną w badaniu *REGENCY*, wskazując na znamienne korzyść vs placebo+MMF: RB = 1,45 (95% CI: 1,08; 1,93), p = 0,0133, NNT = 7 (95% CI: 4; 29); oraz brak znamiennych różnic vs woklosporyna (uwzględniając odpowiadającą definicję z badania AURORA-2): RB = 1,04 (0,71; 1,53) – taka wartość została przedstawiona w analizie głównej porównania pośredniego.

Ad b). Przeniesienie wyników na populację polską

Struktura rasowa populacji badań *REGENCY* i *NOBILITY* jest wynikiem świadomej decyzji przy planowaniu badania, opisaną przez autorów w suplemencie publikacji *Furie 2025*. Toczeniowe zapalenie nerek występuje częściej u osób rasy czarnej, pochodzenia latynoskiego i azjatyckiego – w Stanach Zjednoczonych iloraz wskaźników rozpowszechnienia wśród rasy czarnej względem rasy białej wynosi 3,8 (95% CI: 3,6; 4,0) – a przebieg choroby w wśród rasy czarnej i azjatyckiej jest cięższy, z wyższym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek i zgonu. Rekrutację zaplanowano tak, aby wszystkie te populacje były w badaniu odpowiednio reprezentowane, ostatecznie chorzy rasy białej stanowili 129/271 (47,6%) uczestników badania *REGENCY* – 65/135 (48,1%) w grupie OBI+SOC i 64/136 (47,1%) w grupie PBO+SOC – oraz 54/125 (43,2%) uczestników badania *NOBILITY* (odpowiednio 28/63 [44%] i 26/62 [42%]). Populacja badań jest zatem pod względem rokowniczym co najmniej tak obciążona rokowniczo jak populacja polska, a zatem przeniesienie tych wyników na warunki polskie stanowi założenie zachowawcze. Ponadto badanie *REGENCY* prowadzono w 73 ośrodkach w obu Amerykach, Europie, Republice Południowej Afryki i Izraelu, w tym w siedmiu ośrodkach zlokalizowanych w Polsce – w Lublinie, Poznaniu (2 ośrodki), Warszawie (3 ośrodki) oraz we Wrocławiu (*ClinicalTrials.gov*, NCT04221477) – pacjenci z Polski stanowili więc część ocenianej populacji.

Spójność efektu w podgrupach wyróżnionych według rasy i regionu geograficznego przedstawiono w analizie klinicznej; najważniejsze wyniki zebrano w tabeli poniżej. Rasa i region geograficzny były w badaniu *REGENCY* czynnikami stratyfikacyjnymi randomizacji, a wszystkie główne analizy dopasowywano względem nich.

Tabela 3. Całkowita odpowiedź nerkowa w podgrupach wyróżnionych według rasy i regionu geograficznego; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY*, ocena w 76. tygodniu.

Podgrupa	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Populacja ogólna (ITT)	62/135 (46%)	45/136 (33%)	1,39 (1,03; 1,88), p = 0,0328	8 (5; 78)
Rasa (test interakcji: p = 0,9300)				
Czarna	9/15 (60%)	7/17 (41%)	1,46 (0,72; 2,94), p = 0,2936	–
Inna niż czarna	54/120 (45%)	38/119 (32%)	1,41 (1,01; 1,96), p = 0,0407	8 (4; 119)
Region geograficzny (test interakcji: p = 0,6823)				
USA lub Kanada	10/20 (50%)	8/20 (40%)	1,25 (0,63; 2,50), p = 0,5279	–
Ameryka Łacińska lub Karaiby	30/77 (39%)	23/77 (30%)	1,30 (0,84; 2,03), p = 0,2386	–
Inny (Europa, Izrael, RPA)	23/38 (60%)	14/39 (36%)	1,69 (1,03; 2,76), p = 0,0373	5 (3; 34)

Wartości RB i NNT obliczono na podstawie danych z publikacji *Furie 2025*. NNT podano wyłącznie dla podgrup, w których różnica ryzyka była istotna statystycznie; myślnik oznacza wartość niewyznaczoną.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); NNT – liczba chorych, których należy poddać terapii, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt (ang. *number needed to treat*); OBI – obinutuzumab; PBO – placebo; RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*); RPA – Republika Południowej Afryki; SOC – leczenie standardowe (ang. *standard of care*).

W podgrupie chorych rasy innej niż czarna, obejmującej chorych rasy białej, uzyskano istotną statystycznie przewagę OBI+SOC nad PBO+SOC – RB = 1,41 (95% CI: 1,01; 1,96), NNT = 8 (95% CI: 4; 119), p = 0,0407. W podgrupie chorych rasy czarnej kierunek efektu był ten sam, a różnica nie była istotna statystycznie – RB = 1,46 (95% CI: 0,72; 2,94), p = 0,2936, przy liczebnościach 15 i 17 chorych. W podziale według regionu największą przewagę odnotowano w regionie „inny”, obejmującym ośrodki europejskie, izraelskie i południowoafrykańskie – RB = 1,69 (95% CI: 1,03; 2,76), NNT = 5 (95% CI: 3; 34), p = 0,0373. Efekt terapeutyczny nie zależał zatem od rasy ani od regionu, a podgrupy najbliższe populacji polskiej dały wyniki nie gorsze niż populacja ogólna badania. Ponadto, obliczone testy interakcji dla kategorii rasy oraz regionu geograficznego wskazywały na brak istotnego wpływu poszczególnych wariantów danej kategorii na oceniany efekt (odpowiednio p = 0,9300 oraz p = 0,6823).

Możliwość przeniesienia wyników badania *REGENCY* na populacje europejskie przyjęła EMA, dopuszczając na jego podstawie obinutuzumab do stosowania w TZN na terenie całej Unii Europejskiej (*CHMP*

Gazyvaro 2025), a także agencje NICE 2026, CDA-AMC 2026, HAS 2026 i PBAC 2026, które wydały pozytywne rekomendacje refundacyjne w oparciu o ten sam zasób dowodów. HAS 2026 wskazała przy tym ekstrapolację efektu na warunki francuskie – z uwagi na rekrutację prowadzoną głównie w Ameryce łacińskiej i na Karaibach – jako jeden z elementów niepewności, nie uznając go jednak za przeszkodę dla pozytywnej opinii refundacyjnej.

Dostępne przesłanki, jak spójność efektu w podgrupach rasowych i regionalnych, udział ośrodków polskich w badaniu rejestracyjnym, nie wskazują, aby skuteczność obinutuzumabu w populacji polskiej miała być mniejsza niż w populacji badań.

3.5 Uwaga 9

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: w ramach prezentacji wyników raportowanych w analizie klinicznej, w odniesieniu do innych punktów końcowych niż OS, nie wskazano informacji na temat istotności klinicznej, na podstawie których można wnioskować o równorzędności lub przewadze klinicznej ocenianej interwencji.

