



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Gazyvaro (obinutuzumab)

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego:

**B.150. „Leczenie chorych z toczeniem rumieniowatym
układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”**

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4131.9.2026

Data ukończenia: 8 października 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska sp. z o.o., Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o., Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)¹ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)

² podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791).

Wykaz wybranych skrótów

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme Inhibitors</i>)
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i>
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ANA	przeciwciała przeciwnuklearne (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
ARB	bloker receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	analiza wpływu na budżet
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i>
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona
CDA-AMC	ang. <i>Canadian Drug Agency</i>
CDK-EPI	ang. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CNI	inhibitory kalcyneuryny (ang. <i>calcineurin inhibitors</i>)
CRR	całkowita odpowiedź nerkowa (ang. <i>complete renal response</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
dsDNA	dwuniciowy kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>double-stranded deoxyribonucleic acid</i>)
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EULAR	ang. <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
GGN	górna granica normy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention To Treat</i>)
JAK	inhibitory kinazy Janusowej
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2026 r. poz. 612, 791)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
MPA	kwas mykofenolowy (ang. <i>mycophenolic acid</i>)
mPERR	zmodyfikowana odpowiedź nerkowa (ang. <i>modified primary efficacy renal response</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OBI	obinutuzumab
ORR	ogólna odpowiedź nerkowa (ang. <i>overall renal response</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PRR	częściowa odpowiedź nerkowa (ang. <i>partial renal response</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRU	toczeń rumieniowaty układowy
TTD	czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
TYK2	inhibitory kinazy tyrozynowej 2
TZN / LN	toczniowe zapalenie nerek (ang. <i>lupus nephritis</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPCR	wskaźnik białka do kreatyniny w moczu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WOK / VCS	woklosporyna

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.1.2. Ocena badań	33
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
5. Ocena analizy ekonomicznej	47
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	47
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2. Wyniki analizy progowej	49
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	50
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	51
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	52
6. Ocena analizy wpływu na budżet	54
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	54
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	54
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	55
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	55
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	56
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	58

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	59
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	60
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	61
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	64
10.	Źródła	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.07.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.203.2026.16.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol., GTIN: 05902768001105
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: B.150. „Leczenie chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1148.0, Obinutuzumab

Proponowana cena zbytu netto:

– XXXXXXXXXX

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca
Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa, Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro we wskazaniu: 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Gazyvaro jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) obejmuje:

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Gazyvaro

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.					bezpłatnie	0,00
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto, CHB – cena hurtowa brutto, UCZ – urzędowa cena zbytu, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Toczniove zapalenie nerek (TZN, ang. *lupus nephritis*, LN) jest nerkowym powikłaniem toczenia rumieniowatego układowego - choroby autoimmunologicznej prowadzącej do przewlekłego zapalenia wielonarządowego. Odkładanie kompleksów immunologicznych w kłębuszkach aktywuje dopełniacz i miejscową odpowiedź zapalną, co powoduje uszkodzenie nefronów, a przy utrzymującej się aktywności choroby - włóknienie, przewlekłą chorobę nerek i schyłkową niewydolność nerek.

Jawną nefropatię toczniową stwierdza się u ~50% chorych. Rozpoznanie i klasyfikacja wymagają biopsji nerki. Występować mogą klasy mieszane, szczególnie III+V lub IV+V. Klasyfikacje TZN wraz z charakterystyką każdej z klas przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja TZN

Klasa	Charakterystyka
I	- większość kłębuszków nie jest zajęta procesem chorobowym - występują minimalne zmiany mezangialne – złogi w mezangium widoczne pod mikroskopem immunofluorescencyjnym, bez rozplemu pod mikroskopem świetlnym i elektronowym
II	- większość kłębuszków nie jest zajęta procesem chorobowym - występują zmiany mezangialne rozplemowe ze złogami w mezangium
III	- ogniskowa glomerulopatia – zmiany chorobowe w <50% kłębuszków (ogniskowe rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek): - klasa III-A – aktywny rozplem ogniskowy - klasa III-C – nieaktywne zmiany włóknijące
IV	- rozłana glomerulopatia – zmiany chorobowe w ≥50% kłębuszków (rozlane rozplemowe lub błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek): - klasa IV-S – ≥50% kłębuszków z rozplemem segmentowym - klasa IV-G – ≥50% kłębuszków z rozplemem globalnym Za zmianę segmentalną uznaje się zmianę obejmującą mniej niż połowę kłębuszka nerkowego. Podklasyfikacja zmian: - klasa IV-S (A) – aktywne zmiany: rozlane segmentalne proliferacyjne TZN - klasa IV-G (A) – aktywne zmiany: rozlane globalne proliferacyjne TZN - klasa IV-S (A/C) – aktywne i przewlekłe zmiany: rozlane segmentalne proliferacyjne i stwardniające TZN - klasa IV-G (A/C) – aktywne i przewlekłe zmiany: rozlane globalne proliferacyjne i stwardniające TZN

Klasa	Charakterystyka
	– klasa IV-S (C) – przewlekłe nieaktywne zmiany z bliznami: rozlane segmentalne stwardniające TZN
V	• złogi kompleksów immunologicznych naciekają szeroko w głąb tkanek nerki - globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunologiczne lub ich morfologiczne następstwa widoczne w mikroskopii świetlnej, immunofluorescencji lub mikroskopii elektronowej, z obecnymi lub bez zmian mezangialnych • glomerulopatia błoniasta • klasa V może występować w połączeniu z klasą III lub IV – w takim przypadku diagnozowane są obie klasy • klasa V może również wykazywać zaawansowane stwardnienia
VI	• zmiany chorobowe w $\geq 90\%$ kłębuszków; • zaawansowane stwardnienie kłębuszków

Klasy III i IV stanowią aktywną, proliferacyjną TZN i wiążą się z ryzykiem nieodwracalnego uszkodzenia nerek. Klasa V może prowadzić do znacznego białkomoczu i zespołu nerczycowego, a jej połączenie z klasą III/IV dodatkowo pogarsza sytuację kliniczną chorego.

Ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 10 lat wynosi 5–30%, a leczenia nerkozastępczego w przebiegu choroby wymaga 10-30% pacjentów. U chorych z proliferacyjną TZN zgon związany bezpośrednio z chorobą nerek występuje u 5 do 25% w ciągu 5 lat.

Źródło: APD wnioskodawcy, Szczekliak 2026

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych klinicznych, podstawą leczenia aktywnej nefropatii toczniowej (LN), zwłaszcza klas III/IV $\pm$ V, jest terapia skojarzona obejmująca glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, najczęściej analogi kwasu mykofenolowego (MPAA), cyklofosfamid, belimumab lub inhibitory kalcyneuryny (CNI) (Siła rekomendacji: EULAR – 1b/A; KDIGO – 1B; BSR – 1A; ACR – rekomendacja warunkowa).

Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, dr hab. n. med., prof. UAFM Bogdan Batko jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu wskazał: MMF + GSK (SoC), cyklofosfamid i.v. w małych dawkach (schemat Euro-Lupus) + GKS, woklosporyna + MMF + GSK, rytuksymab (poza wskazaniami rejestracyjnymi). Z kolei Prezes Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, dr hab. n. med. Marcin Stajszyk podał, że technologie opcjonalne obejmują klasyczne leki immunosupresyjne i immunomodulujące zgodnie z rekomendacjami EULAR/ACR/KDIGO.

Jedyną technologią alternatywną przyjętą przez wnioskodawcę jest woklosporyna w skojarzeniu z terapią standardową.

Komparator wskazany przez wnioskodawcę został uznany za zasadny i zgodny z aktualną praktyką kliniczną, statusem refundacyjnym oraz opiniami ekspertów. Należy jednak podkreślić, iż w opinii analityków Agencji wybór komparatora przyjętego w analizach jest niepełny. Wnioskodawca nie uwzględnił innych opcji terapeutycznych podlegających finansowaniu w warunkach polskich i wskazywanych w wytycznych praktyki klinicznej oraz opiniach ekspertów.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: dr hab. n. med., prof. UAFM Bogdana Batko (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii), dr hab. n. med. Marcina Stajszyka (Prezes Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego) oraz Magdaleny Misuno (Prezes Zarządu Fundacji Toczyń Polska). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dostępność obinutuzumabu może istotnie poprawić możliwości leczenia TZN. Ekspert wskazuje, że pomimo stosowania standardowej terapii immunosupresyjnej (MMF + GKS) ponad 60% pacjentów nie uzyskuje pełnej odpowiedzi nerkowej, a długotrwała ekspozycja na glikokortykosteroidy wiąże się z ryzykiem nieodwracalnych uszkodzeń narządowych. Jednocześnie toczniowe zapalenie nerek pozostaje chorobą obarczoną istotnym ryzykiem progresji do przewlekłej choroby nerek, a u części chorych prowadzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 10 lat od rozpoznania. W opinii przedstawiono także szacunki dotyczące przejęcia udziałów w populacji aktywnej LN (klasa III/IV $\pm$ V) w horyzoncie 2-3 lat:

- Intensyfikacja samego SoC (MMF + GKS) i leczenie ratunkowe: spadek z 60% do 45% - redukcja zapotrzebowania na wysokie dawki GKS i leki ratunkowe przy braku remisji.

- Cyklofosfamid i.v.: spadek z 15% do 12% - ochrona płodności u młodszych chorych.
- Rytuksymab (*off-label*): spadek z 8% do 5%.
- Woklosporyna: utrzymanie odrębnej niszy klinicznej (izolowana klasa V, terapia doustna, pacjenci nieakceptujący wlewów).

W przekazanej opinii Prezes Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego szacuje, że obecnie liczba dorosłych pacjentów z toczniem rumieniowatym wynosi ok. 18 tys., z czego nefropatia toczniowa dotyczy około 35-45% chorych. Podkreśla ograniczoną dostępność zarejestrowanych terapii wskazując, że w Polsce refundowana jest woklosporyna, natomiast belimumab nie jest dostępny, a szerszy dostęp do zarejestrowanych leków w analizowanym wskazaniu mógłby poprawić sytuację pacjentów. Zwraca też uwagę, że zastosowanie wnioskowanej terapii będzie ograniczało się do ciężkich postaci LN wymagających biopsji dla potwierdzenia typu choroby, a decyzję jaka terapia jest najlepsza dla pacjenta będzie podejmował lekarz.

Prezes Zarządu Fundacji Toczyń Polska podkreśla zasadność objęcia finansowaniem produktu leczniczego Gazyvaro w ocenianym wskazaniu. W opinii przedstawiono istotne obciążenie pacjentów związane z przebiegiem choroby, w tym m.in. obrzęki, przewlekłe zmęczenie, ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu oraz konieczność dializoterapii lub przeszczepu nerki. Wskazano na ograniczoną skuteczność obecnych schematów leczenia (GSK z MMF, cyklofosfamid) oraz związane ze standardowym leczeniem (GSK, inhibitory kalcyneuryny, cyklofosfamid) działania niepożądane. Zaznaczono, że pacjenci oczekują przede wszystkim poprawy funkcji nerek, ochrony nerek przed dalszym uszkodzeniem oraz ograniczenia skutków ubocznych terapii. Istotne jest też zmniejszenie konieczności stosowania steroidów i innych leków, co może ograniczyć ciężkie powikłania, a także poprawić komfort psychiczny oraz jakość życia chorych. W opinii wskazano również, że główne wyzwania organizacyjne związane ze stosowaniem obinutuzumabu wynikają z konieczności podawania go w warunkach szpitalnych lub na oddziale jednodniowym w celu monitorowania i opanowania potencjalnych reakcji poinfuzyjnych. Podkreślono, że zapewnienie pacjentom szybkiego i równego dostępu do nowoczesnych terapii, opieki wielodyscyplinarnej oraz stworzenie osobnego programu lekowego lub wyodrębnienie modułu nefrologicznego w ramach istniejącego programu lekowego B.150. mogłyby poprawić sytuację pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją (REGENCY i NOBILITY), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu do placebo w skojarzeniu z terapią standardową, wśród dorosłych pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV bez lub z współistniejącą klasą V. Leczenie standardowe stanowił mykofenolan mofetylu (w badaniu NOBILITY MMF lub kwas mykofenolowy) oraz kortykosteroidy. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem, tj. woklosporyną w skojarzeniu z terapią standardową, wnioskodawca włączył 3 pierwotne badania z randomizacją (AURORA 1, AURORA 2 i AURA-LV), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania woklosporyny w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu do placebo w skojarzeniu z terapią standardową, wśród dorosłych pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV bez lub z współistniejącą klasą V, służące do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Wyniki porównania bezpośredniego OBI + SoC vs PBO + SoC – RCT REGENCY

W ramieniu obinutuzumabu CRR potwierdzono u 46,4% pacjentów, a w ramieniu placebo u 33,1% pacjentów. Częściową odpowiedź nerkową osiągnęło 55,6% grupy leczonej obinutuzumabem i 33,9% grupy leczonej placebo. ORR w ramieniu interwencji wyniósł 59,1%, a w ramieniu kontrolnym 50,7%. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto mPERR to 51,8% w grupie obinutuzumabu oraz 39,7% w grupie placebo.

Istotną statystycznie różnicę wyników na korzyść interwencji w porównaniu do komparatora potwierdzono w przypadku: CRR, PRR oraz mPERR. Nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wynikach związanych z ORR pomiędzy ramionami leczenia w badaniu REGENCY.

W wyniku analizy w podgrupach potwierdzono istotne statystycznie różnice między ramionami w badaniu REGENCY na korzyść interwencji, w wynikach związanych z CRR, w przypadku: podgrupy po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu, pacjentek płci żeńskiej, regionu geograficznego innego niż USA/Kanada/Ameryka Łacińska, pacjentów rasy innej niż czarna, chorych na LN klasy IV, chorych na LN ze współistniejącą klasą V, UPCr ≥ 3 g/g, składnikiem C3 $< 0,9$ g/l i C4 $< 0,1$ g/l na początku badania oraz nowo zdiagnozowanym TZN. W pozostałych podgrupach nie potwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach CRR między grupą interwencji i komparatora.

W ramieniu obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową odpowiedź białkomoczowa została potwierdzona u 55,5% pacjentów. Odpowiedź białkomoczową osiągnięto wśród 41,9% leczonych placebo

w skojarzeniu z terapią standardową. W przypadku UPCR potwierdzono istotną statystycznie różnicę w wynikach na korzyść interwencji w porównaniu do komparatora (RB = 1,33 (95%CI: 1,03; 1,70), p = 0,0264; NNT = 8).

Średnia zmiana w 76. tygodniu od wartości wyjściowej wskazuje na niewielkie zwiększenie eGFR (2,31 ml/min/1,73 m²) w grupie leczonej ocenianą interwencją oraz niewielkie zmniejszenie (-1,54 ml/min/1,73 m²) w grupie kontrolnej. Różnice w wynikach związanych ze średnią zmianą eGFR nie były istotne statystycznie. Ponadto oceniono średnie roczne zmniejszenie eGFR pomiędzy 12. a 76. tygodniem obserwacji, które wyniosło -0,71 ml/min/1,73 m²/rok w ramieniu OBI+SoC i -4,39 ml/min/1,73 m²/rok w ramieniu PBO+SoC. W tym porównaniu również nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wynikach między ramionami w badaniu REGENCY.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, w publikacji Furie 2025 do badania REGENCY nie przedstawiono liczbowych wyników. Podano jednak informacje, że w grupie obinutuzumabu zaobserwowano większe skorygowane średnie zmiany w poziomach przeciwciał C3, C4 i przeciwciał przeciwko dsDNA od wartości początkowej do 76. tygodnia w porównaniu z grupą placebo.

Średnia zmiana wyników w skali FACIT-F w 76. tygodniu od wartości wyjściowej wskazuje na nieznaczną poprawę odczuwanego zmęczenia zarówno wśród leczonych obinutuzumabem (1,8 pkt), jak i placebo (3,1 pkt). Różnica w wynikach związanych z jakością życia nie była istotna statystycznie pomiędzy ramionami badania.

Zgon lub zdarzenie związane z nerkami zareportowano u 18,9% i 35,6% pacjentów przyjmujących odpowiednio: OBI+SoC i PBO+SoC. Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową było związane z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu lub zdarzenia związanego z nerkami, w porównaniu do placebo w skojarzeniu z leczeniem standardowym (RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,83) p = 0,0041; NNH = 7).

Wyniki porównania pośredniego OBI + SoC vs WOK + SoC

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem przyjętym przez wnioskodawcę, tj. woklosporyną w skojarzeniu z terapią standardową, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem metody Buchera.

W ramach analizy weryfikacyjnej przedstawiono wariant analizy głównej (zestawienie definicji CRR REGENCY dopasowanej do AURORA z oryginalną definicją CRR z badania AURORA-2 (ocena po 1,5 roku)). W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego uzyskane wyniki związane z CRR nie wskazywały na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią OBI+SoC względem WOK+SoC.

Ze względu na brak danych dotyczących wyników PRR w badaniu REGENCY, wykorzystano wyniki pochodzące z badania NOBILITY. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach związanych z PRR pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w wynikach UPCR osiągniętych w wyniku leczenia obinutuzumabem w porównaniu do leczenia woklosporyną. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano także istotnych różnic pomiędzy OBI+SoC i WOK+SoC w częstoci stosowania leczenia ratunkowego.

Dla pacjentów z aktywnym toczeniem rumieniowatym układowym z zajęciem nerek charakterystyczne jest obniżenie stężeń składowych dopełniacza (C3, C4). W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie różnicę w wynikach związanych z markerami aktywności TRU, pomiędzy obinutuzumabem a woklosporyną (MD = 12,44 mg/dl (95%CI :4,77; 20,11) – składowa C3 dopełniacza; MD = 6,32 mg/dl (95%CI: 2,22; 10,42 – składowa C4 dopełniacza).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, ze względu na dostępność danych i różnice pomiędzy badaniami dotyczące sposobu oceny zmiany eGRF, niemożliwe było obliczenie efektu dla porównania OBI+SoC vs WOK+SoC.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest przyjęcie woklosporyny w skojarzeniu z terapią standardową jako jedynego komparatora i nieuwzględnienie pozostałych opcji terapeutycznych, możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu oraz brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami innymi niż terapia standardowa w postaci mykofenolanu mofetylu oraz kortykosteroidów (konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego), a także brak odnalezienia badań z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

W celu oceny bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu + SoC w porównaniu z placebo + SoC, w zakresie punktów końcowych, w przypadku których było to możliwe, wykonano metaanalizę danych z badania NOBILITY oraz badania REGENCY. Z kolei w celu porównania bezpieczeństwa OBI + SoC z WOK + SoC przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.

W przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między OBI + SoC a PBO + SoC w zakresie: AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń, reakcji związanych z wlewem oraz zgonów. W badaniu REGENCY ryzyko wystąpienia SAE oraz ciężkich zakażeń było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych OBI + SoC w porównaniu do chorych przyjmujących terapię PBO + SoC. Z kolei w badaniu NOBILITY ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania OBI + SoC vs PBO + SoC.

W porównaniu pośrednim nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy OBI + SoC vs WOK + SoC w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Ponadto, nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka występowania zakażeń o dowolnym stopniu nasilenia oraz ryzyka występowania ciężkich zakażeń. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi stosującymi OBI + SoC oraz pacjentami leczonymi WOK + SoC w zakresie ryzyka występowania innych ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapaleń płuc, zakażeń układu moczowego, zapaleń żołądka i jelit oraz ostrych uszkodzeń nerek.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w horyzoncie 2-letnim, koszt terapii OBI+SOC w wariancie z RSS jest niższy od kosztu terapii WOK+SOC ([redacted] PLN) oraz terapii BELI+SOC ([redacted] PLN) niezależnie od przyjętej perspektywy. Natomiast w wariancie bez RSS koszt OBI+SOC jest wyższy od kosztu terapii WOK+SOC (o ok. 2 tys. PLN) oraz niższy od kosztu terapii BELI+SOC (o ok. 16 tys. PLN).

Oszacowane ceny zbytu netto produktu Gazyvaro, zrównujące koszt stosowania technologii wnioskowanej z komparatorami wyniosły dla porównania z WOK+SOC [redacted] PLN (z perspektywy NFZ) i [redacted] PLN (z perspektywy wspólnej), a dla porównania z BELI+SOC [redacted] PLN (zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej). Wg wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ze względu na przedstawione w ramach AKL wyniki badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad terapią SoC (MMF+GKS), która jest terapią refundowaną we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast analitycy Agencji uznają za niespójne twierdzenie wnioskodawcy o braku zachodzenia ww. okoliczności przy jednoczesnym nieuwzględnieniu SoC jako terapii alternatywnej dla ocenianej interwencji, dlatego w ramach analizy progowej postanowiono przedstawić również cenę zbytu netto, przy której koszt zastosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych. Cena ta jest tożsama z ceną zgodną z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych dla porównania z terapią WOK+SoC i wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ i [redacted] PLN z perspektywy wspólnej.

We wszystkich alternatywnych scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniających RSS terapia OBI+SoC pozostawała tańsza od terapii WOK+SoC. Największy wpływ na wyniki analizy miało: obniżenie ceny woklosporyny o 10% (które [redacted]), wydłużenie horyzontu analizy do 3 lat ([redacted]) oraz porównanie pełnej paciento-terapii ([redacted]).

Głównymi ograniczeniami analizy są niepewności wyników porównania pośredniego, na którym oparto wnioskowanie o podobnej skuteczności porównywanych terapii oraz brak uwzględnienia w analizie pełnego spektrum komparatorów. W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby dodatkowo przedstawienie w ramach analizy ekonomicznej porównania wnioskowanej interwencji przynajmniej z terapią SoC (MMF+GKS), która ciągle obecnie jest standardem leczenia w Polsce, a od której, w opinii jednego z ankietowanych ekspertów klinicznych, wnioskowana terapia przejmie znaczne udziały w scenariuszu nowym.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że wg danych z badań klinicznych AURA-LV, AURORA-1 i AURORA-2 część pacjentów stosujących woklosporynę przyjmowało ją w zmniejszonej dawce (tj. 39,1 mg/dobę). Wyniki testowanego w ramach analizy wrażliwości scenariusza uwzględniającego niższą dawkę komparatora wykazały [redacted] względem analizy podstawowej, zarówno w ramach perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Ponadto, ponieważ w analizie ekonomicznej wnioskodawcy koszt [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie [] pacjentów w pierwszym oraz [] pacjentów w drugim roku refundacji.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu obinutuzumabu ze środków publicznych oraz z uwzględnieniem zasad umowy podziału ryzyka w horyzoncie analizy nastąpi spadek wydatków całkowitych płatnika publicznego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 1. roku nastąpi wzrost wydatków o ok. [] PLN, a w 2. roku spadek wydatków o ok. [] PLN. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. 8 mln PLN w 1. roku oraz około 7,5 mln PLN w 2. roku w stosunku do scenariusza istniejącego.

W wariantcie minimalnym analizy, uwzględniając RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego [] [] odpowiednio w I i II roku refundacji. Z kolei w wariantcie maksymalnym [] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej interwencji do PL. Zmiany wydatków całkowitych w przeprowadzonej analizie scenariuszy, w wariantcie z RSS, wyniosły od ok. [] PLN do ok. [] PLN.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami własnymi Agencji, []

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przesłanych opiniach, dr hab. n. med. Bogdan Batko oraz dr hab. n. med. Marcin Stajszczyk nie zgłosili uwag do treści programu lekowego.

Uwagi Analityków: Wskazanie określone we wniosku obejmuje dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Populacja pacjentów, na której oparto analizę kliniczną, została określona na podstawie badania klinicznego REGENCY, w którym jednym z kryteriów wyłączenia stanowiły ciężkie zaburzenia czynności nerek, zdefiniowane jako $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki. Populacja docelowa w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet również uwzględnia pacjentów, spełniających kryterium $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz braku konieczności dializoterapii lub przeszczepienia nerki. W kryteriach kwalifikacji znajdujących się w uzgodnionym programie lekowym B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”, nie przewidziano warunków włączenia do programu związanych z odpowiednią czynnością nerek, ściśle określoną poprzez wartość $eGFR$ oraz brak konieczności dializoterapii czy przeszczepienia nerek. Projekt programu lekowego zawiera jedynie ogólne zapisy, w brzmieniu: „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL” oraz „nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL”. Populacja pacjentów zdefiniowana i oszacowana w ramach analiz spełnia więc bardziej restrykcyjne warunki niż kwalifikująca się do leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego. Co za tym idzie zapisy programu lekowego mogą dopuszczać leczenie szerszej populacji pacjentów poprzez umożliwienie stosowania obinutuzumabu wśród pacjentów w innym stanie klinicznym niż objętych leczeniem w ramach badania klinicznego REGENCY.

Zdaniem analityków Agencji, w przypadku decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej interwencji, tj. obinutuzumabu w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek, należy zatem rozważyć zasadność uwzględnienia w sekcji kryteria kwalifikacji szczegółowych zapisów dotyczących niewystępowania ciężkich zaburzeń czynności nerek wyrażonych poprzez wartość $eGFR$ wynoszącą $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz brakiem konieczności dializoterapii lub przeszczepienia nerki.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych: 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2026, HAS 2026 i PBAC 2026), 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2026) oraz 1 rekomendację negatywną (NCPE 2025). Dodatkowo uwzględniono 1 trwającą ocenę (SMC 2026) oraz 1 wykluczenie z oceny ze względu na ocenę NICE (AWMSG 2026).

W pozytywnej rekomendacji NICE 2026 wskazano, że obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, zwiększając szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej oraz opóźniając pogorszenie czynności nerek. HAS w swej opinii podkreślił ciężki charakter nefropatii toczniowej oraz ograniczone możliwości terapeutyczne dostępne dla pacjentów. Zwrócono jednak uwagę na ograniczoną korzyść kliniczną oraz niepewności związane z długoterminową skutecznością i bezpieczeństwem leczenia. W pozytywnej rekomendacji PBAC wskazano na istotną potrzebę nowych skutecznych terapii umożliwiających poprawę kontroli choroby i ograniczenie ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia nerek. Komitet uznał, że obinutuzumab zapewnia klinicznie istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź nerkową, jednocześnie podkreślając niepewność dotyczącą jego długoterminowego wpływu na przeżycie, konieczność dializoterapii i transplantację nerek. Z tego względu pozytywna decyzja była związana z koniecznością wdrożenia mechanizmu podziału ryzyka oraz zapewnienia odpowiedniego poziomu efektywności kosztowej terapii.

CDA-AMC 2026 wydał warunkowo pozytywną rekomendację, w której komitet uznał, że dostępne dane wskazują na porównywalną wartość kliniczną obinutuzumabu i belimumabu, pomimo niepewności związanych z wynikami porównań pośrednich. Jako warunek refundacji wskazano m.in. zapewnienie kosztów leczenia obinutuzumabem nieprzekraczający całkowitych kosztów terapii belimumabem.

NCPE 2025 w negatywnej decyzji wskazał, że refundacja obinutuzumabu jest niezasadna w przedłożonej cenie.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 3. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol., GTIN: 05902768001105														
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01FA03														
Droga podania	Dożylnie.														
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przez błonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. <i>natural killer</i> , NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.														
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) pacjenci w wieku ≥ 18 lat spełniający łącznie następujące kryteria: a) nefropatia toczniowa (LN) klasy III lub IV według ISN/RPS 2003 (w tym mieszanej klasy III/V i IV/V) potwierdzona histopatologicznie, oraz b) wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) ≥ 1,0 g/g, oraz c) obecność przeciwciał ANA ≥ 1:80 lub dsDNA, pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę oraz co najmniej jednego leku spośród rekomendowanych do leczenia LN zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR/KDIGO przez okres co najmniej 3-6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych lub sytuacji wskazującej na wysoką aktywność choroby w ocenie lekarza prowadzącego, oraz jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane lub nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania; 2) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR /KDIGO/PTR; Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. W szczególnych, uzasadnionych przypadkach, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia obinutuzumabem przy niższej wartości UPCR niż określonej w pkt 1.1.b, szczególnie w przypadku pogarszającej się funkcji nerek, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.														
Dawkowanie	Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro jest podawana dożylnie. Produkt leczniczy Gazyvaro należy stosować w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z TZN <table><tr><th>Nr dawki</th><th>Moment w okresie leczenia</th><th>Dawka</th></tr><tr><td>1</td><td>Początkowa infuzja</td><td rowspan="5">1000 mg</td></tr><tr><td>2</td><td>Tydzień 2 (2 tyg. po podaniu dawki 1)</td></tr><tr><td>3</td><td>Tydzień 24</td></tr><tr><td>4</td><td>Tydzień 26 (2 tyg. po podaniu dawki 3)</td></tr><tr><td>5 i kolejne</td><td>Co 6 mies. (dawka 5: 6 mies. po podaniu dawki 4)</td></tr></table>	Nr dawki	Moment w okresie leczenia	Dawka	1	Początkowa infuzja	1000 mg	2	Tydzień 2 (2 tyg. po podaniu dawki 1)	3	Tydzień 24	4	Tydzień 26 (2 tyg. po podaniu dawki 3)	5 i kolejne	Co 6 mies. (dawka 5: 6 mies. po podaniu dawki 4)
Nr dawki	Moment w okresie leczenia	Dawka													
1	Początkowa infuzja	1000 mg													
2	Tydzień 2 (2 tyg. po podaniu dawki 1)														
3	Tydzień 24														
4	Tydzień 26 (2 tyg. po podaniu dawki 3)														
5 i kolejne	Co 6 mies. (dawka 5: 6 mies. po podaniu dawki 4)														

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/937/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r. Rozszerzenie wskazania do TZN: 4 grudnia 2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<i>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</i> Produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. <i>Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL)</i> Produkt leczniczy Gazyvaro, podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym. Produkt leczniczy Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. <i>Tocznioве zapalenie nerek (TZN)</i> Produkt leczniczy Gazyvaro, podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.
Status leku sierocego	TAK Zgodnie z decyzją EMA EU/3/12/1054 obinutuzumab otrzymał status leku sierocego 10 października 2012 r. dla wskazania: przewlekła białaczka limfocytowa. Zgodnie z decyzją EMA EU/3/15/1504 obinutuzumab otrzymał status leku sierocego 19 czerwca 2015 r. dla wskazania: chłoniak grudkowy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs).

Źródło: ChPL Gazyvaro, program lekowy B.150.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTNefro) <https://ptnefro.com.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) <https://ptr.info.pl/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- British Society for Rheumatology (BSR) <https://www.rheumatology.org.uk/>;
- European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) <https://www.eular.org/>;
- European Renal Association (ERA) <https://www.era-online.org/>;
- American College of Rheumatology (ACR) <https://rheumatology.org/>;
- American Society of Nephrology (ASN) <https://www.asn-online.org/>;
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) <https://kdigo.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.09.2026 roku. Uwzględniono 5 dokumentów (BSR 2026, GLOSEN 2023, EULAR 2025, ACR 2024 oraz KDIGO 2024).

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych klinicznych, podstawą leczenia aktywnej nefropatii toczniowej (LN), zwłaszcza klas III/IV ± V, jest terapia skojarzona obejmująca glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, najczęściej analogi kwasu mykofenolowego (MPAA), cyklofosfamid, belimumab lub inhibitory kalcyneuryny (CNI) (Siła rekomendacji: EULAR – 1b/A; KDIGO – 1B; BSR – 1A; ACR – rekomendacja warunkowa). W większości wytycznych podkreśla się również konieczność ograniczania ekspozycji na glikokortykosteroidy poprzez stosowanie schematów z redukcją dawki oraz długotrwałe leczenie podtrzymujące trwające co najmniej 3 lata (Siła rekomendacji: BSR – 1A; EULAR – 2b/B; KDIGO – Practice Point; ACR – rekomendacja warunkowa).

Oceniana interwencja, tj. obinutuzumab w skojarzeniu z analogami kwasu mykofenolowego (MPAA), została uwzględniona w wytycznych BSR 2026 oraz EULAR 2025 jako jedna z opcji leczenia aktywnej nefropatii toczniowej (klasa III/IV ± V). W wytycznych BSR terapia MPAA + obinutuzumab została wskazana zarówno jako rekomendowana opcja leczenia indukcyjnego (Siła rekomendacji: 1A), jak i leczenia podtrzymującego (Siła rekomendacji: 1B). Z kolei wytyczne EULAR rekomendują zastosowanie mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z obinutuzumabem jako jednego ze schematów terapii skojarzonej u pacjentów z aktywnym toczniowym

zapaleniem nerek, w szczególności obciążonych czynnikami niekorzystnego rokowania (Siła rekomendacji: 1b/A). Wytyczne ACR 2024, KDIGO 2024 oraz GLOSEN 2023 nie odnoszą się do terapii obinutuzumabem we wnioskowanym wskazaniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSR 2026 (Wielka Brytania)	Wytyczne – leczenie dzieci, młodzieży i dorosłych chorych na toczeń rumieniowaty układowy <u>Leczenie indukcyjne toczniowego zapalenia nerek (ang. <i>lupus nephritis</i>, LN):</u> - W przypadku dorosłych z LN wymagających terapii indukcyjnej należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami od dawki 250–500 mg/dzień metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 1–3 dni. W przypadku dzieci i młodzieży z LN – 10–30 mg/kg/dzień, maksymalnie do 500 mg łącznie, przez 1–3 dni (2B). Wyższe dawki, do 1000 mg/dobę, można stosować u dorosłych, dzieci lub młodzieży pod nadzorem specjalisty (np. w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub zajęcia wielu narządów) [98,2% (90–100)]. - Osobom z toczniem rumieniowatym układowym (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>, SLE) z nowo rozpoznaną lub nawracającą LN klasy III lub IV (z klasą V lub bez) należy zaproponować skojarzoną terapię immunosupresyjną obejmującą glikokortykosteroidy, hydroksychlorochinę oraz jedną z poniższych kombinacji leków immunosupresyjnych [95,6% (82–100)]: - analogi kwasu mykofenolowego (MPAA) oraz obinutuzumab (1A); - MPAA i inhibitory kalcyneuryny (CNI) (woklosporina 1A, takrolimus 1B); - MPAA i belimumab (1A u dorosłych) - Jeśli ww. schematy leczenia nie są odpowiednie lub niedostępne jako terapia indukująca remisję w przypadku LN, alternatywne opcje leczenia immunosupresyjnego, poparte znacznymi dowodami, ale o mniejszej skuteczności to: - cyklofosfamid w dawce zalecanej przez EuroLupus w skojarzeniu z belimumabem (1A); - MPAA w skojarzeniu z rytuksymabem (2B); - MPAA (1A); - cyklofosfamid w dawce zalecanej przez EuroLupus (2B). <u>Leczenie podtrzymujące toczniowego zapalenia nerek (ang. <i>lupus nephritis</i>, LN):</u> - Terapię podtrzymującą należy kontynuować przez co najmniej 3 lata (1A). Dłuższe trwanie terapii może być korzystne u wielu osób z LN, a decyzja powinna być podejmowana indywidualnie w oparciu o jakość odpowiedzi, wcześniejsze nawroty, ryzyko związane z nawrotem, tolerancję leku, biomarkery, pozanerkową aktywność choroby oraz preferencje pacjenta (2C) [97,5% (87–100)]. - U pacjentów z LN, którzy osiągnęli 12-miesięczne cele terapeutyczne po terapii indukcyjnej z zastosowaniem ww. schematów, należy kontynuować następujące leczenie podtrzymujące przez co najmniej 3 lata: - MPAA + obinutuzumab (1B); - MPAA + belimumab (1A); - MPAA + inhibitory kalcyneuryny (1A). - U osób z LN, które otrzymały inną opcję leczenia indukcyjnego niż schematy (MPAA i obinutuzumab, MPAA i CNI, MPAA i belimumab), w razie potrzeby można zastosować terapie skojarzone opisane wyżej w ramach leczenia podtrzymującego (2B). - Jeśli w leczeniu indukcyjnym zastosowano rytuksymab i MPAA z dobrą odpowiedzią kliniczną, wówczas tę kombinację można kontynuować w leczeniu podtrzymującym, indywidualizując odstęp między kolejnymi podaniami (2C) [97,8% (90–100)]. - Jeżeli terapia skojarzona nie może być zastosowana, w leczeniu podtrzymującym należy stosować MPAA (1A) [97,3% (87–100)]. - Jeżeli MPAA nie może być stosowany lub planowana jest ciąża, w leczeniu podtrzymującym można zastosować azatioprynę (lub azatiopryna z takrolimusem), przy jednoczesnym intensywniejszym monitorowaniu nawrotu toczniowego zapalenia nerek (1A) [98,3% (84–100)]. - Po zakończeniu indukcyjnego schematu leczenia glikokortykosteroidami (GC) w LN należy dążyć do całkowitego odstawienia GC; stosowanie GC nie jest zalecane w celu długoterminowej kontroli aktywności choroby, niezależnie od uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie (2B) [97,4% (82–100)]. <i>Siła rekomendacji:</i> 1 – silna. Silną rekomendację na rzecz danej interwencji sformułowano, gdy korzyści wyraźnie przeważały nad ryzykiem lub odwrotnie (rekomendacja przeciwko) w odniesieniu do niemal wszystkich osób z SLE. 2 – słaba. Słabą rekomendację sformułowano, gdy ryzyko i korzyści były bardziej zrównoważone lub gdy istniała większa niepewność. <i>Poziom dowodów:</i> A – wysoki (np. dobrze przeprowadzone randomizowane badania kliniczne lub inne bardzo przekonujące dowody, tj. dobrze wykonane badania obserwacyjne wykazujące bardzo duże efekty) wskazuje, że dalsze badania z bardzo małym prawdopodobieństwem zmienią pewność oszacowania efektu. B – umiarkowany (np. badania RCT z istotnymi ograniczeniami lub dowody pochodzące z innych typów badań o szczególnej sile metodologicznej), C – niski (np. badania obserwacyjne lub badania kontrolowane z bardzo poważnymi ograniczeniami),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>D – bardzo niski (np. niesystematyczne obserwacje, przesłanki biologiczne lub badania obserwacyjne z poważnymi ograniczeniami metodologicznymi) wskazują, że dalsze badania prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność oszacowania efektu interwencji i mogą prowadzić do zmiany wniosków.</i>
GLOSEN 2023 (Hiszpania)	Konsensus Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases dotyczący diagnozowania i leczenia toczniowego zapalenia nerek Leczenie nefropatii toczniowej: terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące – klasa III lub IV z towarzyszącą (lub bez towarzyszącej) klasą V - Wszyscy pacjenci z nefropatią toczniową klasy III, IV lub III/IV + V powinni otrzymywać jako leczenie początkowe kortykosteroidy (o ile nie ma przeciwwskazań) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Jako preferowany schemat leczenia zaleca się: dożylny puls metyloprednizolonu 250–500 mg/dobę przez 3 kolejne dni, następnie leczenie zmniejszoną dawką doustnego prednizonu (lub równoważnego preparatu) w dawce 0,5–0,6 mg/kg mc./dobę. - U pacjentów z: białkomoczem <3 g/24 h, dobrą współpracą terapeutyczną, obawami dotyczącymi płodności, przeciwwskazaniami lub nietolerancją cyklofosfamid (CTX), sugeruje się rozpoczęcie podwójnej terapii immunosupresyjnej: kortykosteroid + MPAA (w dawce odpowiadającej 2 g/dobę MMF). - U pacjentów z: białkomoczem <3 g/24 h, ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, przeciwwskazaniami lub nietolerancją MPAA, sugeruje się rozpoczęcie podwójnej terapii immunosupresyjnej: kortykosteroidy + dożylny cyklofosfamid (schemat Euro-Lupus). Po podaniu szóstego i ostatniego pulsu CTX należy rozpocząć leczenie: MPAA lub azatiopryną, jeśli MPAA nie jest tolerowany. - U pacjentów leczonych: kortykosteroidami + MPAA lub kortykosteroidami + CTX, u których po 2–3 miesiącach terapii kortykosteroidy + MPAA nie uzyskano zmniejszenia białkomoczu o co najmniej 25%, lub po zakończeniu pulsów CTX nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi, zaleca się dodanie: belimumabu (szczególnie przy utrzymującej się aktywności immunologicznej) lub inhibitora kalcyneuryny (CNI) (szczególnie przy utrzymującym się znacznym białkomoczu). - U pacjentów z białkomoczem <3 g/24 h, dobrą współpracą terapeutyczną, obawami dotyczącymi płodności, przeciwwskazaniami lub nietolerancją cyklofosfamid oraz dodatkowo prezentujących: pozanerkowe objawy SLE, wysoką aktywność serologiczną, potrzebę szybszej redukcji dawek kortykosteroidów, wcześniejsze nawroty nefropatii toczniowej, sugeruje się rozpoczęcie potrójnej terapii immunosupresyjnej: kortykosteroidy + MPAA + belimumab. - U pacjentów z: białkomoczem >3 g/24 h lub pełnoobjawowym zespołem nerczycowym, po uwzględnieniu pozostałych cech, sugeruje się zastosowanie potrójnej terapii immunosupresyjnej: kortykosteroidy + MPAA + CNI (takrolimus lub woklosporyna), pod warunkiem eGFR ≥45 ml/min/1,73 m². - U pacjentów z ostrym pogorszeniem funkcji nerek zaleca się stosowanie schematów leczenia dostosowanych do profilu chorego, jednak należy unikać inhibitorów kalcyneuryny (CNI) u pacjentów z: eGFR <45 ml/min/1,73 m². - Sugeruje się, aby u pacjentów z nefropatią toczniową (LN) dawkę kortykosteroidów zmniejszyć do około 2,5–5 mg/dobę po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Należy dążyć do całkowitego odstawienia kortykosteroidów po 18–24 miesiącach leczenia, pod warunkiem utrzymywania się remisji klinicznej i serologicznej. - U pacjentów z LN, którzy osiągnęli remisję kliniczną, a zwłaszcza remisję serologiczną, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki MMF/MPA (MPAA) od 18. do 24. miesiąca leczenia, z docelowym całkowitym odstawieniem po 3–5 latach terapii. - U pacjentów nietolerujących MPAA zaleca się stosowanie azatiopryny jako leczenia podtrzymującego w dawce doustnej 1,5–2 mg/kg mc./dobę. Redukcję dawki i odstawianie azatiopryny należy prowadzić według schematu podobnego do zalecanego dla MPAA. - Sugeruje się stosowanie belimumabu w fazie leczenia podtrzymującego u pacjentów: z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do hydroksychlorochiny (HCQ) i/lub kortykosteroidów, z częstymi nawrotami choroby, z utrzymującymi się pozanerkowymi objawami SLE, z nasilającą się lub utrzymującą aktywnością serologiczną. - U pacjentów z nefropatią toczniową klasy V (czysta postać błoniasta), początkowo leczonych kortykosteroidami i inhibitorem kalcyneuryny (CNI), redukcja kortykosteroidów powinna przebiegać zgodnie z zaleceniem wyżej. W przypadku inhibitorów kalcyneuryny zaleca się: rozpoczęcie powolnej i stopniowej redukcji po 9–12 miesiącach u pacjentów z całkowitą remisją (CR), rozpoczęcie redukcji po 18–24 miesiącach u pacjentów z częściową remisją (PR), aż do całkowitego odstawienia leczenia. <i>Siła rekomendacji: nie wskazano.</i>
EULAR 2025 (Europa)	Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i zajęciem nerek: - W przypadku pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek zaleca się dożylną terapię metyloprednizolonem (2b/C), a następnie doustne glikokortykoidy, których dawkę stopniowo zmniejsza się do ≤5 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu w ciągu 4–6 miesięcy (2b/C), a następnie powoli odstawia u pacjentów z utrzymującą się całkowitą odpowiedzią nerkową. - W przypadku pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek, zwłaszcza tych z czynnikami złego rokowania, zalecamy terapię skojarzoną obejmującą: - mikofenolan lub cyklofosfamid w małych dawkach podawany dożylnie w skojarzeniu z belimumabem (1b/A), - mikofenolan z inhibitorem kalcyneuryny (woklosporyną lub takrolimusem) (1b/A) mykofenolan z obinutuzumabem (1b/A). Alternatywne schematy leczenia obejmują terapię jednoskładnikową z zastosowaniem mykofenolanu (1a/A) lub niskodawkowego cyklofosfamid podawanego dożylnie (1a/A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U pacjentów z szybko postępującym zapaleniem kłębuszków nerkowych można również rozważyć krótką kurację (6–7 comiesięcznych dawek) wysokodawkowego dożylnego cyklofosfamid (1a/A). • Po uzyskaniu odpowiedzi nerkowej leczenie należy kontynuować przez co najmniej 3 lata (2b/B); pacjenci początkowo leczeni samym mykofenolanem (1a/A) lub w skojarzeniu z (1) belimumabem (1b/A), (2) inhibitorem kalcyneuryny (1b/A) lub (3) obinutuzumabem powinni pozostać na tych lekach; mykofenolan (1a/A) lub azatiopryna (1a/A) powinny zastąpić cyklofosfamid u pacjentów początkowo leczonych cyklofosfamidem w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem. • U pacjentów z utrzymującą się całkowitą odpowiedzią nerkową należy rozważyć stopniowe odstawianie leczenia immunosupresyjnego i/lub biologicznego po upływie 3 lat od uzyskania odpowiedzi, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu choroby (2a/B). • W przypadku pacjentów z utrzymującą się aktywną lub nawracającą chorobą zaleca się zmianę między wyżej wymienionymi lekami immunosupresyjnymi (2b/B) i/lub lekami biologicznymi (2b/B) oraz skierowanie do specjalistów. <i>Poziom dowodów (skala: 1–4) oraz klasyfikacja zaleceń (od A [najwyższy] do D [najniższy]), zgodnie z definicjami Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> <i>Poziom 1 – np. przeglądy systematyczne badań randomizowanych, wysokiej jakości badania randomizowane, przeglądy systematyczne badań z odpowiednim standardem referencyjnym, przeglądy systematyczne badań kohortowych.</i> <i>Poziom 2 – np. pojedyncze badania randomizowane, badania kohortowe, badania obserwacyjne wykazujące bardzo duży efekt leczenia, pojedyncze wysokiej jakości badania.</i> <i>Poziom 3 – np. nierandomizowane badania kohortowe i badania z grupą kontrolną, badania obserwacyjne, badania diagnostyczne z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi.</i> <i>Poziom 4 – np. serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne, historyczne grupy kontrolne oraz badania prognostyczne niskiej jakości</i> <i>Poziom 5 – oparty głównie na przesłankach mechanizm-based, biologicznym prawdopodobieństwie działania lub eksperckim bez bezpośrednich danych klinicznych odpowiedniej jakości.</i>
ACR 2024 (Stany Zjednoczone)	Badania przesiewowe, leczenie i postępowanie w przypadku toczniowego zapalenia nerek: • U pacjentów z aktywną, nowo rozpoznaną lub nawrotową nefropatią toczniową klasy III/IV lub V zaleca się rozpoczęcie i kontynuację leczenia hydroksychlorochiną (HCQ), o ile nie występują przeciwwskazania (silna rekomendacja; niska–bardzo niska jakość dowodów). • U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową i jakimkolwiek stopniem białkomoczu, nawet <0,5 g/g, zaleca się dodanie leczenia blokującego układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS-I) (rekomendacja warunkowa; niska–bardzo niska jakość dowodów). • U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową zaleca się zastosowanie pulsów dożylnych glikokortykosteroidów, a następnie prednizonu doustnego w dawce ≤0,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę) ze stopniową redukcją dawki do wartości docelowej ≤5 mg/dobę po 6 miesiącach (rekomendacja warunkowa; umiarkowana–niska jakość dowodów). • U pacjentów z aktywną, nowo rozpoznaną lub nawrotową nefropatią toczniową klasy III/IV (z towarzyszącą klasą V lub bez niej) zaleca się zastosowanie potrójnej terapii immunosupresyjnej obejmującej pulsowe dożylne glikokortykosteroidy, a następnie doustne glikokortykosteroidy oraz jeden z następujących schematów: ○ MPAA + belimumab, ○ MPAA + inhibitor kalcyneuryny (CNI) ○ małodawkowy cyklofosfamid wg schematu Euro-Lupus + belimumab (rekomendacja warunkowa; umiarkowana–niska jakość dowodów). • U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III/IV zaleca się preferowanie schematów opartych na analogach kwasu mykofenolowego (MPAA) zamiast schematów opartych na cyklofosfamidzie (rekomendacja warunkowa; niska–bardzo niska jakość dowodów). • U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III/IV i białkomoczem ≥3 g/g zaleca się preferowanie schematu MPAA + inhibitor kalcyneuryny w ramach terapii potrójnej zamiast schematu zawierającego belimumab (rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów). • U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III/IV oraz istotnymi objawami pozanerkowymi zaleca się preferowanie terapii potrójnej zawierającej belimumab zamiast schematu zawierającego inhibitor kalcyneuryny (rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów). • U pacjentów leczonych mykofenolanem zaleca się osiągnięcie docelowej dawki MMF wynoszącej 2–3 g/dobę lub dawki równoważnej (rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów). • U pacjentów leczonych schematem opartym na cyklofosfamidzie zaleca się stosowanie małodawkowego schematu Euro-Lupus zamiast wysokodawkowego schematu dożylnego (rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów). • U pacjentów leczonych cyklofosfamidem zaleca się stosowanie małodawkowego schematu Euro-Lupus zamiast codziennego doustnego podawania cyklofosfamid (silna rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów). • U pacjentów z aktywną, nowo rozpoznaną lub nawrotową czystą nefropatią toczniową klasy V i białkomoczem ≥1 g/g zaleca się terapię potrójną obejmującą pulsowe dożylne glikokortykosteroidy, następnie doustne glikokortykosteroidy oraz MPAA w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny (rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów pośrednich). • U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź nerkową po leczeniu immunosupresyjnym, zaleca się utrzymywanie leczenia immunosupresyjnego przez łączny okres co najmniej 3–5 lat (rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Siła rekomendacji:</i> <i>Silna rekomendacja – Panel ekspertów jest przekonany, że korzyści z danej interwencji wyraźnie przewyższają potencjalne szkody (lub odwrotnie). Większość pacjentów w danej sytuacji wybrałaby rekomendowane postępowanie. Większość pacjentów powinna otrzymać rekomendowaną interwencję.</i> <i>Warunkowa rekomendacja – Istnieje niepewność dotycząca bilansu korzyści i ryzyka. Dowody naukowe są ograniczone lub niskiej jakości. Wybór postępowania może zależeć od preferencji pacjenta oraz wspólnego podejmowania decyzji przez lekarza i pacjenta. Różne opcje mogą być właściwe dla różnych pacjentów.</i> <i>Wymagany konsensus: zgodność co najmniej 70% co do stanowiska (za lub przeciw).</i>
KDIGO 2024 (Międzynarodowe)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w nefropatii toczniowej • U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV, zaleca się początkowo leczenie glikokortykosteroidami w skojarzeniu z jednym z następujących schematów: analogami kwasu mykofenolowego (MPAA) (1B), małodawkowym dożylnym cyklofosfamidem (1B), belimumabem w skojarzeniu z MPAA lub małodawkowym dożylnym cyklofosfamidem (1B), MPAA w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny (CNI) u pacjentów bez ciężkiego upośledzenia czynności nerek (eGFR >45 ml/min/1,73 m²) (1B). <i>Punkty praktyczne (ang. practice points):</i> ○ U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową można rozważyć stosowanie schematu glikokortykosteroidów z zastosowaniem zmniejszonych dawek po krótkim kursie pulsów metyloprednizolonu, jeżeli uzyskano zadowalającą poprawę zarówno manifestacji nerkowych, jak i pozanerkowych choroby. ○ U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV cyklofosfamid podawany dożylnie może być stosowany jako leczenie początkowe, szczególnie u chorych, którzy mogą mieć trudności z przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia doustnego. ○ U pacjentów z proliferacyjną nefropatią toczniową i wysokim ryzykiem niepełności preferowanym leczeniem początkowym jest schemat oparty na analogach kwasu mykofenolowego (MPAA), np. u pacjentów uprzednio leczonych cyklofosfamidem w umiarkowanych lub dużych dawkach. ○ Początkowe leczenie immunosupresyjne obejmujące inhibitor kalcyneuryny (woklosporynę, takrolimus lub cyklosporynę) może być preferowane u pacjentów z relatywnie zachowaną czynnością nerek i białkomocem nefrotycznym, u których prawdopodobieństwo uszkodzenia podocytów jest duże, a także u pacjentów, którzy nie tolerują standardowych schematów opartych na MPAA lub nie mogą ich stosować. ○ Potrójny schemat immunosupresyjny obejmujący belimumab, glikokortykosteroidy oraz MPAA lub małodawkowy cyklofosfamid może być preferowany u pacjentów z nawracającymi zaostrzeniami nefropatii toczniowej lub z wysokim ryzykiem progresji do niewydolności nerek z powodu ciężkiego przewlekłego uszkodzenia nerek. ○ Inne terapie, takie jak azatiopryna lub leflunomid w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, mogą być rozważane zamiast rekomendowanych leków początkowych w proliferacyjnej nefropatii toczniowej w przypadku nietolerancji leczenia, braku dostępności lub nadmiernych kosztów standardowych terapii. Należy jednak uwzględnić możliwość mniejszej skuteczności tych strategii, w tym większego ryzyka zaostrzeń choroby i/lub zwiększonej częstości działań niepożądanych. ○ Trwa rozwój nowych terapii biologicznych i niebiologicznych, które mogą stanowić przyszłe opcje leczenia aktywnej nefropatii toczniowej. U pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby lub niewystarczającą odpowiedzią na początkowe leczenie standardowe można rozważyć zastosowanie rytuksymabu. • Po zakończeniu leczenia początkowego u pacjentów z nefropatią toczniową zaleca się stosowanie analogów kwasu mykofenolowego (MPAA) w terapii podtrzymującej (1B). <i>Punkty praktyczne (ang. practice points):</i> ○ Azatiopryna stanowi alternatywę dla analogów kwasu mykofenolowego (MPAA) po zakończeniu leczenia początkowego u pacjentów, którzy nie tolerują MPAA, nie mają do nich dostępu lub planują ciążę. ○ Podczas leczenia podtrzymującego dawkę glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki, chyba że są one konieczne do kontroli pozanerkowych manifestacji tocznia. Odstawienie glikokortykosteroidów można rozważyć po utrzymaniu całkowitej klinicznej odpowiedzi nerkowej przez co najmniej 12 miesięcy. ○ We wczesnej fazie leczenia podtrzymującego zalecana dawka mykofenolanu mofetylu (MMF) wynosi około 750–1000 mg dwa razy na dobę, natomiast kwasu mykofenolowego (MPA) około 540–720 mg dwa razy na dobę. ○ Całkowity czas leczenia początkowego oraz następującego po nim leczenia podtrzymującego immunosupresyjnego w proliferacyjnej nefropatii toczniowej powinien wynosić co najmniej 36 miesięcy. ○ Pacjenci leczeni potrójną terapią immunosupresyjną obejmującą belimumab lub inhibitor kalcyneuryny (CNI) w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym mogą kontynuować potrójną terapię immunosupresyjną również w fazie leczenia podtrzymującego. ○ Jeżeli stosowanie MPAA oraz azatiopryny w leczeniu podtrzymującym nie jest możliwe, można rozważyć zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (CNI), mizorybiny lub leflunomidu. <i>Siła rekomendacji:</i> <i>1 –panel ekspertów był przekonany, że korzyści z danej interwencji wyraźnie przewyższają potencjalne szkody (lub odwrotnie, w przypadku rekomendacji przeciwko interwencji). Większość pacjentów powinna otrzymać rekomendowane postępowanie.</i> <i>2 – niepewności co do bilansu korzyści i ryzyka, ograniczonej jakości dowodów naukowych lub wybór postępowania był szczególnie zależny od preferencji pacjenta. Różne opcje terapeutyczne mogą być właściwe dla różnych pacjentów i wymagają wspólnego podejmowania decyzji przez lekarza i pacjenta.</i> <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>A – wysoka. Autorzy są przekonani, że rzeczywisty efekt jest bardzo zbliżony do oszacowanego efektu. Dalsze badania najprawdopodobniej nie wpłyną na poziom pewności oszacowania.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>B – umiarkowana. Autorzy mają umiarkowaną pewność co do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego, jednak może się od niego istotnie różnić.</i> <i>C – niska. Pewność oszacowania efektu jest ograniczona. Rzeczywisty efekt może istotnie różnić się od oszacowanego.</i> <i>D – bardzo niska. Pewność oszacowania efektu jest bardzo mała. Rzeczywisty efekt może znacząco odbiegać od oszacowanego.</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
woklosporyna + SoC (WOK +SoC)	TAK	„Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (...) u chorych z czynnym TZN klasy III, IV, V, III+V lub IV+V zaleca się stosowanie w ramach leczenia indukującego schematów immunosupresyjnych obejmujących GKS w skojarzeniu z MMF, L-CYC. Rekomenduje się również schematy bardziej złożone, gdzie do GKS i MMF dodawany jest CNI (najczęściej VCS lub rzadziej TAC) lub do GKS i MMF/L-CYC dodawany jest belimumab. Powyższe wskazuje, że rozpatrywana interwencja będzie stosowana w podobnym momencie terapii co inne schematy potrójne, tj. z CNI (...) dodana do GKS i MMF lub belimumab dodany do GKS i MMF/L-CYC. Spośród nich, w warunkach polskich finansowaniem objęte są GKS, CYC, MMF oraz woklosporyna (CNI) (...) Leki biologiczne – anifrolumab, belimumab i rytuksymab nie są dostępne dla polskich chorych na TZN. (...) belimumab nie jest objęty refundacją w ramach programu lekowego B.150, a zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ refundację w ramach RDTL w latach 2022-2025 otrzymał tylko jeden chory z TZN, więc nie należy rozpatrywać go jako powszechnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu (...). W przypadku wniosku dla woklosporyny w TZN podobna argumentację przyjęła AOTMiT (AWA Lupkynis 2024). Cyklofosfamid jest finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej we wskazaniu pozarejestrycyjnym choroby autoimmunizacyjne, jednak również on jest odmiennie pozycjonowany niż obinutuzumab (...). Zatem dopiero w momencie w momencie zamiany cyklofosamidu na mykofenolan mofetylu będzie możliwość też dołączenia obinutuzumabu jako opcji add-on. Wśród możliwości leczenia jako lek dodany do MMF należy także wskazać inhibitory kalcyneuryny (cyklosporynę – w leczeniu chorób autoimmunologicznych, która zmniejsza AUC mykofenolanu o ok. 30%, jednak nie powoduje to konieczności modyfikacji dawkowania, takrolimus – refundowany w przypadku oporności, przeciwskażeń nietolerancji na inne metody leczenia oraz woklosporynę – refundowaną od niedawna w TZN, stanowiąca dedykowaną opcję terapeutyczną dla tych pacjentów. W związku z obecnością w refundacji powszechnie dostępnego (lista apteczna), dedykowanego populacji docelowej (...) przedstawiciela inhibitorów kalcyneuryny – woklosporyny (...), to właśnie ten lek należy wskazać jako obecnie optymalne skojarzenie inhibitora kalcyneuryny z MMF. Finansowana powszechnie, w ramach refundacji aptecznej woklosporyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V). Leczenie to jest stosowane na tym samym etapie leczenia co obinutuzumab, w tym samym skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. W oparciu o powyższe informacje należy stwierdzić, że właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji jest terapia skojarzona woklosporyną z MMF.”	Wybór zasadny, zgodny z aktualną praktyką kliniczną, statusem refundacyjnym oraz opiniami ekspertów. Należy jednak podkreślić, iż analitycy Agencji uznają wybór komparatora za niepełny. Szczegółową ocenę Agencji przedstawiono w komentarzu pod tabelą.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca jako właściwy komparator dla ocenianej interwencji wskazał woklosporynę w skojarzeniu z MMF. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Niemniej jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali, iż z grona komparatorów wykluczono cyklosporynę oraz takrolimus stosowane w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, mykofenolan mofetylu w monoterapii, cyklofosfamid, belimumab i rytuksymab, które podlegają obecnie finansowaniu w ocenianej populacji.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu obejmują: MMF + GSK (SoC), cyklofosfamid i.v. w małych dawkach (schemat Euro-Lupus) + GSK, woklosporyna + MMF + GSK, rytuksymab (poza wskazaniami rejestracyjnymi). Z kolei Prezes Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego wskazuje, że technologie opcjonalne obejmują klasyczne leki immunosupresyjne i immunomodulujące zgodnie z rekomendacjami EULAR/ACR/KDIGO. Co więcej, Prezes Zarządu Fundacji Toczeń Polska w przekazanej opinii wskazuje na ograniczoną skuteczność obecnych schematów leczenia (GSK z MMF, cyklofosfamid) oraz związane ze standardowym leczeniem (GSK, inhibitory kalcyneuryny, cyklofosfamid) działania niepożądane.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że: *podtrzymuje dotychczasowy dobór komparatora głównego (terapii skojarzonej woklosporyną z MMF) jako w pełni odpowiadający wymogom ustawy o refundacji oraz Wytycznymi AOTMiT. (...) Aktualnie jedyną zarejestrowaną w tym wskazaniu, powszechnie finansowaną ze środków publicznych na liście aptecznej technologią 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 Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, Wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z art. 47d ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych RDTL stanowi procedurę doraźną, wyjątkową i subsydiarną, uruchamianą w trybie indywidualnym po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod leczenia. (...) Zastosowanie procedury u jednego chorego w horyzoncie ponad trzech lat w skali kraju wyklucza uznanie tej technologii za powszechną praktykę medyczną podlegającą rynkowemu zastąpieniu. (...) Z kolei rytuksymab nie posiada rejestracji w TZN, w badaniach z randomizacją nie wykazał korzyści względem placebo (...) w związku z czym przeprowadzanie formalnego porównania pośredniego z rytuksymabem byłoby pozbawione wartości informacyjnej (...). 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 (...) 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. (...) 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. (...) 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."*