3.5.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zarzut wymaga doprecyzowania, ponieważ w analizie nie oceniano przeżycia całkowitego (OS) jako odrębnego punktu końcowego skuteczności. Ponadto w bezpośrednim, randomizowanym porównaniu obinutuzumabu dodanego do leczenia standardowego (SOC) z placebo + SOC wykazano **wyższość** ocenianej interwencji. W badaniu REGENCY całkowitą odpowiedź nerkową (CRR) w 76. tygodniu uzyskało 46,4% wobec 33,1% chorych; skorygowana różnica wyniosła 13,4 punktu procentowego (95% CI: 2,0–24,8; $p = 0,02$). Progi minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) są szczególnie przydatne przy interpretacji wyników skal i kwestionariuszy, o ile zostały ustalone dla danego zastosowania.

W przypadku zmęczenia ocenianego skalą FACIT-Fatigue literatura dotycząca SLE wskazuje często stosowany próg istotnej poprawy wynoszący 3–4 punkty, przy szerszym zakresie estymat zależnym od metody (Rendas-Baum 2021, Lai 2011). Można przyjąć wzrost o ≥ 4 punkty jako pomocniczy próg interpretacyjny poprawy, zaznaczając ograniczoną możliwość przeniesienia danych na aktywne toczniowe zapalenie nerek. W badaniu REGENCY różnica zmian FACIT-F między interwencjami wyniosła –1,35 punktu

(95% CI: -3,89; 1,20), przy czym wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie, ale nie osiągnęła progu znamienności statystycznej.

Całkowita odpowiedź nerkowa CRR, będąca głównym punktem końcowym badania, obejmuje uzyskanie małego białkomoczu przy zachowaniu czynności nerek oraz spełnieniu dodatkowych kryteriów powodzenia leczenia. Odzwierciedla zatem istotny cel terapeutyczny w toczniowym zapaleniu nerek, zgodny z podejściem przedstawionym w wytycznych KDIGO. Jest odpowiednią podstawą zarówno oceny przewagi obinutuzumabu nad SOC, jak i porównania jego skuteczności z woklosporyną. Jej znaczenie kliniczne wynika z faktu osiągnięcia celów terapeutycznych i kontroli choroby, a nie wyłącznie z przekroczenia progu MCID. Takie podejście znajduje potwierdzenie w ocenie NICE (NICE 2026). W przedstawionej metaanalizie sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w CRR między obinutuzumabem a aktywnymi komparatorami, w tym woklosporyną. Pomimo niepewności wynikającej m.in. z różnic między badaniami NICE uznał porównanie pośrednie za przydatne do podejmowania decyzji, a w rekomendacji wskazał na prawdopodobnie zbliżoną skuteczność tych terapii. Była to ocena wspierana przede wszystkim wynikami CRR, a nie formalne wykazanie równoważności.

Dodatkowym punktem odniesienia jest ocena CDA-AMC — kanadyjskiej agencji oceniającej leki i technologie medyczne. Wobec braku opublikowanego progu minimalnej istotnej różnicy dla CRR wykorzystano w niej **ekspercki próg 10 punktów procentowych** jako najmniejszą klinicznie istotną różnicę między grupami. Próg ten pochodzi z oceny HTA; nie należy przedstawiać go jako zwalidowanego MCID ani przyjętego w obu RCT marginesu równoważności (CDA-AMC 2026).

W analizie głównej porównania pośredniego (gdzie punkt końcowy był zgodny w zakresie definicji z zapisami uzgodnionego programu lekowego, tj. stabilizacja eGFR na poziomie $\geq 80\%$ wartości sprzed rozpoczęcia terapii lub bezwzględna wartość eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) przedstawionego w AKL obie interwencje wykazywały istotną statystycznie korzyść względem SOC, a bezwzględne przyrosty częstości CRR były zbliżone: około 15 pp dla obinutuzumabu i 18 pp dla woklosporyny. Oszacowanie względne było bliskie jedności (RB = 1,04), a różnica bezwzględna wyniosła -3 pp. Również we wszystkich 13 analizach wrażliwości raportowane oszacowania punktowe RD mieściły się między -1 a -8 pp, czyli poniżej pomocniczego progu 10 pp pod względem wartości bezwzględnej. Wyniki te są spójne ze zbliżoną skutecznością kliniczną obu terapii. Dla pozostałych dodatkowych punktów końcowych porównania pośredniego nie stosowano progów MCID; nie zidentyfikowano odpowiednio uzasadnionych progów dla tego zastosowania.

Traktowanie ocenianych schematów terapeutycznych jako równoważnych jest dodatkowo uzasadnione ich równorzędnym statusem w wytycznych praktyki klinicznej *EULAR 2025*, które przypisują schematom mykofenolan + woklosporyna oraz mykofenolan + obinutuzumab identyczny, najwyższy poziom rekomendacji [1b/A]. Sugerowanie lub zakładanie przewagi klinicznej którejkolwiek z tych terapii prowadziłoby zatem do istotnej niespójności całości przeprowadzonej oceny HTA z interpretacją dowodów naukowych przez ekspertów klinicznych *EULAR 2025*.

3.6 Uwaga 10

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. G Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W analizie klinicznej nie podano liczby i odsetka pacjentów wykluczonych z poszczególnych badań włączonych do przeglądu (drop-out rate). Proszę o stosowne uzupełnienie analizy.

3.6.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Dane o liczbie chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniach, przedstawiono w analizie klinicznej w dwóch miejscach: w Tabeli 9 (rozdz. 5.2), obejmującej wszystkie badania uwzględnione w porównaniu pośrednim, oraz w Tabeli 34 (rozdz. 6.1) dla badań *REGENCY* i *NOBILITY*. W tabelarycznych charakterystykach poszczególnych badań (rozdz. 14.11, Tabele 93–97) sekcja „Przeływ chorych” podaje przedwczesne zakończenie leczenia oraz liczbę chorych kończących badanie, natomiast odsetka osób, które przerwały udział przed zakończeniem badania, nie wyodrębniono. Poniżej w tabeli przygotowano zestawienie dostępnych informacji dotyczących przeływu chorych w badaniach uwzględnionych w przeglądzie.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w każdym z badań włączonych do przeglądu, wraz z odsetkiem chorych kończących badanie oraz najczęstszymi przyczynami zakończenia udziału. Dodatkowo, wyróżniono informację o utracie chorych z obserwacji ogółem, o ile takie dane były dostępne.

Tabela 4. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniach włączonych do przeglądu.