Analitycy uznają zasadność powyższej argumentacji w kontekście rytuksymabu.

Biorąc pod uwagę status refundacyjny belimumabu (finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL), cyklosporyny oraz takrolimus (finansowanie ze środków publicznych we wskazaniach pozarejestracyjnych) oraz fakt, iż są one opcjami terapeutycznymi rekomendowanymi w wytycznych klinicznych w ocenianej populacji, spełniają one formalne warunki komparatora, pomimo niewielkiego udziału w terapii (w przypadku belimumabu) oraz refundacji innego leku z grupy CNI posiadającego oficjalne wskazanie rejestracyjne w TZN (w przypadku cyklosporyny i takrolimus). W ramach uzupełnienia analiz przedstawiono jedynie wyniki analizy minimalizacji kosztów obejmujących ocenianą interwencję oraz belimumab w skojarzeniu z terapią standardową. Jednocześnie nie uzupełniono pozostałych analiz o ww. opcję terapeutyczną, a także nie uzupełniono analiz o komparatory w postaci cyklosporyny i takrolimus. W związku z tym analitycy Agencji uznają, iż wnioskodawca w sposób niespójny uwzględnia terapię belimumabem w skojarzeniu z terapią standardową jako opcję alternatywną we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto analitycy uznają wybór komparatorów z grupy CNI za niepełny, poprzez uwzględnienie jedynie woklosporyny i pominięcie cyklosporyny oraz takrolimus.

Wnioskodawca również w sposób niekonsekwentny uwzględnia mykofenolan mofetylu jako komparator w przedłożonych analizach. Wnioskodawca wskazuje, że „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. Analitycy Agencji zwrócili uwagę, iż uzupełnienie analizy ekonomicznej o komparator w postaci terapii standardowej będzie stanowił podstawę do stwierdzenia o niezachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3. ustawy o refundacji. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wymagań podtrzymał argumentację o niezachodzeniu ww. okoliczności, powołując się na przedstawienie wyników badania RCT REGENCY dowodzącego o wyższości wnioskowanej interwencji nad komparatorem w postaci MMF w skojarzeniu z prednizolonem. Jednocześnie w opinii wnioskodawcy „włączenie MMF jako komparatora zastępowanego przez wnioskowaną interwencję byłoby jednak nieuzasadnione klinicznie”. Co za tym idzie, wnioskodawca nie uwzględnił ww. komparatora w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet. Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko o zasadności uzupełnienia analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet o terapię standardową i uznają za niespójne twierdzenie wnioskodawcy o braku zachodzenia okoliczności wskazanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przy jednoczesnym nieuwzględnieniu ww. opcji terapeutycznej jako alternatywnej dla ocenianej interwencji w analizach innych niż analiza kliniczna.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych cyklofosfamid stanowi rekomendowaną opcję terapeutyczną w leczeniu w fazie indukcyjnej TZN. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż oceniana interwencja jest wskazywana w wytycznych klinicznych jako zalecana terapia zarówno w fazie indukcji, jak i jako terapia podtrzymująca. W związku z tym niezasadnym jest stwierdzenie wnioskodawcy o „nierywalizowaniu bezpośrednio z obinutuzumabem”.

Wnioskodawca przedstawiając argumentację dotyczącą doboru komparatorów (m.in. belimumab), powołuje się na AWA Lupkynis 2024, jednocześnie pomijając fakt uznania cyklofosfamidu oraz takrolimusu jako prawidłowych komparatorów dla woklosporyny we wskazaniu tożsamym z ocenianym w ramach wyżej wymienionej AWA, tj. aktywna nefropatia toczniowa klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- Wiek ≥ 18 lat; - Nefropatia toczniowa klasy III lub IV (w tym mieszane klasy III/IV i IV/V) potwierdzona biopsją; - Wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) $\geq 1,0$ g/g; - Obecność przeciwciał ANA $\geq 1:80$ lub dodatnie anty-dsDNA; pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę oraz co najmniej jednego leku spośród rekomendowanych do leczenia TZN zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR/KDIGO przez okres co najmniej 3–6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych lub sytuacji wskazującej na wysoką aktywność choroby w ocenie lekarza prowadzącego, oraz jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane lub nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania.	- Wiek < 18 lat; - Obecność przeciwwskazań do stosowania określonych substancji czynnych, zgodnie z aktualną ChPL	–
Interwencja	Obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, dawkowany zgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN.	Obinutuzumab w monoterapii lub dawkowany niezgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN.	Analitycy Agencji w ramach pisma ws. wymagań minimalnych zwrócili uwagę, że do przeglądu badań pierwotnych włączono badania, które formalnie nie spełniają przedstawionych kryteriów włączenia i wykluczenia – badania REGENCY i NOBILITY 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. W ramach odpowiedzi wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie: „(...) celem pełnej jasności w kryterium komparatora w PICOS należałoby literalnie zapisać: w przypadku nieodnalezienia prób klinicznych
Komparatory	Woklosporyna w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, dawkowana zgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN.	Woklosporyna w monoterapii lub dawkowana niezgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			<i>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."</i>
Punkty końcowe	- Odpowiedź nerkowa (CRR, ORR) - Zdarzenia nerkowe, w tym niewydolność nerek (dializoterapia, przeszczepienie) - Czynność nerek (eGFR, białkomocz, kreatynina) - Leczenie towarzyszące/ratunkowe, w tym glikokortykosteroidy - Wskaźniki kliniczne i laboratoryjne aktywności toczenia rumieniowatego układu - Śmiertelność - Jakość życia - Bezpieczeństwo	- Ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki - Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa).	–
Typ badań	- Badania oceniające obinutuzumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo - Badania umożliwiające porównanie z woklosporyną: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną publikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- Badania wczesnej I fazy - Badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - Opisy przypadków, serie przypadków - Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	–
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	–	–

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją (REGENCY i NOBILITY), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu do placebo w skojarzeniu z terapią standardową, wśród dorosłych pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV bez lub z współistniejącą klasą V. Leczenie standardowe stanowił mykofenolan mofetylu (w badaniu NOBILITY MMF lub kwas mykofenolowy) oraz kortykosteroidy.

Ponadto ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem, tj., woklosporyną w skojarzeniu z terapią standardową, wnioskodawca włączył 3 pierwotne badania z randomizacją (AURORA 1, AURORA 2 i AURA-LV), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania woklosporyny w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu do placebo w skojarzeniu z terapią standardową, wśród dorosłych pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV bez lub z współistniejącą klasą V, służące do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
REGENCY (NCT04221477) <i>Furie 2025</i> (publikacja główna), <i>Rovin 2025</i> , <i>Rovin 2025a</i> , <i>Rovin 2025b</i> , <i>Rovin 2025c</i> , <i>Rovin 2025d</i> , <i>Rovin 2025e</i> , <i>Furie 2025a</i> , <i>Jones 2025</i> (doniesienia konferencyjne) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Hoffman-La Roche	• randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie III fazy; • wieloośrodkowe (73 ośrodki w 15 krajach, w tym w Polsce); • hipoteza: <i>superiority</i>; • stratyfikacja: region geograficzny (Stany Zjednoczone lub Kanada, Ameryka Łacińska lub Karaiby lub inne) i rasy (czarna lub inna) • spośród 271 pacjentów poddanych randomizacji: ○ populacja ITT (ang. <i>Intention-to-Treat</i>): 271 pacjentów (w tym 135 w ramieniu OBI+SoC; 136 w ramieniu PBO+SoC); ○ populacja włączona do analizy bezpieczeństwa 268 pacjentów (w tym: 136 w ramieniu OBI+SoC; 132 w ramieniu PBO+SoC) • okres obserwacji: ○ okres leczenia 52 tyg.; ○ okres obserwacji (<i>follow-up</i>): 76 tyg.; ○ całkowity zaplanowany czas trwania badania	Grupa interwencji: Obinutuzumab dożylnie w dawce 1000 mg + standardowa terapia: • grupa 1: w dniu 1, tygodniach 2, 24, 26, 52 • grupa 2: w dniu 1, tygodniach 2, 24, 26, 50 i 52, następnie pacjenci otrzymywali kolejne dawki w tygodniu 80 i później co 6 miesięcy. Wprowadzenie 2 schematów dawkowania miało charakter eksploracyjny. Grupa komparatora: Placebo identyczne w wyglądzie i dawkowaniu jak OBI + SoC SoC: Mykofenolan mofetylu (MMF): rozpoczęcie leczenia w dniu 1 (jeśli nie przyjmowany wcześniej); dawka docelowa: 2,0–2,5 g/dobę, uzyskana do 4. tygodnia. Utrzymanie dawki do momentu oceny pierwotnego punktu końcowego. W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie MMF zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 g/dobę, a następnie zwiększana o 500 mg/tydzień. Dawkę docelową MMF należy utrzymywać do 80. tygodnia. Dozwolone będą modyfikacje	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> • wiek 18–75 lat; • rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie. U pacjentów może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV; • rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (TRU) zgodnie z kryteriami klasyfikacji EU-LAR/ACR z 2019 r., które są spełnione przez obecność TZN klasy III lub IV (powyżej) oraz obecne aktualnie lub w przeszłości dodatnie przeciwciała przeciwdławowe (ANA); • dodatni wynik ANA – miano ANA >1:80 na komórkach HEp-2 lub równoważny dodatni wynik testu ANA co najmniej raz; • UPCR >1 w 24-godzinnej zbiórce moczu podczas badania przesiewowego • otrzymanie ≥1 dawki dożylnego metyloprednizolonu pulsacyjnie (≥250 mg) lub równoważnika w leczeniu bieżącego epizodu aktywnego TZN w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie; • dopuszcza się maksymalną łączną dawkę 3 g metyloprednizolonu dożylnego (lub równoważnika) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie • dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie antykoncepcji oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych; • dla mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcji oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia, zgodnie z poniższą definicją. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • ciężkie zaburzenia czynności nerek, zdefiniowane jako eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki; • stwardnienie w >50% kłębuszków nerkowych w ocenie biopsji nerki;	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Uzyskanie CRR w 76. tyg. CRR definiuje się jako osiągnięcie wszystkich poniższych parametrów: ○ stosunek białka do kreatyny w moczu (UPCR) <0,5 g/g; ○ stężenie kreatyny w surowicy ≤GGN (wg centralnego laboratorium); ○ stężenie kreatyny w surowicy: brak wzrostu o >25% względem wartości wyjściowej; ○ szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥85% wartości wyjściowej, obliczony za pomocą równania CKD-EPI; ○ brak wystąpienia następujących zdarzeń współistniejących: terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania. <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> • Odpowiedź białkomoczowa w 76 tyg. • Uzyskanie CRR z estymacją eGFR w 76. tyg. • Osiągnięcie CRR po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu w 76. tyg. • Uzyskanie ogólnej odpowiedzi nerkowej (ORR), zdefiniowanej jako osiągnięcie CRR lub częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR), ocenianej w 52. tyg.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	od rozpoczęcia rekrutacji pierwszego pacjenta do zakończenia badania: ok. 132 mies.	dawkowania MMF ze względu na nietolerancję i zdarzenia niepożądane. Dawka nie powinna przekraczać 2,5 g/dobę, chyba że zostanie to uzgodnione z lekarzem monitorującym. Wszyscy pacjenci będą otrzymywać kortykosteroidy dożylnie i doustnie w ramach leczenia TZN, zgodnie z wytycznymi leczenia ACR i EULAR/ERA-EDTA.	- obecność szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek; - otrzymywanie którejkolwiek z następujących wykluczonych terapii: - leczenie anty-CD20, tj. rytuksymab, okrelizumab lub ofatumumab <9 (jeśli 9–12: liczba limfocytów B CD19+ we krwi obwodowej musi wynosić ≥ 25 komórek/μl) miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie, - cyklofosfamid, takrolimus, cyklosporyna lub woklosporyna w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie, - jakiegokolwiek terapia biologiczna (inna niż anty-CD20), m.in. belimumab, ustekinumab, anifrolumab, sekukinumab lub atacicept w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie, - doustne inhibitory JAK: baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib, inhibitory BTK: ibrutynib, fenebrutynib, lub TYK2, lub jakiegokolwiek inny lek będący w fazie badań w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie; - ciężki, aktywny TRU o zajęciu OUN; - nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania terapii badanej, w tym: ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik wlewu OBI; - nietolerancja lub przeciwwskazania do doustnych lub dożylnych kortykosteroidów; - nietolerancja MMF.	- Terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie z badania - Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej do 76. tyg. - Zmiana w skali FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i>) od wartości wyjściowej do 76. tyg.
NOBILITY (NCT02550652) <i>Furie 2022a, Rovin 2024 (publikacje), Furie 2019, Furie 2024, Mejia-Vilet 2025, Rovin 2023, Vital 2025, Amoura 2020, Vital 2024, Jones 2025 (doniesienia konferencyjne), CT 2024</i>	- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy; - wieloośrodkowe (43 ośrodki w 12 krajach); - hipoteza: <i>superiority</i>; - stratyfikacja: rasa (afro-karaibiska/afroamerykanie vs inni) oraz region (USA vs spoza USA); - spośród 126 pacjentów poddanych randomizacji: - populacja mITT (ang. <i>modified ITT</i>): 125 pacjentów (w tym 63 w ramieniu OBI+SoC; 62 w ramieniu PBO+SoC);	<u>Grupa interwencji:</u> Obinutuzumab dożylnie 1000 mg + standardowa terapia w dniach 1, 15, 168 i 182, po premedykacji zaślepioną dawką 80 mg metyloprednizolonu dożylnie w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem. <u>Grupa komparatora:</u> Placebo identyczne w wyglądzie i dawkowaniu jak OBI + SoC SoC: MMF/MPA w dawce początkowej 1500 mg/dobę (lub równoważnej) podawanej doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dawka MMF/MPA będzie zwiększana	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> - wiek 18–75 lat; - rozpoznanie TRU, zgodnie z aktualnymi kryteriami ACR (muszą być spełnione ≥ 4 kryteria, z których jednym musi być dodatni wynik przeciwciał antyjądrowych (ANA)); - rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego. U pacjentów może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV. - białkomocz (stosunek białka do kreatyniny w moczu, UPCR) $>1,0$, na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu - dla kobiet, które nie są po menopauzie lub nie po sterylizacji chirurgicznej: zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie dwóch odpowiednich metod antykoncepcji, w tym co najmniej jednej metody o wskaźniku niepowodzenia $<1\%$ rocznie, przez cały okres leczenia i przez ≥ 18 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku; - dla mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie prezerwatywy i dodatkowej metody antykoncepcji, które łącznie	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Uzyskanie CRR, ocena w 52 tyg. CRR definiuje się jako osiągnięcie wszystkich poniższych kryteriów: - normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy, potwierdzona przez: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$GGN, jeśli wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy $>$GGN, stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 15\%$ powyżej wartości wyjściowej i $\leq$GGN stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$GGN; - nieaktywny osad moczu (potwierdzony przez <10 erytrocytów w polu widzenia dużej mocy i brak wałeczków erytrocytowych)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<u>Źródło finansowania:</u> Hoffman-La Roche	- populacja włączona do analizy bezpieczeństwa 125 pacjentów (w tym: 64 w ramieniu OBI+SoC; 61 w ramieniu PBO+SoC) - okres obserwacji: - okres leczenia 26 tyg.; - okres obserwacji: co najmniej 78 tyg.; - całkowity czas trwania badania: 104 tyg.	do dawki docelowej 2,0–2,5 g/dobę (lub równoważnej). Uczestnicy otrzymują doustnie prednizon w dawce 0,5 mg/kg. Dawka prednizonu będzie stopniowo zmniejszana zgodnie z protokołem od 16. dnia, a do 12. tygodnia zostanie zmniejszona do 7,5 mg/dobę.	dają wskaźnik niepowodzenia <1% rocznie, przez cały okres leczenia i przez ≥12 miesięcy po ostatniej dawce leku, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia w tym samym okresie. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - obecność szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek; - ciężkie upośledzenie czynności nerek; - stwardnienie w ponad 50% kłębuszków w biopsji nerek; - leczenie cyklofosfamidem lub inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; - ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik wlewu OBI; - poważna lub niekontrolowana choroba dowolnego układu narządów niezwiązana z TRU lub TZN, która w opinii badacza wykluczałaby udział pacjenta w badaniu; - znana nietolerancja MMF i MPA.	- wskaźnik białko/kreatynina w moczu (UPCR) <0,5. <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> - Uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w 52. tygodniu (CRR + PRR). - Czas do uzyskania ORR (CRR + PRR) w trakcie 52 tygodni obserwacji. - Uzyskanie PRR (częściowa odpowiedź) w 52. tygodniu. - Uzyskanie CRR w 24. tygodniu. - Uzyskanie CRR w 52 tygodniu.
AURORA 1 (NCT03021499) Rovin 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Aurinia Pharmaceuticals Inc.	- randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy; - wieloośrodkowe (142 ośrodki w 27 krajach, w tym w Polsce); - hipoteza: <i>superiority</i>; - stratyfikacja: klasa ciężkości nefropatii (V vs inne), stosowanie MMF w momencie włączenia do badania (tak vs nie), region geograficzny (Ameryka Północna vs Łacińska vs Europa vs Afryka Południowa vs Azja i Pacyfik); - spośród 356 pacjentów poddanych randomizacji: - populacja ITT: 356 pacjentów (w tym 179 w ramieniu WOK+SoC; 178 w ramieniu PBO+SoC); - populacja włączona do analizy	<u>Grupa interwencji:</u> Woklosporyna 23,7 mg doustnie 2 × dziennie + standardowe leczenie TZN (SoC) <u>Grupa komparatora:</u> Placebo dopasowane wyglądem, smakiem i zapachem do woklosporyny + SoC. SoC: MMF w dawce 2 g/dobę (z możliwością zwiększenia do 3 g/dobę u niektórych pacjentów, za zgodą nadzorującego lekarza); pacjenci nie stosujący wcześniej MMF rozpoczynali jego przyjmowanie od dawki 1 g/d w pierwszym tygodniu, a następnie zwiększali do 2 g/d począwszy od dnia 8. Steroidy, w schemacie szybkiej redukcji dawki: w dniach 1 i 2 dożylnie metyloprednizolon 1 raz dziennie w dawce 0,5 g/d	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> - kobiety lub mężczyźni w wieku od 18 lat do 75 lat; - wcześniejsze rozpoznanie TRU zgodnie z kryteriami ACR 1997; - dowody aktywnego zapalenia nerek, zdefiniowane następująco: - biopsja nerki wykonana w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym wskazująca na TZN klasy III, IV-S, IV-G (samodzielnie lub w połączeniu z klasą V) lub LN klasy V z podwojeniem lub większym wzrostem ≥1,5 mg/mg UPCR w ciągu ostatnich 6 mies. dla klasy III/IV lub do ≥2 mg/mg dla klasy V podczas badania przesiewowego lub - biopsja nerki wykonana w ciągu 6 mies. przed badaniem przesiewowym, wskazująca na obecność TZN klasy III, IV-S lub IV-G (samodzielnie lub w skojarzeniu z węzłem chłonnym klasy V) z UPCR ≥1,5 mg/mg w badaniu przesiewowym lub - biopsja nerki wykonana w ciągu 6 mies. przed badaniem przesiewowym, wskazująca na obecność TZN klasy V i UPCR ≥2 mg/mg w badaniu przesiewowym. - konieczność stosowania kortykosteroidów w dużych dawkach i leczenia immunosupresyjnego. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≤45 ml/minutę; - przebyty przeszczep nerki lub planowany przeszczep w okresie leczenia w ramach badania;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - CRR – odpowiedź nerkowa w 52. tyg., spełniająca następujące kryteria: - UPCR ≤0,5 mg/mg; - eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonego spadku eGFR >20% w stosunku do wartości wyjściowej; - nieotrzymanie leków ratunkowych na TZN; - nieotrzymanie więcej niż 10 mg/d ekwiwalentu prednizonu przez ≥3 kolejne dni lub łącznie przez ≥7 dni w tyg. od 44. do 52. <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> - Uzyskanie zmniejszenia UPCR do ≤0,5 mg/mg - Czas do osiągnięcia UPCR ≤0,5 mg/mg - Odpowiedź nerkowa w 24. tyg. - Częściowa odpowiedź nerkowa w 24. i 52. tyg. - Czas trwania odpowiedzi nerkowej

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	bezpieczeństwa: 356 pacjentów (w tym: 178 w ramieniu WOK+SoC; 178 w ramieniu PBO+SoC) okres obserwacji: 52 tyg.	u pacjentów >45 kg lub 0,25 g/d u pacjentów <45 kg, - od dnia 3 prednizon 20–25 mg/dobę, następnie szybkie zmniejszanie dawki do 2,5 mg/d w tyg. 16, a później dalsze zmniejszanie zgodnie z protokołem i decyzją badacza. - Dodatkowo pacjenci mogli otrzymywać ACEI lub ARB w stałej dawce, jeśli stosowali je w stałej dawce ≥4 tygodnie przed randomizacją.	- obecnie wymagający dializy nerek (hemodializy lub dializy otrzewnowej) lub spodziewający się potrzeby dializy; - nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania MMF, MPA, cyklosporyny, kortykosteroidów lub któregośkolwiek ze składników tych produktów leczniczych; - niewydolność szpiku kostnego niezwiązana z aktywną postacią TRU.	- Zmiana wartości kwestionariusza SELENA -SLEDAI. - Jakość życia. - Bezpieczeństwo.
AURORA 2 (NCT03597464) <i>Saxena 2024</i> <u>Źródło finansowania:</u> Aurinia Pharmaceuticals Inc.	- randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy; - wieloośrodkowe (100 ośrodków w 24 krajach); - hipoteza: <i>superiority</i>; - faza przedłużona badania AURORA 1; 216 pacjentów: 116 w ramieniu WOK+SoC; 100 w ramieniu PBO+SoC; - okres obserwacji: 24 mies.	<u>Grupa interwencji:</u> WOK + SoC w takiej samej dawce jak pod koniec badania AURORA 1. <u>Grupa komparatora:</u> PBO + SoC w takiej samej dawce jak pod koniec badania AURORA 1.	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> - pacjenci, którzy ukończyli 52 tygodnie leczenia w badaniu AURORA 1; - wszyscy pacjenci włączeni do badania AURORA 1 kwalifikowali się do udziału w badaniu AURORA 2. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - tożsame z kryteriami wyłączenia z badania AURORA 2.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia pacjentów, którzy ukończyli 1 rok leczenia w badaniu AURORA 1. <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> - Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR). - Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR). - Zaostrzenie objawów nerkowych. - Zmiana wartości kwestionariusza SELENA-SLEDAI – wskaźnik aktywności choroby układowej - Zaostrzenie nerkowe (ang. <i>renal flare</i>). - Zaostrzenie pozanerkowe (ang. <i>non-renal flare</i>).
AURA-LV (NCT02141672) <i>Rovin 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> Aurinia Pharmaceuticals Inc.	- randomizowane, podwójnie zaślepione badanie II fazy; - wieloośrodkowe (79 ośrodków w 20 krajach, w tym w Polsce); - hipoteza: <i>superiority</i>;	<u>Grupa interwencji:</u> Woklosporyna + standardowe leczenie: - niska dawka: 23,7 mg 2xdziennie; - wysoka dawka: 39,5 mg 2xdziennie.	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> - mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 75 lat; - rozpoznanie TRU zgodnie z kryteriami ACR; - biopsja nerki wykonana w ciągu 6 mies. przed wizytą 1 z histologicznym rozpoznaniem TZN klasy III, IV-S lub IV-G, (A) lub (A/C); lub klasy V, samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV. - pacjenci z klasą III i IV TZN: UPCR ≥1,5 mg/mg w 2 kolejnych pomiarach, pacjenci z klasą V TZN: UPCR ≥2 mg/mg.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję nerkową (ang. <i>complete renal remission</i>, CRR) po 24 tyg.: - UPCR ≤0,5 mg/mg w 2 kolejnych porannych próbkach, - eGFR >60 ml/min/1,73 m² lub brak spadku ≥20% względem

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- stratyfikacja: klasa ciężkości nefropatii (V vs inne), stosowanie MMF w momencie włączenia do badania (tak vs nie); - populacja ITT i bezpieczeństwa: 177 pacjentów (w tym 89 w ramieniu WOK+SoC; 88 w ramieniu PBO+SoC); - okres obserwacji: 48 tyg.	<u>Grupa komparatora:</u> Placebo podawane dwa razy dziennie + SoC. SoC: mykofenolan mofetylu (MMF): początkowa dawka 1 g/d, po 1 tygodniu zwiększenie dawki, docelowo 2 g/d ($\pm 0,5$ g), prednizon/prednizolon: szybka redukcja dawki od początkowych 20–25 mg/d do ≤ 5 mg/d w 16. tyg. Od 16. tyg. do końca badania obowiązywało utrzymanie dawki ≤ 5 mg/d. Dozwolone leczenie towarzyszące: hydroksychlorochina, chlorochina, ACEI, ARB, leki przeciwnadciśnieniowe i inne standardowe terapie objawowe, wapń, witamina D, bisfosfoniary.	- aktywne zapalenie nerek w badaniu przesiewowym, zdefiniowane jako: kasa III, IV-S lub IV-G: potwierdzony białkomocz ≥ 1500 mg/24 godz., na podstawie UPCR $\geq 1,5$ mg/mg w pierwszej porannej próbce moczu (2 próbki); - klasa V (samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV): potwierdzony białkomocz ≥ 2000 mg/24 godziny, na podstawie UPCR ≥ 2 mg/mg w pierwszej porannej próbce moczu (2 próbki). <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² w trakcie skriningu; - konieczność dializy nerek (hemodializy lub dializy otrzewnowej), aktualnie lub spodziewana w okresie badania; - przeszczep nerki w przeszłości lub planowany w okresie badania; - brak konieczności długotrwałego leczenia immunosupresyjnego (oprócz kortykosteroidów).	wartości wyjściowej (w 2 kolejnych pomiarach), - brak konieczności leczenia ratunkowego, - brak zwiększenia dawki prednizonu >10 mg/d przez >3 kolejne dni lub >7 dni łącznie między 16. a 26. tyg. <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> - CRR po 48 tyg. – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. - Czas do uzyskania CRR. - Czas do remisji częściowej (ang. <i>partial renal remission</i>, PRR). - Aktywność choroby pozanerkowej wg kwestionariusza SELENA-SLEDAI w 24 i 48 tyg. - Bezpieczeństwo.

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme Inhibitors*); ARB – blokery receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*); BTK – kinazy tyrozynowej Brutona; CDK-EPI – ang. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; GGN – górna granica normy; JAK – inhibitory kinazy Janusowej; MMF – mykofenolan mofetylu; MPA – kwas mykofenolowy (ang. *mycophenolic acid*); OBI – obinutuzumab; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; SoC – terapia standardowa (ang. *standard of care*); TRU – toczeń rumieniowaty układowy; TYK2 – inhibitory kinazy tyrozynowej 2.

Szczegółowy opis badań wskazanych w powyższej tabeli znajduje się w rozdziale 14.11. AKL wnioskodawcy.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca włączył również 10 przeglądów systematycznych (Chen 2023, Khan 2026, Izcovich 2025, Jiang 2023, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Tian 2024, Zhao 2024 i Sammaritano 2025). Charakterystyka, wyniki i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych opisane zostały odpowiednio w rozdziale 3. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania:

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library. Korzystano także m.in. z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Zakres jest zgodny z wytycznymi Agencji. W strategii wyszukiwania zastosowano odpowiednią kombinację słów kluczowych i deskryptorów. Połączenia logiczne były prawidłowe.

Ocena jakości badań:

W przypadku badań RCT wnioskodawca zastosował narzędzie Cochrane Risk of Bias 2.0 oraz skale Jadad. Wszystkie badania włączone do oceny (REGENCY, NOBILITY, AURORA-1, AURORA-2, AURA-LV) uzyskały 5/5 punktów w skali Jadad. Szczegóły dotyczące oceny badań z randomizacją uwzględnionych w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB2

Badanie	Punkt końcowy	Oceniana domena					
		Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Brakujące dane o wynikach	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Ogólne ryzyko błędu
		Ryzyko oceniono jako					
REGENCY	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
NOBILITY	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AURORA-1	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AURA-LV	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 67.

Opracowania wtórne zostały ocenione według skali AMSTAR 2.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do ocen jakości badań wykonanych przez wnioskodawcę.