Grupa	N	Zakończenie udziału przed końcem badania, n (%)	Ukończenie badania, n (%)	Przyczyny zakończenia udziału, n (%)
REGENCY, 76 tyg. (Furie 2025)				
OBI+SOC	135	13 (9,6%)	122 (90,4%)	wycofanie zgody 9 (6,7%); zgon 3 (2,2%); nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leku 1 (0,7%); utrata z obserwacji 0 (0,0%)
PBO+SOC	136	16 (11,8%)	120 (88,2%)	wycofanie zgody 6 (4,4%); decyzja lekarza 5 (3,7%); inne 2 (1,5%); zdarzenie niepożądane 1 (0,7%); zgon 1 (0,7%); utrata z obserwacji 1 (0,7%)
Ogółem	271	29 (10,7%)	242 (89,3%)	utrata z obserwacji 1 (0,4%)
NOBILITY, 52 tyg. (Furie 2022a)				
OBI+SOC	63	4 (6,3%)	59 (93,7%)	wycofanie zgody 3 (4,8%); brak skuteczności 1 (1,6%); utrata z obserwacji 0 (0,0%)
PBO+SOC	62	6 (9,7%)	56 (90,3%)	wycofanie zgody 4 (6,5%); zgon 2 (3,2%); utrata z obserwacji 0 (0,0%)
Ogółem	125	10 (8,0%)	115 (92,0%)	utrata z obserwacji 0 (0,0%)
NOBILITY, 104 tyg. (Furie 2022a, Rovin 2024)				
OBI+SOC	63	6 (9,5%)	57 (90,5%)	wycofanie zgody 3 (4,8%); zgon 1 (1,6%); utrata z obserwacji 1 (1,6%); brak skuteczności 1 (1,6%)
PBO+SOC	62	16 (25,8%)	46 (74,2%)	wycofanie zgody 7 (11,3%); zgon 4 (6,5%); utrata z obserwacji 3 (4,8%); decyzja badacza 2 (3,2%)
Ogółem	125	22 (17,6%)	103 (82,4%)	utrata z obserwacji 4 (3,2%)
AURORA-1, 52 tyg. (Rovin 2021)				
VCS+SOC	178	15 (8,4%)	163 (91,6%)	wycofanie zgody 7 (3,9%); decyzja lekarza 2 (1,1%); zdarzenie niepożądane, zgon, utrata z obserwacji, nieprzestrzeganie protokołu, ciąża oraz konieczność zastosowania leczenia niedozwolonego protokołem po 1 (0,6%)
PBO+SOC	178	31 (17,4%)	147 (82,6%)	wycofanie zgody 14 (7,9%); zgon 5 (2,8%); inne 4 (2,2%); utrata z obserwacji 3 (1,7%); decyzja lekarza 3 (1,7%); nieprzestrzeganie protokołu 1 (0,6%); brak skuteczności 1 (0,6%)
Ogółem	356	46 (12,9%)	310 (87,1%)	utrata z obserwacji 4 (1,1%)
AURORA-2, 36 mies. łącznie z AURORA-1 (Saxena 2024)				
VCS+SOC	116	15 (12,9%)	101 (87,1%)	wycofanie zgody 4 (3,4%); ciąża 3 (2,6%); utrata z obserwacji 3 (2,6%); decyzja lekarza 2 (1,7%); brak skuteczności 2 (1,7%); nieprzestrzeganie protokołu 1 (0,9%)
PBO+SOC	100	15 (15,0%)	85 (85,0%)	wycofanie zgody 5 (5,0%); zgon 3 (3,0%); decyzja lekarza 2 (2,0%); nietolerowane zdarzenie niepożądane 2 (2,0%); ciąża 1 (1,0%); utrata z

Grupa	N	Zakończenie udziału przed końcem badania, n (%)	Ukończenie badania, n (%)	Przyczyny zakończenia udziału, n (%)
				obserwacji 1 (1,0%); nieprzestrzeganie protokołu 1 (1,0%)
Ogółem	216	30 (13,9%)	186 (86,1%)	utrata z obserwacji 4 (1,9%)
AURA-LV, 48 tyg. (Rovin 2019)				
VCS+SOC 23,7 mg	89	16 (18,0%)	73 (82,0%)	zgon 10 (11,2%); wycofanie zgody 3 (3,4%); utrata z obserwacji 1 (1,1%); decyzja lekarza 1 (1,1%); inne 1 (1,1%)
PBO+SOC	88	18 (20,5%)	70 (79,5%)	wycofanie zgody 5 (5,7%); decyzja lekarza 5 (5,7%); inne 4 (4,5%); utrata z obserwacji 3 (3,4%); zgon 1 (1,1%)
Ogółem	177	34 (19,2%)	143 (80,8%)	utrata z obserwacji 4 (2,3%)

Odsetki odniesiono do liczebności grupy, dla której publikacja przedstawia przebieg chorych: populacji ITT w badaniu *REGENCY* (135 vs 136); chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, w badaniach *NOBILITY* (63 vs 62), *AURORA-1* (178 vs 178) i *AURA-LV* (89 vs 88); chorych, którzy przeszli z badania *AURORA-1* do fazy przedłużonej, w badaniu *AURORA-2* (116 vs 100). W badaniu *AURORA-1* jeden chory przydzielony do woklosporyny nie rozpoczął leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. W badaniu *NOBILITY* dane dla 104. tygodnia obejmują łącznie chorych, którzy zakończyli udział do 52. tygodnia oraz w okresie 52–104 tygodnia. W badaniu *AURA-LV* uwzględniono ramiona odpowiadające zarejestrowanemu dawkowaniu woklosporyny (23,7 mg dwa razy na dobę) i placebo, z pominięciem ramienia woklosporyny w dawce 39,5 mg dwa razy na dobę. Odsetki dla badania *AURA-LV* podano za publikacją, pozostałe obliczono.

W każdym z pięciu badań przyczyny zakończenia udziału wyliczono w diagramie przepływu chorych wyczerpująco – podane liczby sumują się do liczby chorych, którzy zakończyli udział przedwcześnie. Utratę z obserwacji raportowano wprost we wszystkich badaniach; wartość 0 (0,0%) oznacza brak takich chorych, wynikający z kompletności wyliczenia przyczyn, a nie brak danych.

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); OBI – obinutuzumab; PBO – placebo; SOC – leczenie standardowe (ang. *standard of care*); VCS – woklosporyna.