Szczegóły dotyczące oceny jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w Rozdziale 14.3, 14.5 oraz 14.11 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego obinutuzumab stosowany w leczeniu pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu i glikokortykosteroidami (SOC, Standard of Care), z właściwym komparatorem – woklosporyną (+SOC). Zidentyfikowano natomiast dwa badania z randomizacją oceniające leczenie obinutuzumabem w poszukiwanym wskazaniu (REGENCY i NOBILITY) oraz dwie próby z randomizacją, w których ocenie poddano woklosporynę + leczenie standardowe (AURORA-1 z fazą przedłużoną AURORA-2 oraz AURA-LV). Jako że we wszystkich wymienionych badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo + standardowe leczenie nefropatii toczniowej, wykonano porównanie pośrednie OBI+SOC vs VCS+SOC metodą Buchera, przez wspólny komparator (placebo). Porównanie to obciążone jest pewnymi ograniczeniami:
 - Spośród badań oceniających leczenie obinutuzumabem + SOC, tylko w próbie REGENCY schemat leczenia obinutuzumabem (albo placebo) był w pełni zgodny z aktualnie obowiązującą

Charakterystyką Produktu Leczniczego: wlewy dożylnie OBI (1000 mg), podawano w momencie rozpoczęcia badania, następnie po 2, 24, 26 i 52 tygodniach (z lub bez dodatkowej dawki w 50 tygodniu), a później co 6 miesięcy. W próbie NOBILITY początkowy etap leczenia obinutuzumabem odbywał się w identyczny sposób, jednak podanie ostatniej dawki leku zaplanowano na 26 tydzień badania, po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów. Wykonanie analiz zostało zaplanowane na 52 i 104 tydzień badania. Analizę z 52 tygodnia można przyjąć jako ocenę efektów leczenia obinutuzumabem, prowadzoną po podaniu dawek w 24 i 26 tygodniu (ocena po <6 miesiącach), jednak, analiza wykonana po 104 tygodniach trwania badania nie dostarcza wyników istotnych dla niniejszej analizy klinicznej, ponieważ dotyczy pacjentów pozostających już od 1,5 roku bez leczenia, podczas gdy w przypadku wnioskowanej interwencji taka sytuacja nie będzie miała miejsca (powinna nastąpić kontynuacja leczenia, w postaci wlewów powtarzanych w 6-miesięcznych odstępach).

- Poszczególne badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się okresami obserwacji, które uwzględniono w przeprowadzonych przez autorów analizach (REGENCY: 76 tyg., NOBILITY: 52 tyg., AURORA-1: 52 tyg., AURORA-2: do 3 lat, AURA-LV: 48 tyg.), jednak w większości przypadków możliwe było zestawienie wyników OBI+SOC vs VCS+SOC, dla zgodnych albo przynajmniej zbliżonych okresów obserwacji.
- Pomimo wysokiej zgodności kryteriów włączenia pacjentów do poszczególnych badań, występowały pewne różnice, dotyczące m.in. dopuszczalnych klas nefropatii toczniowej i wymagań odnośnie biopsji potwierdzającej ich występowanie. Do badań REGENCY i NOBILITY dopuszczano wyłącznie pacjentów z nefropatią klasy III lub IV, z lub bez współwystępowania klasy V, stwierdzonej w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem lub w trakcie skринingu. Natomiast, do udziału w badaniach AURORA-1 i AU-RA-LV dopuszczano chorych z nefropatią toczniową klasy III, IV albo V. Podczas rekrutacji pacjentów do badania AURA-LV, wymagano, aby biopsja nerki, na podstawie której postawione zostało rozpoznanie aktywnego TZN została wykonana w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem. Natomiast w przypadku próby AURORA-1 do badania dopuszczano chorych z diagnostyczną biopsją nerki wykonaną w dowolnym momencie w ciągu 2 lat przed skринingiem, pod warunkiem spełnienia dodatkowych wymagań. Odsetek pacjentów włączonych do prób AURORA-1 i AURA-LV, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badań oceniających OBI+SOC, tj. chorzy z nefropatią klasy V (wyłącznie) stanowili stosunkowo niewielki odsetek badanej populacji (około 14%), w związku z czym wyniki uzyskane w tej grupie chorych powinny dobrze odpowiadać wynikom dla populacji docelowej.
- Pomimo tożsamyh celów terapii określonych w poszczególnych badaniach, definicje ocenianych punktów końcowych, w tym pierwszorzędowych punktów końcowych, nie były jednakowe. We wszystkich analizowanych badaniach, pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR). W protokole badania REGENCY, CRR zdefiniowano jako zmniejszenie białkomoczu do poziomu UPCR <0,5 g/g i utrzymanie eGFR na poziomie wynoszącym ≥85% wartości wyjściowej, przy braku występowania zdarzeń przerywających, takich jak konieczność zastosowania terapii ratunkowej, niepowodzenie leczenia, zgon albo przedwczesne wycofanie z badania. Natomiast, w badaniu NOBILITY autorzy przyjęli następującą definicję CRR: UPCR <0,5 mg/mg, prawidłowa czynność nerek: SCr ≤GGN, bez pogorszenia o >15% względem wartości wyjściowej oraz nieaktywny osad moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia, bez wałeczków czerwono krwinkowych). Pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe w trakcie badania oraz chorych, którzy wycofali się przedwcześnie traktowano jako osoby bez odpowiedzi. Natomiast, w badaniach dla woklosporyny (AURORA-1&2, AURA-LV) CRR definiowano następująco: UPCR ≤0,5 mg/mg, eGFR ≥60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego spadku o >20% względem wartości wyjściowej, przy braku leczenia ratunkowego oraz przy braku stosowania prednizonu w dawce ≥10 mg (lub równoważnik) przez co najmniej 3 kolejne dni albo łączni e przez 7 dni, w określonym czasie przed oceną (8 tygodni). Należy zauważyć, że nie istnieje pojedyncza powszechnie akceptowana definicja CRR, w związku z czym należało się spodziewać pewnych rozbieżności w definicjach, przyjętych w poszczególnych badaniach klinicznych. Pomimo tych różnic, należy zauważyć, że zgodnie z wytycznymi KDIGO, każdorazowo do stwierdzenia CRR konieczne było spełnienie następujących warunków: zmniejszenie białkomoczu oraz stabilizacja albo poprawa czynności nerek, w związku z czym w każdym przypadku zastosowaną definicję CRR należy uznać za prawidłową. Co więcej, w dostępnych źródłach odnaleziono wyniki dodatkowych analiz CRR (analizy predefiniowane i eksploracyjne), wykorzystujących alternatywne zestawy kryteriów oceny odpowiedzi. Niejednokrotnie, wprowadzone modyfikacje skutkowały zmniejszeniem albo zniesieniem różnic pomiędzy porównywanymi definicjami. Dzięki temu, możliwe były wykonanie wariantów analizy CRR – zauważono, że niezależnie od definicji CRR uwzględnionych w analizie oraz od przyjętego

okresu obserwacji, obserwowano spójne wyniki, wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obinutuzumabem i woklosporyną w zakresie CRR.

- Pewne rozbieżności dotyczyły również definicji innych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim, takich jak częściowa odpowiedź nerkowa (PRR) czy zmniejszenie białkomoczu, co ogranicza wiarygodność wykonanych porównań.
- Ze względu na ograniczenia w dostępności danych w poszczególnych badaniach, dla części punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, wykonanie porównań pośrednich nie było możliwe.
- Nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano leczenie obinutuzumabem w poszukiwanej populacji pacjentów z aktywnym TZN, otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu.

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Badanie REGENCY:

- Jako że badanie było prowadzone częściowo w czasie trwania pandemii COVID-19 (rekrutację chorych rozpoczęto 4 miesiące po ogłoszeniu pandemii przez WHO), za zwiększenie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń infekcyjnych oraz nierównowagę grup w tym zakresie, odpowiadały częściowo przypadki COVID-19, szczególnie te występujące w pierwszych miesiącach trwania pandemii (przed wprowadzeniem szczepień i opracowaniem metod leczenia), obserwowane częściej wśród pacjentów leczonych obinutuzumabem. W drugiej połowie badania nie odnotowano ciężkich zdarzeń związanych z COVID-19. Autorzy wykonali ponadto dodatkowe analizy bezpieczeństwa, z wykluczeniem zdarzeń związanych z COVID-19, co pozwoliło na ocenę bezpieczeństwa obinutuzumabu, lepiej odzwierciedlającą aktualne warunki epidemiologiczne.
- Analizę główną (i zakończenie podstawowego czasu trwania badania) zaplanowano na 76 tydzień badania. Jednak, pacjenci z adekwatną odpowiedzią na leczenie (i spełniający dodatkowe warunki) mogli kontynuować leczenie po 76 tyg. z powtarzaniem wlewów w odstępach 6-miesięcznych (z utrzymaniem zaślepienia) – nie opublikowano dotychczas wyników dotyczących tego etapu badania.

Badanie NOBILITY:

- W badaniu zastosowano skrócony schemat leczenia, nie w pełni zgodny z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro (podanie ostatniej dawki leku zaplanowano na 26 tydzień badania, a po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów, podczas gdy, według wskazań, w tym momencie powinna nastąpić kontynuacja leczenia, z powtarzaniem wlewów obinutuzumabu w odstępach 6-miesięcznych).
- Szczegółowa ocena bezpieczeństwa nie została przeprowadzona w trakcie stosowania obinutuzumabu, a jedynie po obserwacji pacjentów, pozostających już od 1,5 roku bez leczenia.

Badanie AURORA-1&2:

- Jako kryterium wymagane do kwalifikacji pacjentów do badania AURORA-1 zdefiniowano aktywną nefropatię toczniową, stwierdzoną w biopsji nerki wykonanej w ciągu 2 lat przed skринingiem – jest to stosunkowo długi okres obserwacji, w trakcie którego może dojść już do zmian aktywności choroby. Jednak, w przypadku uwzględnienia wyników biopsji wykonanej >6 miesięcy przed skринingiem wymagano dodatkowego potwierdzenia aktywności choroby, tj. co najmniej podwojenia wskaźnika UPCR w ciągu ostatnich 6 miesięcy do wartości $\geq 1,5$ mg/mg (klasy III/IV) albo ≥ 2 mg/mg (klasa V), oraz konsultacji z monitorem medycznym. Co więcej, pomimo iż nie było to wymagane, u prawie 90% pacjentów włączonych do badania AURORA-1 biopsja nerki została wyko-nana w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania.
- Do badania AURORA-2 kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli 52-tygodniowe leczenie w przebiegu próby AURORA-1 i spełnili dodatkowe wymagania, takie jak wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i zasadność dalszej terapii immunosupresyjnej według badacza. Zakwalifikowani pacjenci kontynuowali leczenie przypisane na etapie randomizacji do badania AURORA-1 (z utrzymaniem zaślepienia), łącznie do 3 lat terapii. Widoczne jest zatem, że dobór pacjentów do porównywanych grup AURORA-2 nie był w pełni losowy, przez co uzyskane wyniki mogą być mniej wiarygodne. Ostatecznie, do badania AURORA-2 włączono 116 ze 179 osób z grupy interwencji AURORA-1 oraz 100 spośród 178 osób z grupy kontrolnej tego badania. Charakterystyki demograficzne pacjentów włączonych do grup porównywanych w ramach AURORA-2 były dość dobrze zbalansowane, chociaż w badaniu uwzględniono więcej pacjentów leczonych woklosporyną niż chorych otrzymujących placebo, co wynikało z różnic w odsetkach odpowiedzi nerkowej obserwowanych w momencie rozpoczęcia tego etapu badania.

Badanie AURA-LV:

- Rekrutowanych pacjentów poddawano randomizacji do jednej z trzech grup, obejmujących pacjentów leczonych woklosporyną w niskiej dawce (23,7 mg dwa razy dziennie), chorych stosujących woklosporynę w wysokiej dawce (39,5 mg dwa razy dziennie) albo pacjentów otrzymujących placebo dopasowane do aktywnej interwencji. Tylko jedna z ocenianych dawek woklosporyny jest zgodna z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lupkynis 2024) i została uwzględniona w analizie własnej – woklosporyna w dawce 23,7 mg dwa razy dziennie.
- Podczas badania zgon wystąpił u 13 pacjentów (4,9%), przy czym dotyczyło to 10 chorych leczonych woklosporyną w niskiej dawce (23,7 mg dwa razy dziennie), 2 pacjentów otrzymujących woklosporynę w wysokiej dawce (39,5 mg dwa razy dziennie) oraz jednego chorego z grupy placebo. Zwrócono uwagę, że większość zgonów wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od włączenia do badania i dotyczyła pacjentów leczonych w kilku ośrodkach w Bangladeszu, na Sri Lance i Filipinach, z bar-dziej zaawansowaną chorobą wyjściowo. Zauważono, że spośród tych pacjentów więcej osób zostało włączonych do grupy VCS+SOC (w niskiej dawce) niż do grupy kontrolnej. Znaczenie tych obserwacji jest nieustalone.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Jako jedyny komparator dla ocenianej interwencji przyjęto woklosporynę w skojarzeniu z terapią standardową. Alternatywne opcje terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu, które są aktualnie wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej i podlegające finansowaniu w warunkach polskich to również: cyklosporyna oraz takrolimus stosowane w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i belimumab. Zdaniem analityków Agencji przyjęcie woklosporyny w skojarzeniu z terapią standardową jako jedynego komparatora i nieuwzględnienie pozostałych opcji terapeutycznych, możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, znacząco wpływa na wiarygodne wnioskowanie o dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania ocenianej interwencji.
- Ograniczeniem analizy jest fakt, że wyniki porównań między ramionami badania REGENCY (m.in. RR, RB, RD i MD) nie były raportowane bezpośrednio w publikacji źródłowej, lecz w większości stanowiły obliczenia własne wnioskodawcy.
- Porównanie wnioskowanej technologii z przyjętym w analizie komparatorem (WOK+SoC) oparto o przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie metodą Buchera. Badania włączone do porównania pośredniego cechowały się pewną heterogenicznością metodologiczną i kliniczną, w tym m.in.:
 - Różne okresy obserwacji: 48 tyg. w badaniu AURA-LV, 52 tyg. w badaniach AURORA 1 oraz NOBILITY, 76 tyg. w badaniu REGENCY.
 - Populacje były ogólnie podobne pod względem wieku i płci, ale różniły się w zakresie odsetków pacjentów danej rasy, wyjściowej czynności nerek, białkomoczu oraz klasy TZN. Badania woklosporyny obejmowały także pacjentów z klasą V TZN, których nie włączano do badań obinutuzumabu.
 - Pomiędzy badaniami występowały różnice w dawkowaniu MMF oraz tempie redukcji glikokortykosteroidów.
 - Definicje CRR i PRR różniły się między badaniami, a część punktów końcowych, w tym m.in. zmiany eGFR i jakość życia, nie można było porównać ze względu na różnice w metodach pomiaru i raportowaniu danych.
- Na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego wnioskodawca stwierdził równorzędność terapeutyczną obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową względem woklosporyny w skojarzeniu z terapią standardową. W opinii Agencji przeprowadzona analiza nie została przeprowadzona w sposób pozwalający na jednoznaczne stwierdzenie równorzędności terapeutycznej ocenianych interwencji. W analizie nie określono progów równorzędności dla ocenianych punktów końcowych. Przedstawione wyniki obarczone są dużą niepewnością, a wnioskowanie wątpliwe.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania bezpośredniego OBI + SoC vs PLC + SoC – RCT REGENCY

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu do placebo w skojarzeniu z terapią standardową. Prezentację oceny skuteczności w niniejszej AWA ograniczono jedynie do przedstawienia wyników randomizowanego badania

klinicznego III fazy REGENCY (z wyjątkiem częściowej odpowiedzi nerkowej, której wyniki opisano na podstawie wyników badania NOBILITY). Opisano wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych, tj. odpowiedź nerkowa (w tym: CRR, PRR i ORR), parametry laboratoryjne (odpowiedź białkomoczowa – UPCR, zmiany eGFR, zmiany biomarkerów TZN – C3, C4 i przeciwciała anty-dsDNA), jakość życia oraz zgony i zdarzenia związane z nerkami. Pozostałe punkty końcowe oraz wyniki skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym II fazy – NOBILITY zostały opisane w rozdziale 6.4. AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź nerkowa (CRR, PRR, ORR)

Uzyskanie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w 76. tyg. stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania REGENCY. CRR zdefiniowano jako osiągnięcie: stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) $<0,5$ g/g, stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$ GGN, stężenie kreatyniny w surowicy: brak wzrostu o $>25\%$ względem wartości wyjściowej, eGFR $\geq 85\%$ wartości wyjściowej oraz brak wystąpienia zdarzeń współistniejących (terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania).

W ramieniu obinutuzumabu CRR potwierdzono u 46,4% pacjentów, a w ramieniu placebo u 33,1% pacjentów. Częściową odpowiedź nerkową osiągnęło 55,6% grupy leczonej obinutuzumabem i 33,9% grupy leczonej placebo. ORR w ramieniu interwencji wyniósł 59,1%, a w ramieniu kontrolnym 50,7%.

Ponadto w badaniu REGENCY oceniano zmodyfikowaną odpowiedź nerkową: *Primary Efficacy Renal Response* zgodnie z definicją *BLISS-LN* (mPERR wg *BLISS-LN*). mPERR zdefiniowano jako: UPCR $\leq 0,7$ g/g, eGFR $\geq 80\%$ wartości wyjściowej lub ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz brak zdarzeń zakłócających (terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania z badania). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto mPERR to 51,8% w grupie obinutuzumabu oraz 39,7% w grupie placebo.

Istotną statystycznie różnicę wyników na korzyść interwencji w porównaniu do komparatora potwierdzono w przypadku: CRR, PRR oraz mPERR. Nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wynikach związanych z ORR pomiędzy ramionami leczenia w badaniu REGENCY.

Szczegółowe wyniki związane z odpowiedzią nerkową w badaniu REGENCY przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odpowiedź nerkowa w badaniu REGENCY

Odpowiedź nerkowa	OBI + SoC	PBO + SoC	OBI + SoC vs PBO + SoC		
			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Skorygowana różnica odsetków (95%CI) [p.p.]
Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR), n/N (%) (95%CI)	63*/135 (46,4) (38,0; 54,9)	45*/136 (33,1) (25,2; 41,0)	1,41 (1,05; 1,90) p = 0,0244	0,14 (0,02; 0,25) NNT = 8 (4; 50) p = 0,0212	13,4 (2,0; 24,8) p = 0,0232
Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR), n/N (%) (95%CI)	35/63 (55,6)	21/62 (33,9)	1,64 (1,09; 2,48) p = 0,0186	0,22 (0,05; 0,39) NNT = 5 (3; 22) p = 0,0125	b.d.
Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR), n/N (%) (95%CI)	80*/135 (59,1) (20,8; 67,4)	69*/136 (50,7) (42,2; 59,2)	1,17 (0,94; 1,45) p = 0,1603	0,09 (-0,03; 0,20) p = 0,1569	8,4 (-3,4; 20,1) p = 0,1670
Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa (mPERR), n/N (%)	70/135 (51,8)	54/136 (39,7)	1,31 (1,004; 1,699) p = 0,0469	0,12 (0,004; 0,239) NNT = 9 (5; 270) p = 0,0432	12,1 (0,5; 23,8) p = 0,0432

* obliczenia własne wnioskodawcy

p.p. – punkty procentowe; b.d. – brak danych;

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 159, 174, 176 i 178, Furie 2025, Rovin 2025, CT 2024.