W badaniu *REGENCY* udział przedwcześnie zakończyło 13 chorych (9,6%) z grupy OBI+SOC i 16 chorych (11,8%) z grupy PBO+SOC, przy zbliżonym rozkładzie przyczyn; w obu grupach najczęstszą było wycofanie zgody. W badaniu *NOBILITY* odsetki po 52 tygodniach wyniosły 6,3% i 9,7%, a po 104 tygodniach 9,5% i 25,8%; różnica narodziła się w okresie po zakończeniu podawania leku, w którym prowadzono wyłącznie obserwację, i wynikała z wycofania zgody oraz utraty z obserwacji w grupie kontrolnej. W badaniach dla woklosporyny udział przedwcześnie kończyło od 8,4% do 20,5% chorych, przy czym w *AURORA-1* odsetek ten wyniósł 17,4% w grupie kontrolnej wobec 8,4% w grupie woklosporyny, a w *AURA-LV* w grupie woklosporyny 10 z 16 przypadków stanowiły zgony. Utrata z obserwacji była we wszystkich badaniach rzadka i wynosiła od 0 do 4,8% chorych w grupie; najwięcej takich przypadków odnotowano w grupie kontrolnej badania *NOBILITY* w 104. tygodniu (3 chorych, 4,8%) oraz w grupie placebo badania *AURA-LV* (3 chorych, 3,4%).

4 Uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE)

4.1 Uwaga 11

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3. (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej przyjęto założenie o braku różnic w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych pomiędzy obinutuzumabem stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową a woklosporyną stosowaną w skojarzeniu z terapią standardową, uzasadniając je wynikami porównania pośredniego przedstawionego w AKL. Jednocześnie wnioskodawca wskazał, że zależnie od wariantu porównania ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wymagających trwałego zakończenia leczenia było porównywalne lub istotnie wyższe w ramieniu OBI+SoC względem WOK+SoC. W związku z powyższym przyjęcie identycznych kosztów zdarzeń niepożądanych dla obu porównywanych technologii wymaga korekty i/lub przedstawienia szerszego uzasadnienia.

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Analitycy Agencji zwrócili uwagę na to, że w analizie ekonomicznej przyjęto założenie o braku różnic w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych (OBI+SoC vs WOK+SoC). Zaznaczono, że powyższe założenie zastosowano w oparciu o wyniki porównania pośredniego AKL, gdzie oprócz braku istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (serious AEs), **zależnie od wariantu porównania ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia było dla OBI+SoC równe lub wyższe** względem WOK+SoC.

Przyjęcie równych kosztów leczenia AEs w analizie ekonomicznej (OBI+SoC vs WOK+SoC) było jednak uzasadnione, choć wymaga dodatkowego wyjaśnienia.

Zgodnie z AKL, wyniki niektórych scenariuszy dotyczące wyższego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dla OBI+SoC względem WOK+SoC nie są w pełni miarodajne: „...w ocenie ryzyka występowania AEs wymagających trwałego zakończenia leczenia; w zależności od wariantu analizy stwierdzono brak istotnych różnic (...) albo istotnie wyższe ryzyko występowania takich zdarzeń (...). **Należy mieć jednak na uwadze fakt, że w drugim przypadku ze strony woklosporyny, uwzględnione zostały wyniki próby AURORA 2, stanowiącej fazę przedłużoną badania AURORA-1, do której kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli całe leczenie zaplanowane w poprzednim**

etapie. Jako że pacjenci wymagający trwałego odstawienia leczenia w pierwszym roku terapii (AURORA-1), nie byli włączani do tej populacji, uzyskane wyniki mogą nie być w pełni miarodajne.” (AKL Gazyvaro 2026).

Wyniki wskazujące na wyższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wymagających trwałego zakończenia leczenia w przypadku terapii OBI+SoC względem WOK+SoC mogły - zgodnie z powyższym wyjaśnieniem - wynikać z różnic w rozpatrywanych populacjach pacjentów (brak kwalifikacji do badania AURORA-2 pacjentów wymagających trwałego odstawienia leczenia w pierwszym roku terapii). Z tego powodu **nie znaleziono uzasadnienia dla przyjęcia istotnie różnych – między porównywanymi terapiami - częstości występowania zdarzeń niepożądanych** wymagających trwałego zakończenia leczenia.

Mając dodatkowo na uwadze jednoznaczny brak różnic częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (AKL Gazyvaro 2026) – przyjęto założenia o braku różnic w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych.

Co więcej, należy zauważyć, że w modelu ekonomicznym pozostawiono opcjonalność uwzględnienia różnic w odsetkach zdarzeń niepożądanych ogółem (zakładka „AEs”, CEM Gazyvaro LN 2026), a wpływ na wyniki analizy jest pomijalny (oszczędności inkrementalne niższe o [] bez przeskalowania odsetków AEs i wyższe o [] po przeskalowaniu odsetków AEs vs [] w analizie podstawowej (z RSS, persp. płatnika) po aktualizacji kosztów).

4.2 Uwaga 12

Nie wykazano terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, która pozwoliłaby na dopuszczenie przedstawienia oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3 (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Biorąc pod uwagę brak RCT uwzględniających porównań typu head-to-head pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a woklosporyną w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu oraz niepewność związaną z przeprowadzonym porównaniem pośrednim, brak jest jednoznacznych przesłanek dla przyjęcia równorzędności klinicznej ocenianych technologii. W przypadku braku wiarygodnych źródeł należy przedstawić wyniki CUA. Analiza minimalizacji kosztów może stanowić jeden z wariantów analizy.

4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Istotnie, jak słusznie zauważono w przedmiotowym piśmie, wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego obarczone są niepewnością. Wynika to z obiektywnych ograniczeń dostępnych danych, wskazanych i przedyskutowanych w złożonej AKL, tj. przede wszystkim z braku pierwotnego badania z randomizacją bezpośrednio porównującego obinutuzumab w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) i woklosporynę w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu i terapią standardową (WOK+SoC) w rozpatrywanym wskazaniu.

Z uwagi na nieuniknione różnice pomiędzy populacjami leczonymi obinutuzumabem w badaniu REGENCY a chorymi poddanymi terapii woklosporyną w badaniu AURORA-1, względne wskaźniki skuteczności szacowane metodą Buchera nie pozwalają na oszacowanie wielkości potencjalnych różnic pomiędzy interwencjami w sposób tak precyzyjny, jak badania RCT typu head-to-head.

Jednocześnie należy zauważyć, że wykonanie analizy efektywności kosztów (CUA) nie znajduje uzasadnienia, biorąc pod uwagę brak istotnych statystycznie różnic dla kluczowego punktu końcowego, tj.: całkowitej odpowiedzi nerkowej ($RR = 1,04$ [95% CI: 0,71; 1,53], $RD = -0,03$ [95% CI: -0,20; 0,15]).

Wartość RR bliska jedności oraz szerokie przedziały ufności wskazują na to, że prawdopodobieństwo zmiany wniosku co do braku przewagi którejkolwiek z terapii jest ograniczone.

Zgodnie z uzasadnieniem metodyki CMA w analizie ekonomicznej (Rozdział 4.1 Strategia analityczna, *AE Gazyvaro 2026*), wnioskowanie dotyczące zbliżonej skuteczności porównywanych interwencji jest obserwowane także dla większości pozostałych rozpatrywanych punktów końcowych (porównanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej nie było możliwe, a w zakresie markerów aktywności tocznia rumieniowatego układowego (C3 i C4 dopełniacza) terapia OBI+SoC wykazała istotnie większą poprawę względem WOK+SoC, co dodatkowo nie wskazuje na przewagę komparatora nad wnioskowaną technologią).

Dodatkowo, konstrukcja modelu opartego o CUA wymagałaby przyjęcia dodatkowych, obarczonych większą niepewnością założeń dotyczących różnic w użyteczności stanów zdrowia, które nie znajdują odzwierciedlenia w dostępnych danych klinicznych. Nie istnieją także obecnie jakiekolwiek powszechnie uznawane wytyczne dotyczące kryteriów równoważności terapeutycznej, na podstawie których można byłoby argumentować brak lub obecność różnicy istotnej klinicznie w porównaniach pośrednich. Kryteriów takich nie wskazują również aktualne Wytyczne Agencji. Definiowanie tego rodzaju kryterium na potrzeby porównania pośredniego, które z definicji obarczone jest znacznie większą niepewnością (wynikającą chociażby z heterogeniczności odrębnych, źródłowych badań klinicznych), byłoby bardzo

trudne. Dlatego brak istotności statystycznej różnic pomiędzy OBI+SoC a WOK+SoC w zakresie kluczowych punktów końcowych skuteczności uznano za wystarczająco mocną przesłankę równorzędności terapeutycznej.

Traktowanie ocenianych schematów terapeutycznych jako równoważnych jest dodatkowo uzasadnione ich równorzędnym statusem w wytycznych praktyki klinicznej *EULAR 2025*, które przypisują schematom mykofenolan + woklosporyna oraz mykofenolan + obinutuzumab identyczny, najwyższy poziom rekomendacji [1b/A]. Sugerowanie lub zakładanie przewagi klinicznej którejkolwiek z tych terapii prowadziłoby zatem do istotnej niespójności całości przeprowadzonej oceny HTA z interpretacją dowodów naukowych przez ekspertów klinicznych *EULAR 2025*.

W związku z powyższym, w ocenie wnioskodawcy, przedstawione dowody naukowe – pomimo nieuniknionej niepewności towarzyszącej porównaniu pośredniemu – stanowią wystarczającą przesłankę dla przyjęcia równorzędności klinicznej ocenianych technologii, a wybór metody minimalizacji kosztów w analizie ekonomicznej należy uznać za najbardziej racjonalny i uzasadniony przy obecnie dostępnych danych.

4.3 Uwaga 13

Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wg danych z badań klinicznych AURA-LV, AURORA-1 i AURORA-2 część pacjentów stosujących woklosporynę przyjmowała ją w zmniejszonej dawce. Tym samym zasadnym jest przetestowanie w ramach analizy wrażliwości alternatywnej rzeczywistej dawki dziennej tego leku (39,1 mg/dobę).

4.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Agencji wskazuje się, że dawkowanie zastosowane w analizie ekonomicznej było oparte o standardowe, zalecane dawki porównywanych substancji czynnych.

Wnioskodawca przychyliła się do uwagi Agencji, dotyczącej zasadności przetestowania założenia stosowania rzeczywistej dawki dziennej woklosporyny, przedstawionej w raporcie *FDA Lupkynis 2020* – uwzględniając względną intensywność dawki dla woklosporyny.

W Załączniku zestawiono wyniki analizy ekonomicznej po aktualizacji danych źródłowych (Rozdział 6.1.1) oraz zakładając efektywną średnią dawkę woklosporyny równą **39,1 mg/dobę** na pacjenta (Rozdział 6.1.2), zgodnie z raportem *FDA Lupkynis 2020* na prośbę Analityków Agencji.

4.4 Uwaga 14

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:

- a. oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);*
- b. kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad komparatorem w postaci woklosporyny w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. W związku z tym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Należy również podkreślić, że w analizach wnioskodawcy terapia standardowa nie została uwzględniona jako komparator dla wnioskowanej interwencji. W związku z tym wykazanie wyższości względem terapii placebo w skojarzeniu z terapią standardową nie może stanowić podstawy do niezachodzenia ww. okoliczności.

Jednocześnie uzupełnienie analiz o komparatory wskazane w pkt 2 pisma – w tym terapii standardowej – będzie mogło stanowić podstawę do stwierdzenia o niezachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

4.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad

technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”.

Zgodnie z art. 5 pkt 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2025 r. poz. 1461), przez pojęcie „technologii medycznej” należy rozumieć leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

Biorąc pod uwagę powyższe, terapia mykofenolanem mofetylu z prednizonem (SoC) stanowi technologię medyczną w rozumieniu ustawy o świadczeniach oraz jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 17/06/2026).

Jednocześnie, analiza kliniczna złożona w ramach wnioskowania o refundację leku Gazyvaro (AKL Gazyvaro LN 2026) zawiera badanie kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologią dotychczas refundowaną (OBI+SoC vs PBO+SoC (terapia mykofenolanem mofetylu z prednizonem) zgodnie z wynikami badania RCT III fazy REGENCY), a zapisy ustawy o refundacji nie wskazują na to, że opisana powyżej technologia medyczna dotychczas refundowana w danym wskazaniu musi stanowić komparator analizy.

W związku z przedstawionymi argumentami Wnioskodawca podtrzymuje argumentację o niezachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

5 Uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 15

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3 i 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczania podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet przyjęto, iż refundacja produktu leczniczego Gazyvaro w ocenianym wskazaniu rozpocznie się 1 stycznia 2027 r. Założenie to wydaje się mało realne, ze względu na czas trwania procesu refundacyjnego. W związku z tym zasadnym jest dodatkowe uzasadnienie i/lub odpowiednia modyfikacja przyjętego horyzontu analizy.

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W załączniku do niniejszego dokumentu dołączono zaktualizowaną analizę wpływu na budżet (*Gazyvaro LN BIA v1.02.docx*), uwzględniającą m.in. późniejszy horyzont czasowy, zgodnie z uwagą Analityków. Założono, że za realny czas obowiązywania decyzji refundacyjnej w przypadku rozpoczęcia refundacji produktu Gazyvaro we wnioskowanym wskazaniu przyjęto okres od 1 lipca 2027 do 30 czerwca 2029.

5.2 Uwaga 16

W ramach wskazania źródeł danych:

16. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

a. W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować:

– APD, BIA: IQVIA 2025;

– BIA: NFZ 2026.

b. W BIA wskazano, że liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych w ramach badania IQVIA 2025. Nie podano danych osobowych ekspertów oraz nie podano terminu ich przygotowania.