W wyniku analizy w podgrupach potwierdzono istotne statystycznie różnice między ramionami w badaniu REGENCY na korzyść interwencji, w wynikach związanych z CRR, w przypadku: podgrupy po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu, pacjentek płci żeńskiej, regionu geograficznego innego niż USA/Kanada/Amerika Łacińska, pacjentów rasy innej niż czarna, chorych na LN klasy IV, chorych na LN ze współistniejącą klasą V, UPCR ≥ 3 g/g, składnikiem C3 $<0,9$ g/l i C4 $<0,1$ g/l na początku badania oraz nowo zdiagnozowanym TZN. W pozostałych podgrupach nie potwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach CRR między grupą interwencji i komparatora.

Wyniki analizy w podgrupach dla punktu końcowego – całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) w badaniu REGENCY obrazuje poniższa tabela.

Tabela 10. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – analiza w podgrupach w badaniu REGENCY

Podgrupa		OBI + SoC	PBO + SoC	OBI + SoC vs PBO + SoC		
		n*/N (%)	n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Skorygowana różnica odsetków (95%CI) [p.p.]
Wszyscy pacjenci		62/135 (46)	45/136 (33)	1,39 (1,03; 1,88) p = 0,0328	0,13 (0,01; 0,24) NNT = 8 (5; 78) p = 0,0292	13,4 (2,0; 24,8)
Podgrupa po skutecznym zmniejszeniu dawki prednizonu		58/135 (42,7)	42/136 (30,9)	1,39 (1,01; 1,91) p = 0,0417	0,12 (0,01; 0,23) NNT = 9 (5; 148) p = 0,0378	11,9 (0,6; 23,2), p = 0,0421
Płeć	Żeńska	54/114 (47)	31/115 (27)	1,76 (1,23; 2,51) p = 0,0020	0,20 (0,08; 0,33) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0011	20,6 (8,4; 32,7)
	Męska	9/21 (43)	14/21 (67)	0,64 (0,36; 1,15) p = 0,1348	-0,24 (-0,53; 0,05) p = 0,1104	-28,2 (-53,3; 2,3)
Region	USA/Kanada	10/20 (50)	8/20 (40)	1,25 (0,63; 2,50) p = 0,5279	0,10 (-0,21; 0,41) p = 0,5229	10,0 (-9,3; 37,2)
	Ameryka Łacińska/Karaiby	30/77 (39)	23/77 (30)	1,30 (0,84; 2,03) p = 0,2386	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2330	9,2 (-5,5; 23,9)
	Inne	23/38 (60)	14/39 (36)	1,69 (1,03; 2,76) p = 0,0373	0,25 (0,03; 0,46) NNT = 5 (3; 34) p = 0,0257	23,7 (2,8; 44,5)
Rasa	Czarna	9/15 (60)	7/17 (41)	1,46 (0,72; 2,94) p = 0,2936	0,19 (-0,15; 0,53) p = 0,2791	17,7 (-15,8; 45,4)
	Inna	54/120 (45)	38/119 (32)	1,41 (1,01; 1,96) p = 0,0407	0,13 (0,01; 0,25) NNT = 8 (4; 119) p = 0,0361	12,8 (0,7; 24,9)
Klasa ciężkości LN	III	28/56 (50)	21/51 (41)	1,21 (0,80; 1,85) p = 0,3646	0,09 (-0,10; 0,28) p = 0,3580	7,1 (-11,5; 25,6)
	IV	35/79 (44)	24/85 (28)	1,57 (1,03; 2,39) p = 0,0353	0,16 (0,02; 0,31) NNT = 7 (4; 66) p = 0,0304	15,2 (0,8; 29,5)
Współistniejąca klasa V	Tak	23/47 (49)	9/38 (24)	2,07 (1,09; 3,92) p = 0,0265	0,25 (0,06; 0,45) NNT = 4 (3; 18) p = 0,0119	25,5 (6,3; 44,7)
	Nie	40/88 (45)	36/98 (37)	1,24 (0,88; 1,75) p = 0,2280	0,09 (-0,05; 0,23) p = 0,2261	8,8 (-5,2; 22,8)
24h UPCR na początku badania	<3	43/82 (52)	34/74 (46)	1,14 (0,83; 1,57) p = 0,4208	0,06 (-0,09; 0,22) p = 0,4169	7,8 (-7,7; 23,3)
	≥3	19/52 (37)	11/62 (18)	2,06 (1,08; 3,92) p = 0,0281	0,19 (0,03; 0,35) NNT = 6 (3; 37) p = 0,0228	17,8 (1,6; 33,9)
Poziom przeciwciał anty-dsDNA na początku badania	≤120 IU/ml	33/78 (42)	24/75 (32)	1,32 (0,87; 2,01) p = 0,1920	0,10 (-0,05; 0,26) p = 0,1844	10,8 (-4,2; 25,8)
	>120 IU/ml	30/57 (52)	21/61 (34)	1,53 (1,00; 2,34) p = 0,0503	0,18 (0,01; 0,36) p = 0,0428	18,3 (1,0; 35,7)
Składnik C3 na początku badania	≥0,9 g/l	22/58 (38)	19/60 (32)	1,20 (0,73; 1,97) p = 0,4761	0,06 (-0,11; 0,23) p = 0,4743	10,2 (-7,3; 26,9)
	<0,9 g/l	41/77 (53)	26/76 (34)	1,56 (1,07; 2,27) p = 0,0209	0,19 (0,04; 0,34) NNT = 6 (3; 28) p = 0,0156	16,4 (1,0; 31,8)
Składnik C4 na początku badania	≥0,1 g/l	42/103 (41)	29/93 (31)	1,31 (0,89; 1,91) p = 0,1679	0,10 (-0,04; 0,23) p = 0,1595	12,0 (-1,4; 25,3)
	<0,1 g/l	20/32	15/42	1,75 (1,08; 2,85)	0,27 (0,05; 0,49)	26,2 (2,4; 46,1)

Podgrupa		OBI + SoC	PBO + SoC	OBI + SoC vs PBO + SoC		
		n*/N (%)	n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Skorygowana różnica odsetków (95%CI) [p.p.]
		(63)	(36)	p = 0,0242	NNT = 4 (3; 22) p = 0,0179	
TZN w wywiadzie	Zdiagnozowane wcześniej	35/81 (43)	29/76 (38)	1,13 (0,77; 1,66) p = 0,5211	0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5189	6,0 (-9,2; 21,3)
	Nowo zdiagnozowane	28/54 (52)	16/60 (27)	1,94 (1,19; 3,18) p = 0,0081	0,25 (0,08; 0,43) NNT = 4 (3; 13) p = 0,0046	23,8 (5,7; 39,8)
Wartość eGFR na początku badania	≥90 ml/min/1,73m²	47/96 (49)	37/96 (39)	1,27 (0,92; 1,76) p = 0,1489	0,10 (-0,04; 0,24) p = 0,1435	10,9 (-3,0; 24,9)
	<90 ml/min/1,73m²	16/39 (41)	8/40 (20)	2,05 (0,99; 4,24) p = 0,0521	0,21 (0,01; 0,41) p = 0,0374	15,1 (-6,6; 35,0)

* obliczenia własne wnioskodawcy

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 165-167, Furie 2025, Rovin 2025.

Parametry laboratoryjne: UPCR, eGFR, C3, C4 i anty-dsDNA

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu REGENY była odpowiedź białkomoczowa w 76. tygodniu, którą zdefiniowano jako stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) <0,8 bez zdarzeń zakłócających. W ramieniu obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową odpowiedź białkomoczowa została potwierdzona u 55,5% pacjentów. Odpowiedź białkomoczową osiągnięto wśród 41,9% leczonych placebo w skojarzeniu z terapią standardową. W przypadku UPCR potwierdzono istotną statystycznie różnicę w wynikach na korzyść interwencji w porównaniu do komparatora (RB = 1,33 (95%CI: 1,03; 1,70), p = 0,0264; NNT = 8).

Szczegóły obrazuje poniższa tabela.

Tabela 11. Uzyskanie odpowiedzi białkomoczowej – badanie REGENY

Punkt końcowy	OBI + SoC	PBO + SoC	OBI + SoC vs PBO + SoC		
			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Skorygowana różnica odsetków (95%CI) [p.p.]
Ocena białkomoczowa					
UPCR <0,8 i brak zdarzeń zakłócających	75*/135 (55,5)	57*/136 (41,9)	1,33 (1,03; 1,70) p = 0,0264	0,14 (0,02; 0,25) NNT = 8 (4; 54) p = 0,0233	13,7 (2,0; 25,4) p = 0,0227

* obliczenia własne wnioskodawcy

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 177, Rovin 2025b.

W grupie leczonej ocenianą interwencją, średnia zmiana w 76. tygodniu od wartości wyjściowej wskazuje na niewielkie zwiększenie eGFR (2,31 ml/min/1,73 m²) oraz niewielkie zmniejszenie (-1,54 ml/min/1,73 m²) w grupie kontrolnej. Różnice w wynikach związanych ze średnią zmianą eGFR nie były istotne statystycznie.

Ponadto oceniono średnie roczne zmniejszenie eGFR pomiędzy 12. a 76. tygodniem obserwacji, które wyniosło -0,71 ml/min/1,73 m²/rok w ramieniu OBI+SoC i -4,39 ml/min/1,73 m²/rok w ramieniu PBO+SoC. W tym porównaniu również nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wynikach między ramionami w badaniu REGENY.

Szczegółowe wyniki związane ze zmianą eGFR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej w 76. tyg. – badanie REGENY

Punkt końcowy	OBI + SoC	PBO + SoC	OBI + SoC vs PBO + SoC	
			MD (95% CI)*	Różnica (95% CI)
eGFR				
Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej (SD) [ml/min/1,73 m ²]	2,31 (31,52*)	-1,54 (31,56*)	3,85 (-3,66; 11,36) p = 0,3150	3,84 (-1,83; 9,51) p = 0,1842

Punkt końcowy	OBI + SoC	PBO + SoC	OBI + SoC vs PBO + SoC	
			MD (95% CI)*	Różnica (95% CI)
Średnie roczne zmniejszenie eGFR 12.–76. tyg. (SD) (95%CI) [ml/min/1,73 m²/rok]	-0,71 (16,96*) (-3,55; 2,14)	-4,39 (17,03*) (-7,24; 1,54)	3,68 (-0,37; 7,73), p = 0,0747	3,68 (-0,35; 7,72) p = 0,073

* obliczenia własne wnioskodawcy

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 181, Rovin 2025b.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, w publikacji Furie 2025 do badania REGENCY nie przedstawiono liczbowych wyników. Podano jednak informacje, że w grupie obinutuzumabu zaobserwowano większe skorygowane średnie zmiany w poziomach przeciwciał C3, C4 i przeciwciał przeciwko dsDNA od wartości początkowej do 76. tygodnia w porównaniu z grupą placebo.

Jakość życia – FACIT-F

W badaniu REGENCY ocenę jakości życia wykonywano przy użyciu skali FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*). Skala ta służy do oceny zmęczenia zgłaszanego przez pacjentów. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak”, a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52, gdzie wyższe wyniki oznaczały lepszy stan pacjenta (mniejsze zmęczenie).

Średnia zmiana wyników w skali FACIT-F w 76. tygodniu od wartości wyjściowej wskazuje na nieznaczną poprawę odczuwanego zmęczenia zarówno wśród leczonych obinutuzumabem (1,8 pkt), jak i placebo (3,1). Różnica w wynikach związanych z jakością życia nie była istotna statystycznie pomiędzy ramionami w badaniu REGENCY.

Tabela 13. Zmiana w skali FACIT-F od wartości wyjściowej w 76. tyg. – badanie REGENCY

Punkt końcowy	OBI+SoC N = 135	PBO+SoC N = 136	OBI + SoC vs PBO + SoC	
			MD (95% CI)*	Różnica średnich (95% CI) [p.p.]
Zmiana w skali FACIT-F od wartości wyjściowej, średnia (SD) [pkt]	1,8 (13,94*)	3,1 (13,99*)	-1,30 (-4,63; 2,03), p = 0,4435	-1,4 (-3,9; 1,2), p = 0,2991

* obliczenia własne wnioskodawcy

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 183, Furie 2025.

Zgony i zdarzenia związane z nerkami

W grupie obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową zgon lub zdarzenie związane z nerkami zaraportowano u 18,9% pacjentów. Zgon lub zdarzenie związane z nerkami wystąpiło u 35,6% pacjentów przejmujących placebo i terapię standardową. Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową było związane z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu lub zdarzenia związanego z nerkami, w porównaniu do placebo w skojarzeniu z leczeniem standardowym (RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,83) p = 0,0041; NNH = 7).

Tabela 14. Liczba zgonów i zdarzeń związanych z nerkami w 76. tyg. – badanie REGENCY

Punkt końcowy	OBI+SoC N=135	PBO+SoC N=136	OBI + SoC vs PBO + SoC		
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Skorygowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
Zgony lub zdarzenia związane z nerkami, n* (%) (95%CI)	26 (18,9) (12,1; 25,6)	48 (35,6) (27,5; 43,8)	0,55 (0,36; 0,83) p = 0,0041	-0,16 (-0,26; -0,06) NNH = 7 (4; 18) p = 0,0026	-16,8 (-27,4; -6,2) p = 0,0026**

* obliczenia własne wnioskodawcy

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 182, Furie 2025, Rovin 2025b.

Wyniki porównania pośredniego OBI + SoC vs WOK + SoC

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem przyjętym przez wnioskodawcę, tj. woklosporyną w skojarzeniu z terapią standardową, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem metody Buchera.

Opisano wyniki porównań dla odpowiedzi nerkowej (CRR i PRR), odpowiedzi białkomoczowej (UPCR), markerów aktywności tocznia rumieniowatego układowego: stężenia składowych dopełniacza C3 i C4 oraz leczenia ratunkowego.

Szczegółowy opis metodyki oraz oceny homogeniczności badań, na których oparto porównania znajduje się w rozdziałach 5.2. i 5.3. AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź nerkowa (CRR, PRR)

Definicję CRR przyjętą w badaniu REGENCY opisano powyżej. W badaniach oceniających woklosporynę (AURORA-1, AURORA-2, AURA-LV) całkowitą odpowiedź nerkową zdefiniowano jako: UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego spadku o $>20\%$ względem wartości wyjściowej, przy braku leczenia ratunkowego oraz braku stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg (lub równoważnik) przez co najmniej 3 kolejne dni albo łącznie przez 7 dni, w określonym czasie przed oceną (8 tygodni). Co za tym idzie występują różnice w definicjach CRR przyjętych w badaniach dla obinutuzumabu i woklosporyny. W związku z tym, wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich w różnych wariantach.

W ramach analizy weryfikacyjnej przedstawiono wariant analizy głównej (zestawienie definicji CRR REGENCY dopasowanej do AURORA z oryginalną definicją CRR z badania AURORA-2 (ocena po 1,5 roku)). Pozostałe porównania przeprowadzone w ramach analiz wrażliwości zostały szczegółowo opisane w rozdziale 6.4.1. AKL wnioskodawcy. Rysunek 1. obrazuje wyniki korzyści względnej (RB) uzyskane we wszystkich wariantach porównania pośredniego dla CRR.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego metodą Buchera uzyskane wyniki związane z CRR nie wskazywały na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią OBI+SoC względem WOK+SoC.

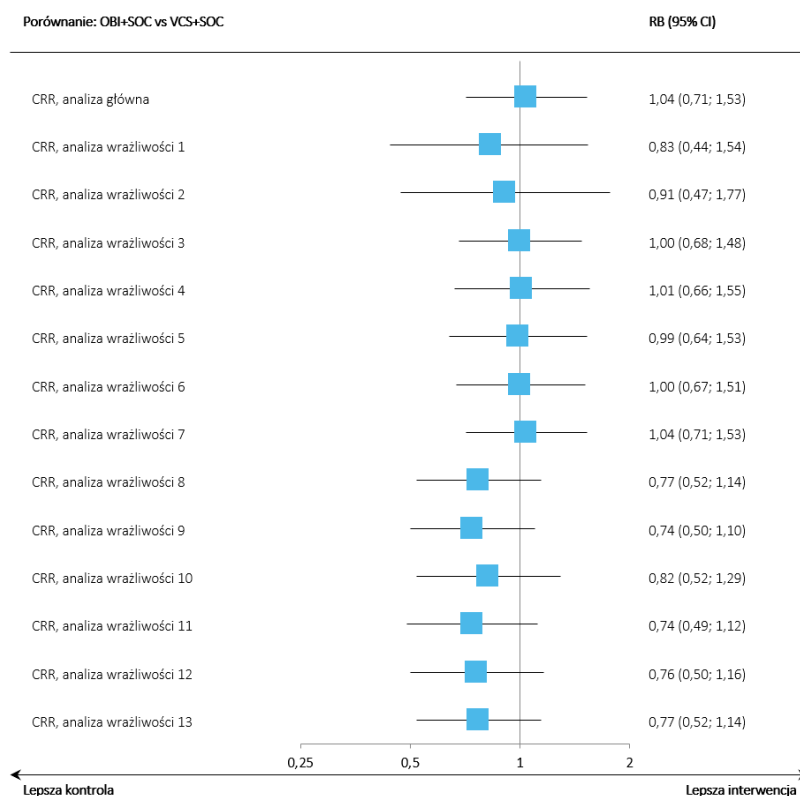
Ze względu na brak danych dotyczących wyników PRR w badaniu REGENCY, wykorzystano wyniki pochodzące z badania NOBILITY. Po przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wynikach związanych z PRR pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Wyniki uzyskane w badaniach oceniających obinutuzumab oraz woklosporynę w porównaniu z placebo oraz wyniki porównania pośredniego obinutuzumabu i woklosporyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odpowiedź nerkowa (CRR, PRR) – porównanie pośrednie OBI+SoC vs WOK+SoC

Porównanie	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja vs komparator	
				RB (95% CI)	RD (95% CI)
CRR					
OBI+SoC vs PBO+SoC	REGENCY	66*/135 (48,7)	46*/136 (33,8)	1,45 (1,08; 1,93) p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0108
WOK+SoC vs PBO+SoC	AURORA-2	74/116 (63,8)	46/100 (46,0)	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0112	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0078
Porównanie pośrednie: OBI+SoC vs WOK+SoC				1,04 (0,71; 1,53)	-0,03 (-0,20; 0,15)
PRR					
OBI+SoC vs PBO+SoC	NOBILITY	35/63 (55,6)	21/62 (33,9)	1,64 (1,09; 2,48) p = 0,0186	0,22 (0,05; 0,39) NNT = 5 (3; 22) p = 0,0125
WOK+SoC vs PBO+SoC	AURORA-1 + AURA-LV	186/268 (69,4)	134/266 (50,6)	1,38 (1,19; 1,59) p < 0,0001	0,19 (0,11; 0,27) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
Porównanie pośrednie: OBI+SoC vs WOK+SoC				1,19 (0,77; 1,84)	0,03 (-0,16; 0,22)

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 110, 118.