5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W badaniu IQVIA 2025 udział brało udział

[REDACTED]

W odpowiedzi na powyższą uwagę Analityków Agencji w załączniku dołączono również wspomniane niepublikowane statystyki NFZ wykorzystywane w analizie („NFZ 2026_dane.xlsx”).

5.3 Prośba 1

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen komparatorów przyjętych w analizach, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze dane NFZ.

5.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji w Załączniku (Rozdział 6.1.1) zestawiono zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej, natomiast zaktualizowaną analizę wpływu na budżet załączono w formie pełnej analizy (*BIA Gazyvaro v.1.02.docx*).

5.4 Prośba 2

Jednocześnie zwracam się z prośbą o przekazanie uzupełnionych dokumentów z analizami (w formacie .docx) w wersjach zawierających wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy, wraz z wersją czarną właściwą do publikacji w biuletynie AOTMiT. Ponadto zwracam się z prośbą o przekazanie publikacji wykorzystanych w przedłożonych analizach, w celu umożliwienia ich weryfikacji przez Agencję.

5.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na prośbę Analityków, załączono uzupełnione dokumenty w wersji żółtej (zawierającej wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy) oraz w wersji czarnej właściwej do publikacji w biuletynie AOTMiT.

6 Załączniki

6.1 Aktualizacja analizy ekonomicznej

Wnioskodawca w odpowiedzi na uwagi Agencji zestawiał wyniki uaktualnionych analiz z uwzględnieniem najnowszych dokumentów źródłowych względem dotychczasowo określonych komparatorów, rozpatrywanych w pierwotnie złożonych analizach. Do wyznaczenia najbardziej aktualnych wyników analiz wykorzystano następujące obowiązujące dokumenty:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. (MZ 17/06/2026),
- Raport refundacyjny z dnia 01.09.2026 o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2026 r. (NFZ 01/09/2026)
- Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 23-07-2026 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. (NFZ 75/2026/DGL),
- Zarządzenie Prezesa NFZ dnia 10-09-2026 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (NFZ 96/2026/DGL),
- Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 23-07-2026 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. (NFZ 77/2026/DSOZ),
- Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Data ukończenia 09.06.2026. (AOTMiT WT.53.1.2026).

Na dzień złożenia niniejszych odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań, w ramach aktualizacji wzięto pod uwagę również projekt Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r. Uwzględnienie wartości kosztowych w powyższego projektu nie wpłynie na zmianę wyników analizy.

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

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
woklosporyna	perspektywa płatnika: 2,3979 zł/mg <u>perspektywa wspólna: 2,4001 zł/mg</u>	MZ 17/06/2026
mykofenolan mofetylu	perspektywa płatnika: 0,0030 zł/mg <u>perspektywa wspólna: 0,0037 zł/mg</u>	MZ 17/06/2026 + ważenie liczbą opakowań wg NFZ 01/09/2026
prednizon	perspektywa płatnika: 0,0434 zł/mg <u>perspektywa wspólna: 0,1356 zł/mg</u>	
belimumab	5,1394 zł/mg	przetargi (platformazakupowa.pl)

Tabela 6. Dawkowanie głównych substancji czynnych w rozpatrywanych terapiach – analiza ekonomiczna (OBI+SoC, WOK+SoC, BELI+SoC).

Substancja czynna	Dawkowanie
obinutuzumab w OBI+SoC	1000 mg/podanie, wg ChPL Gazyvaro <u>analiza podstawowa:</u> 47,4mg/dobę (tj.: 23,7 mg podawane dwa razy na dobę - standardowe dawkowanie wg ChPL Lupkynis)
woklosporyna w WOK+SoC	<u>wariant wrażliwości:</u> 39,1 mg/dobę (tj.: 19,6 mg podawane dwa razy na dobę - realna dawka efektywna wg dokumentu FDA Lupkynis 2020)
belimumab w BELI+SoC	663,0 mg/podanie, wg ChPL Benlysta

W ramach wyjaśnień i uaktualnień poniżej przedstawiono:

- wariant podstawowy analiz, tj.: wyniki uzyskane po aktualizacji modelu ekonomicznego o najnowsze dokumenty źródłowe oraz
- wariant alternatywny analiz – gdzie przyjęto realną, efektywną dawkę woklosporyny (39,1 mg/dobę zgodnie z FDA Lupkynis 2020), zgodnie z prośbą Analityków Agencji.

6.1.1 Wariant podstawowy

Analiza z RSS

Tabela 7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, analiza podstawowa, z RSS (perspektywa **płatnika**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkremen- talne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkremen- talne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	██████	70 782 zł	84 204 zł	██████	██████
w tym wydatki na obinutuzumab	██████	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	-	66 237 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	4 846 zł	4 545 zł	4 846 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł
zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	██████	74 038 zł	91 535 zł	██████	██████

Tabela 8. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, analiza podstawowa, z RSS (perspektywa **wspólna**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkremen- talne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkremen- talne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	██████	72 275 zł	85 724 zł	██████	██████
w tym wydatki na obinutuzumab	██████	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	-	66 299 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	6 365 zł	5 976 zł	6 365 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł
zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	██████	75 532 zł	93 055 zł	██████	██████

Analiza bez RSS

Tabela 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, analiza podstawowa, bez RSS (perspektywa **płatnika**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkremen- talne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkremen- talne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	██████	70 782 zł	84 204 zł	██████	██████
w tym wydatki na obinutuzumab	██████	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	-	66 237 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	4 846 zł	4 545 zł	4 846 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł

zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	████████	74 038 zł	91 535 zł	1 954 zł	-15 542 zł

Tabela 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, analiza podstawowa, bez RSS (perspektywa **wspólna**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkrementalne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkrementalne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	████████	72 275 zł	85 724 zł	████████	████████
w tym wydatki na obinutuzumab	████████	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	-	66 299 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	6 365 zł	5 976 zł	6 365 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł
zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	████████	75 532 zł	93 055 zł	1 981 zł	-15 542 zł

Tabela 11. Wyniki analizy progowej dla produktu Gazyvaro 1000 mg, analiza podstawowa.

Gazyvaro 1000 mg		
	OBI+SoC vs WOK+SoC	OBI+SoC vs BELI+SoC
perspektywa płatnika		
Cena zbytu netto	████████	████████
Cena hurtowa	████████	████████
Cena hurtowa brutto	████████	████████
perspektywa wspólna		
Cena zbytu netto	████████	████████
Cena hurtowa	████████	████████
Cena hurtowa brutto	████████	████████

Podsumowanie - OBI+SoC vs WOK+SoC

Po aktualizacji analiz, **inkrementalne oszczędności** OBI+SoC vs WOK+SoC (z uwzględnieniem RSS) wyniosły ██████████ z perspektywy płatnika, co oznacza **nieznaczne zmniejszenie oszczędności** o ██████ względem złożonych pierwotnie analiz HTA.

W analizie progowej, po aktualizacji modelu również uzyskano **wyniki bardzo zbliżone** do raportowanych w ramach analizy ekonomicznej *AE Gazyvaro 2026* (progowa CHB Gazyvaro 1000mg: ██████████

Podsumowanie - OBI+SoC vs BELI+SoC

W przypadku terapii BELI+SoC dodanej w ramach aktualizacji analiz, inkrementalne oszczędności OBI+SoC vs BELI+SoC (z uwzględnieniem RSS) [REDACTED]

Progowa cena hurtowa brutto leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS w porównaniu OBI+SoC vs BELI+SoC wyniosła [REDACTED]

6.1.2 Wariant alternatywny – realna dawka woklosporyny

Analiza z RSS

Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant alternatywny, z RSS (perspektywa **płatnika**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkrementalne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkrementalne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	[REDACTED]	59 184 zł	84 204 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym wydatki na obinutuzumab	[REDACTED]	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	[REDACTED]	54 638 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	[REDACTED]	4 545 zł	4 846 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł
zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	[REDACTED]	62 440 zł	91 535 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 13. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant alternatywny, z RSS (perspektywa **wspólna**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkrementalne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkrementalne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	[REDACTED]	60 666 zł	85 724 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym wydatki na obinutuzumab	[REDACTED]	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	[REDACTED]	54 690 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	[REDACTED]	5 976 zł	6 365 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł
zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	[REDACTED]	63 922 zł	93 055 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza bez RSS

Tabela 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant alternatywny, bez RSS (perspektywa **płatnika**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkrementalne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkrementalne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	■	59 184 zł	84 204 zł	6 456 zł	-18 564 zł
w tym wydatki na obinutuzumab	■	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	■	54 638 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	■	4 545 zł	4 846 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł
zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	■	62 440 zł	91 535 zł	13 553 zł	-15 542 zł

Tabela 15. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant alternatywny, bez RSS (perspektywa **wspólna**).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	BELI + SoC	inkrementalne [OBI+SoC vs WOK+SoC]	inkrementalne [OBI+SoC vs BELI+SoC]
Koszty leków	■	60 666 zł	85 724 zł	6 493 zł	-18 564 zł
w tym wydatki na obinutuzumab	■	-	-	-	-
w tym wydatki na WOK/BELI	■	54 690 zł	79 359 zł	-	-
w tym: wydatki na SoC	■	5 976 zł	6 365 zł	-	-
podanie leków/diagnostyka i monitorowanie	9 138 zł	2 042 zł	6 116 zł	7 096 zł	3 022 zł
zdarzenia niepożądane	1 214 zł	1 214 zł	1 214 zł	0 zł	0 zł
łącznie	■	63 922 zł	93 055 zł	13 590 zł	-15 542 zł

Tabela 16. Wyniki analizy progowej dla produktu Gazyvaro 1000 mg, wariant alternatywny.

Gazyvaro 1000 mg		
	OBI+SoC vs WOK+SoC	OBI+SoC vs BELI+SoC
perspektywa płatnika		
Cena zbytu netto	■	■
Cena hurtowa	■	■
Cena hurtowa brutto	■	■
perspektywa wspólna		
Cena zbytu netto	■	■
Cena hurtowa	■	■
Cena hurtowa brutto	■	■

W wariantcie alternatywnym, uwzględniającym rzeczywistą dawkę dzienną woklosporyny, tj.: **39,1 mg/dobę**, zgodnie z dokumentem *FDA Lupkynis 2020*, inkrementalne oszczędności OBI+SoC vs WOK+SoC (z RSS, perspektywa płatnika) wynoszą [REDACTED], co oznacza **spadek oszczędności inkrementalnych o [REDACTED]** względem pierwotnie złożonych analiz HTA. W perspektywie wspólnej odnotowuje się analogiczne zmiany.

Cena progowa za opakowanie Gazyvaro 1000 mg (OBI+SoC vs WOK+SoC, z RSS, perspektywa płatnika) w wariantcie alternatywnym wyniosła [REDACTED], co oznacza spadek progowej CHB o [REDACTED] względem pierwotnie złożonych analiz HTA.

Mimo znacznego obniżenia inkrementalnych oszczędności, wnioskowana **interwencja OBI+SoC w ramach analizy ekonomicznej nadal pozostaje tańsza względem obecnie stosowanej terapii WOK+SoC.**

Wyniki porównania OBI+SoC vs BELI+SoC pozostają identyczne z wynikami aktualizowanej analizy podstawowej.

6.2 Aktualizacja analizy wpływu na budżet

6.2.1 Wariant podstawowy

Zaktualizowany wariant podstawowy analizy wpływu na budżet przedstawiono w formie pełnej analizy w Załączonym pliku *BIA Gazyvaro LN v.1.02.docx*.

Piśmiennictwo

- ACR 2025** Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall’Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, Rovin BH, Son MBF, Alvarado A, Aranow C, Barnado A, Broder A, Brunner HI, Chowdhary V, Contreras G, Felix C, Ferucci ED, Gibson KL, Hersh AO, Izmirly PM, Kalunian K, Kamen D, Rollins B, Smith BJ, Thomas A, Timlin H, Wallace DJ, Ward M, Azzam M, Bartels CM, Cunha JS, DeQuattro K, Fava A, Figueroa-Parra G, Garg S, Greco J, Cuéllar-Gutiérrez MC, Iyer P, Johannemann AS, Jorge A, Kasturi S, Kawtharany H, Khawandi J, Kirou KA, Legge A, Liang KV, Lockwood MM, Sanchez-Rodriguez A, Turgunbaev M, Williams JN, Turner AS, Mustafa RA. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025 May 7. doi: 10.1002/art.43212.
- AKL Gazyvaro 2026** Aestimo s.c. Analiza kliniczna: GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Kraków 2026.
- CDA-AMC 2026** Canada’s Drug Agency (CDA-AMC). Rekomendacja refundacyjna dotycząca obinutuzumabu (Gazyva) w leczeniu toczniowego zapalenia nerek z 06.05.2026 r.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/obinutuzumab>
Data ostatniego dostępu: 07.09.2026 r.
- Cella 2005** Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5):811-9.
- CEM Gazyvaro LN 2026** Model minimalizacji kosztów i wpływu na budżet dla leku Gazyvaro (obinutuzumab) w nefropatii toczniowej. Wersja 1.01. Ostatnia aktualizacja: 17.02.2026
- CHMP Gazyvaro 2025** CHMP. Gazyvaro - opinion on variation to marketing authorisation. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/gazyvaro-0>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.
- ChPL Gazyvaro 2025** KE. Gazyvaro - procedura EMA/VR/0000244907.
Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251204168131/anx_168131_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.12.2025
- CT 2026** ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Participants With ISN/RPS 2003 Class III or IV Lupus Nephritis (REGENCY).
Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221477>
Data ostatniego dostępu: 07.09.2026 r.
- Dall’Era 2015** Dall’Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, Rovin BH, Mackay M. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(5):1305-13. DOI:10.1002/art.39026
- EULAR 2025** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, Doria A, Frangou E, Furie R, Gladman DD, Houssiau F, Karras A, Kouloumas M, Madenidou AV, Malvar A, Marinaki S, Mok CC, Moroni G, Parodis I, Rednic S, Santos CS, Scire CA, Smolen JS, Tamirou F, Tanaka Y, Teng YKO, Welin E, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the

- management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2025 Oct 16:S0003-4967(25)04412-7.
doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007. Epub ahead of print.
- FDA Lupkynis 2020** Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Summary Review Clinical Review Non-Clinical Review Statistical Review Clinical Pharmacology Review APPLICATION NUMBER: 213716Orig1s000.
Dostęp online: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213716Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- Furie 2022a** Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Zuta-Santillan E, Schindler T, Brunetta P, Looney CM, Hassan I, Malvar A. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2022; 81(1):100-107. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220920
- Furie 2025** Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, Alvarez D, Navarro Sandoval C, Lila AM, Tumlin JA, Saxena A, Irazoque Palazuelos F, Raghu H, Yoo B, Hassan I, Martins E, Sehgal H, Kirchner P, Ross Terres J, Omachi TA, Schindler T, Pendergraft WF 3rd, Malvar A. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. N Engl J Med 2025; 392(15):1471-1483. DOI:10.1056/NEJMoa2410965
- HAS 2026** Haute Autorité de Santé. Opinia dotycząca produktu leczniczego GAZYVARO (obinutuzumab) w glomerulonefropatii toczniowej z 20.05.2026 r. (publikacja on-line 01.07.2026 r.).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_4121513/fr/gazyvaro-obinutuzumab-glomerulonephrite-lupique-gnl
Data ostatniego dostępu: 07.09.2026 r.
- Inker 2019** Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, Simon AL, Ying J, Beck GJ, Wanner C, Floege J, Li PK, Perkovic V, Vonesh EF, Greene T. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Nephrol 2019; 30(9):1735-1745. DOI:10.1681/ASN.2019010007
- Inker 2023** Inker LA, Collier W, Greene T, Miao S, Chaudhari J, Appel GB, Badve SV, Caravaca-Fontán F, Del Vecchio L, Floege J, Goicoechea M, Haaland B, Herrington WG, Imai E, Jafar TH, Lewis JB, Li PKT, Maes BD, Neuen BL, Perrone RD, Remuzzi G, Schena FP, Wanner C, Wetzels JFM, Woodward M, Heerspink HJL. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. Nat Med 2023; 29(7):1867-1876. DOI:10.1038/s41591-023-02418-0
- IQVIA 2025** Krajobraz leczenia we wskazaniu Lupus nephritis dla nowej cząsteczki Gazyva/Gazyvaro (obinutuzumab). Prezentacja wyników badania dla Roche. 8 września 2025. Badanie niepu bli kowane.
- KDIGO 2024** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. Kidney Int. 2024 Jan;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002. Dostępne online pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.

- 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; 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 Lu-pus 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.
- Lai 2011** Lai JS, Beaumont JL, Ogale S, Brunetta P, Cella D. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale in patients with moderately to severely active systemic lupus erythema-tosus, participating in a clinical trial. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):672-9. doi: 10.3899/jrheum.100799
- Levey 2020** Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(1):84-104. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.06.009
- Mackay 2019** Mackay M, Dall’Era M, Fishbein J, Kalunian K, Lesser M, Sanchez-Guerrero J, Levy DM, Silverman E, Petri M, Arriens C, Lewis EJ, Korbet SM, Conti F, Tesar V, Hruskova Z, Borba EF, Bonfa E, Chan TM, Rath M, Gupta KL, Jha V, Hasni S, West MR, Solomons N, Houssiau FA, Romero-Diaz J, Mejia-Vilet J, Rovin BH. Establishing Surrogate Kidney End Points for Lupus Nephritis Clinical Trials: Development and Validation of a Novel Approach to Predict Future Kidney Outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(3):411-419. DOI:10.1002/art.40724
- MZ 17/06/2026** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.
- NFZ 01/09/2026** Raport refundacyjny z dnia 01.09.2026 o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2026 r.
Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,9003.html>
- NFZ 75/2026/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 23-07-2026 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752026dgl,7959.html>
- NFZ 77/2026/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 23-07-2026 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 96/2026/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ dnia 10-09-2026 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-962026dgl,7975.html>

- NICE 2026** National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis. Technology appraisal guidance. Reference number:TA1131. 2026
- NICE 2026** National Institute for Health and Care Excellence. Rekomendacja TA1131 dotycząca obinutuzumabu w leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek z 12.02.2026 r.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1131>
Data ostatniego dostępu: 07.09.2026 r.
- PBAC 2026** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document dotyczący obinutuzumabu, posiedzenie z marca 2026 r.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2026/03/obinutuzumab-psd-march-2026-a1172>
Data ostatniego dostępu: 07.09.2026 r.
- Rendas-Baum 2021** Rendas-Baum, R., Baranwal, N., Joshi, A.V. et al. Psychometric properties of FACIT-Fatigue in system-ic lupus erythematosus: a pooled analysis of three phase 3 randomised, double-blind, parallel-group controlled studies (BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76). J Patient Rep Outcomes 5, 33 (2021). <https://doi.org/10.1186/s41687-021-00298-x>
- Rovin 2025a** Rovin BH, Pendergraft WF, Lightstone L, Amoura Z, Furie RA, Hassan I, Yoo B, Martins E, Hans AC, Omachi TA, Schindler T, Garg J, Henes J, Malvar A. OP0006 OBINUTUZUMAB DEMONSTRATES CONSISTENT BENEFIT ACROSS NUMEROUS PRIMARY ENDPOINT DEFINITIONS USING REGENCY STUDY RESULTS OF PATIENTS WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS. Annals of the Rheumatic Diseases. 84, S1, June 2025.
- Rovin 2025b** Rovin BH, Pendergraft WF, Lightstone L, Daugas E, Furie RA, Omachi TA, Hassan I, Martins E, Schindler T, Garg JP, Quintana Porras LF, Leszczyński P, Malvar A. POS0321 KIDNEY-RELATED OUTCOMES WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS: A PRE-SPECIFIED EXPLORATORY ANALYSIS OF THE REGENCY STUDY. Annals of the Rheumatic Diseases. 84, S1, June 2025, 580-581.
- Tamirou 2015** Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, Houssiau FA. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. Lupus Sci Med 2015; 2(1):e000123. DOI:10.1136/lupus-2015-000123