Rysunek 1. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – porównanie pośrednie: korzyść względna – analiza główna i analiza wrażliwości OBI+SoC vs WOK+SoC

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 116.

Parametry laboratoryjne: UPCR, eGFR, C3 i C4

W przypadku oceny zmniejszenia białkomoczu również występowały rozbieżności pomiędzy zakresami UPCR, przyjętymi w badaniach oceniających obinutuzumab i woklosporynę. W związku z tym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie dla tego parametru w kilku wariantach. W ramach niniejszej AWA opisano wariant 1 (ocena 1,5-rocza, na podstawie badań REGENCY i AURORA-2). Pozostałe warianty opisano szczegółowo w rozdziale 5.4.3. AKL wnioskodawcy.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach UPCR osiągniętych w wyniku leczenia obinutuzumabem w porównaniu do leczenia woklosporyną.

Tabela 16. Zmniejszenie białkomoczu (UPCR) – porównanie pośrednie OBI+SoC vs WOK+SoC

Porównanie	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja vs komparator	
				RB (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SoC vs PBO+SoC	REGENCY	64*/135 (47,4)	49*/136 (36,0)	1,32 (0,99; 1,75) p = 0,0599	0,11 (0,00; 0,23) p = 0,0559
WOK+SoC vs PBO+SoC	AURORA-2	77*/113 (68)	46*/96 (48)	1,42 (1,11; 1,81) p = 0,0046	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0026
Porównanie pośrednie: OBI+SoC vs WOK+SoC				0,93 (0,64; 1,35)	-0,09 (-0,26; 0,09)

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 119.

Dla pacjentów z aktywnym toczeniem rumieniowatym układowym z zajęciem nerek charakterystyczne jest obniżenie stężeń składowych dopełniacza (C3, C4). W przeprowadzonym porównaniu pośrednim potwierdzono istotną statystycznie różnicę w wynikach związanych z markerami aktywności TRU, pomiędzy obinutuzumabem a woklosporyną (MD = 12,44 mg/dl (95%CI :4,77; 20,11) – składowa C3 dopełniacza; MD = 6,32 mg/dl (95%CI: 2,22; 10,42 – składowa C4 dopełniacza).

Tabela 17. Markery aktywność tocznia rumieniowatego układowego: stężenie składowych dopełniacza C3 i C4 – porównanie pośrednie OBI+SoC vs WOK+SoC

Porównanie	Badanie	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator
				MD (95% CI)
Zmiana stężenia składowej C3 dopełniacza [mg/dl]				
OBI+SoC vs PBO+SoC	Metaanaliza badań NOBILITY i REGENCY	b.d.	b.d.	15,14 (10,07; 20,21) p <0,0001 (model <i>fixed</i> ; p=0,4853, I ² =0,0%)
WOK+SoC vs PBO+SoC	AURORA-1	15,8 (11,1; 20,5)	13,1 (8,2; 18,0)	2,7 (-3,0; 8,5), p=0,352
Porównanie pośrednie: OBI+SoC vs WOK+SoC				12,44 (4,77; 20,11)*
Zmiana stężenia składowej C4 dopełniacza [mg/dl]				
OBI+SoC vs PBO+SoC	Metaanaliza badań NOBILITY i REGENCY	b.d.	b.d.	6,72 (3,01;10,43) p = 0,0004 (model <i>random</i> , p=0,0776; I ² =67,9%)
WOK+SoC vs PBO+SoC	AURORA-1	3,4 (1,9; 4,9)	3,0 (1,4; 4,5)	0,4 (-1,3; 2,2); p=0,629
Porównanie pośrednie: OBI+SoC vs WOK+SoC				6,32 (2,22; 10,42)*

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 124.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy ze względu na dostępność danych i różnice pomiędzy badaniami, dotyczące sposobu oceny zmiany eGRF, niemożliwe było obliczenie efektu dla porównania OBI+SoC vs WOK+SoC.

Zestawienie wyników tego parametru, uzyskanych w badaniach REGENCY, AURORA i AURA-LV zostały opisane w rozdziale 5.4.4. AKL wnioskodawcy.

Leczenie ratunkowe

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie w zakresie punktu końcowego związanego z koniecznością wdrożenia leczenia ratunkowego w kilku wariantach. W ramach niniejszej AWA opisano wariant 1 (analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania REGENCY i AURORA-1+AURA-LV). Pozostałe warianty opisano szczegółowo w rozdziale 5.4.5. AKL wnioskodawcy.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych różnic pomiędzy OBI+SoC i WOK+SoC w odniesieniu do częstości stosowania leczenia ratunkowego.

Tabela 18. Leczenie ratunkowe – porównanie pośrednie OBI+SoC vs WOK+SoC

Porównanie	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja vs komparator	
				RB (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SoC vs PBO+SoC	REGENCY	8/135 (5,9%)	24/136 (17,6%)	0,34 (0,16; 0,72) p = 0,0051	-0,12 (-0,19; -0,04) NNH = 9 (6; 24) p = 0,0023
WOK+SoC vs PBO+SoC	AURORA+AURA-LV	22/268 (8,2%)	33/266 (12,4%)	0,66 (0,40; 1,10) p = 0,1140	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1100
Porównanie pośrednie: OBI+SoC vs WOK+SoC				0,51 (0,20; 1,27)	-0,08 (-0,17; 0,02)

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 122.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego OBI + SoC vs PLC + SoC – RCT REGENCY i NOBILITY

W celu oceny bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu + SoC w porównaniu z placebo + SoC, w zakresie punktów końcowych, w przypadku których było to możliwe, wykonano metaanalizę danych z badania NOBILITY oraz badania REGENCY. Pozostałe wyniki przedstawiono osobno dla każdego z badań, dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Z kolei w celu porównania bezpieczeństwa OBI + SoC z WOK + SoC przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.

Metaanalizę danych z badań NOBILITY oraz REGENCY wykonano dla pięciu kategorii zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs): AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE), ciężkich zakażeń, reakcji związanych z wlewem oraz zgony (Tabela 19).

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Metaanaliza badań REGENCY i NOBILITY.

Porównanie	Badanie	Interwencja	Kontrola	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
AEs ogółem					
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY	126/136 (92,6%)	117/132 (88,6%)	1,05 (0,97; 1,13)	0,04 (-0,03; 0,11)
	NOBILITY	55/63 (87,3%)	52/62 (83,9%)	1,04 (0,90; 1,20)	0,03 (-0,09; 0,16)
	Metaanaliza (<i>fixed</i> p = 0,9594, I ² = 0,0%)			1,04 (0,97; 1,12)	0,04 (-0,02; 0,10)
SAEs					
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY	44/136 (32,4%)	24/132 (18,2%)	1,78 (1,15; 2,75)	0,14 (0,04; 0,24) NNH = 8 (5; 26)
	NOBILITY	9/63 (14,3%)	13/62 (21,0%)	0,68 (0,31; 1,48)	-0,07 (-0,20; 0,07)
	Metaanaliza (<i>random</i> p = 0,0341, I ² = 77,7%)			1,16 (0,46; 2,96)	0,04 (-0,16; 0,25)
Ciężkie zakażenia					
Z uwzględnieniem AEs związanych z COVID-19					
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY	23/136 (16,9%)	10/132 (7,6%)	2,23 (1,11; 4,51)	0,09 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 64)
	NOBILITY	1/63 (1,6%)	8/62 (12,9%)	0,12 (0,02; 0,95)	-0,11 (-0,20; -0,02) NNT = 9 (5; 42)
	Metaanaliza (<i>random</i> p = 0,0066, I ² = 86,4%)			0,61 (0,03; 11,38)	-0,009 (-0,22; 0,20)
Bez AEs związanych z COVID-19					
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY	15/136 (11,0%)	10/132 (7,6%)	1,46 (0,68; 3,12)	0,03 (-0,03; 0,10)
	NOBILITY	1/63 (1,6%)	8/62 (12,9%)	0,12 (0,02; 0,95)	-0,11 (-0,20; -0,02) NNT = 9 (5; 42)
	Metaanaliza (<i>random</i> p = 0,0218, I ² = 81,0%)			0,51 (0,04; 6,05)	-0,04 (-0,18; 0,11)
AEs związane z wlewem					
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY	21/136 (15,4%)	15/132 (11,4%)	1,36 (0,73; 2,52)	0,04 (-0,04; 0,12)
	NOBILITY	10/63 (15,9%)	6/62 (9,7%)	1,64 (0,63; 4,24)	0,06 (-0,05; 0,18)
	Metaanaliza (<i>fixed</i> p = 0,7447, I ² = 0,0%)			1,44 (0,86; 2,41)	0,05 (-0,02; 0,11)
Zgony					
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY	3/136 (2,2%)	1/132 (0,8%)	2,91 (0,31; 27,64)	0,01 (-0,01; 0,04)
	NOBILITY	0/63 (0%)	2/62 (3,2%)	0,20 (0,01; 4,02)	-0,03 (-0,09; 0,02)
	Metaanaliza (<i>fixed</i> p = 0,1585, I ² = 49,7%)			0,98 (0,22; 4,27)	0,00 (-0,03; 0,03)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 190-191.

W żadnej z przeprowadzonych metaanaliz nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między OBI + SoC a PBO + SoC.

W badaniu REGENCY ryzyko wystąpienia SAE oraz ciężkich zakażeń było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych OBI + SoC w porównaniu do chorych przyjmujących terapię PBO + SoC. Z kolei w badaniu NOBILITY ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania OBI + SoC vs PBO + SoC. Wyniki badania REGENCY oraz wyniki badania NOBILITY, które nie zostały uwzględnione w przeprowadzonych metaanalizach przedstawiono w rozdziałach od 6.5.2 do 6.5.4 AKL wnioskodawcy.

Wyniki porównania pośredniego OBI + SoC vs WOK + SoC

W porównaniu pośrednim nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy OBI + SoC vs WOK + SoC w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. W przypadku AEs prowadzących do zakończenia leczenia, w zależności od uwzględnionych w porównaniu pośrednim źródeł danych, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami albo stwierdzono istotne statystycznie wyższe ryzyko występowania tych zdarzeń wśród pacjentów leczonych OBI + SoC w porównaniu do chorych stosujących WOK + SoC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie wnioskodawcy.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja	Kontrola	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
AEs ogółem					
OBI + SoC vs PBO + SoC	Metaanaliza badań NOBILITY i REGENCY (Furie 2019, Furie 2025)	181/199 (90,9%)	169/194 (87,1%)	1,04 (0,97; 1,12)	0,04 (-0,02; 0,10)
WOK + SoC vs PBO + SoC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	244/267 (91,4%)	232/266 (87,2%)	1,05 (0,99; 1,11)	0,04 (-0,01; 0,09)
OBI + SoC vs WOK + SoC	Porównanie pośrednie			1,00 (0,91; 1,09)	0,00 (-0,08; 0,08)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia					
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY (Furie 2025)	10/136 (7,4%)	5/132 (3,8%)	1,94 (0,68; 5,53)	0,04 (-0,02; 0,09)
WOK + SoC vs PBO + SoC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	36/267 (13,5%)	35/266 (13,2%)	1,02 (0,66; 1,58)	0,00 (-0,05; 0,06)
OBI + SoC vs WOK + SoC	Porównanie pośrednie			1,89 (0,61; 5,88)	0,03 (-0,05; 0,11)
OBI + SoC vs PBO + SoC	REGENCY (Furie 2025)	10/136 (7,4%)	5/132 (3,8%)	1,94 (0,68; 5,53)	0,04 (-0,02; 0,09)
WOK + SoC vs PBO + SoC	AURORA-2 (Saxena 2021)	4/116 (3,4%)	9/100 (9,0%)	0,38 (0,12; 1,21)	-0,06 (-0,12; 0,01)
OBI + SoC vs WOK + SoC	Porównanie pośrednie			5,07 (1,07; 23,93)	0,09 (0,01; 0,18) NNH = 12 (6; 100)
SAEs					
OBI + SoC vs PBO + SoC	Metaanaliza badań NOBILITY i REGENCY (Furie 2019, Furie 2025)	53/199 (26,6%)	37/194 (19,1%)	1,16 (0,46; 2,96)	0,04 (-0,16; 0,25)
WOK + SoC vs PBO + SoC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	61/267 (22,8%)	50/266 (18,8%)	1,22 (0,87; 1,70)	0,04 (-0,03; 0,11)
OBI + SoC vs WOK + SoC	Porównanie pośrednie			0,96 (0,35; 2,58)	0,00 (-0,22; 0,22)
Zgony					

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja	Kontrola	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
OBI + SoC vs PBO + SoC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2019, Furie 2025</i>)	3/199 (1,5%)	3/194 (1,5%)	0,98 (0,22; 4,27)	0,00 (-0,03; 0,03)
WOK + SoC vs PBO + SoC	<i>AURORA-1</i> + <i>AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	11/267 (4,1%)	6/266 (2,3%)	1,83 (0,69; 4,87)	0,02 (-0,01; 0,05)
OBI + SoC vs WOK + SoC	Porównanie pośrednie			0,53 (0,09; 3,14)	-0,02 (-0,06; 0,02)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 126-129.

Ponadto, porównano także częstość występowania zakażeń (i zakażeń pasożytniczych) u pacjentów leczonych OBI + SoC i WOK + SoC. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka występowania zakażeń o dowolnym stopniu nasilenia oraz ryzyka występowania ciężkich zakażeń. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi stosującymi OBI + SoC oraz pacjentami leczonymi WOK + SoC w zakresie ryzyka występowania innych ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalen płuc, zakażeń układu moczowego, zapalen żołądka i jelit oraz ostrych uszkodzeń nerek.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Gazyvaro, stosowany w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC), porównano z woklosporyną stosowaną w skojarzeniu z terapią standardową (WOK+SoC). Dodatkowo w odpowiedzi na prośbę analityków Agencji, wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił również porównanie kosztowe z belimumabem stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową (BELI+SoC).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek spełniający kryteria włączania do proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano także horyzont 3-letni.

Model

Model analizy ekonomicznej przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Excel. W modelu porównano koszty terapii OBI+SoC oraz WOK+SoC, a w uzupełnieniu analiz także BELI+SoC. Uwzględniono koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Kalkulacje kosztów terapii przeprowadzono w cyklach o długości 1 tygodnia. Czas leczenia modelowano z wykorzystaniem danych dotyczących przerwania terapii z badań REGENCY oraz AURORA 1 i AURORA 2.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przyjął brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy terapią obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) a terapią woklosporyną w skojarzeniu z terapią standardową (WOK+SoC). Założenie stanowiące podstawę zastosowania analizy minimalizacji kosztów oparto na wynikach porównania pośredniego metodą Buchera. W uzupełnieniu analiz przedstawiono również porównanie kosztów OBI+SoC z BELI+SoC.

W celu oszacowania przebiegu krzywych czasu leczenia dla terapii OBI+SoC i WOK+SoC, w analizie podstawowej wykorzystano odsetki pacjentów przerywających leczenie zgodnie z badaniami klinicznymi REGENCY oraz AURORA 1 i 2. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 4.4 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty naliczono zgodnie z modelowanym czasem pozostawiania pacjentów na leczeniu, z wyjątkiem kosztów zdarzeń niepożądanych, które naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Produkt leczniczy Gazyvaro jest obecnie finansowany w grupie limitowej „1148.0, Obinutuzumab”. W analizie przyjęto utrzymanie istniejącej grupy limitowej oraz finansowanie leku w ramach programu lekowego, bez dopłaty świadczeniobiorcy. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Gazyvaro, który [REDAKTOWANE] Wnioskowane warunki objęcia refundacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Gazyvaro

Kryterium	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka zawierająca 1000 mg obinutuzumabu
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego B.150
Cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa brutto	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1148.0, Obinutuzumab”
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 PLN
Instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

Koszty uwzględnionych w analizie wnioskodawcy leków zostały zaczerpnięte z: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. na 1 lipca 2026 r., raportu refundacyjnego NFZ z dnia 1 września 2026 r. za styczeń-czerwiec 2026 r. oraz postępowań przetargowych dla belimumabu.

Tabela 22. Koszty leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Substancja	Cena jednostkowa	Źródło
woklosporyna	2,3979 PLN/mg, płatnik; 2,4001 PLN/mg, wspólna	MZ 17.06.2026
mykofenolan mofetylu	0,0030 PLN/mg; 0,0037 PLN/mg	MZ 17.06.2026 + NFZ 01.09.2026
prednizon	0,0434 PLN/mg; 0,1356 PLN/mg	MZ 17.06.2026 + NFZ 01.09.2026
belimumab	5,1394 PLN/mg	postępowania przetargowe

Koszt podania obinutuzumabu obejmował podanie dożylnie w warunkach programu lekowego. Dla terapii doustnej woklosporyną uwzględniono rozliczenie świadczeń ambulatoryjnych. Koszty diagnostyki i monitorowania dla OBI+SoC określono zgodnie z zakresem świadczeń programu lekowego, natomiast dla WOK+SoC przyjęto ich rozliczanie w ramach kosztów wizyt ambulatoryjnych.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych obejmowały zdarzenia w stopniu nasilenia co najmniej 3., którym przypisano koszty hospitalizacji rozliczanych w odpowiednich grupach JGP. W modelu przyjęto jednakową częstość oraz jednakowy łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w porównywanych ramionach.

Wszystkie przyjęte założenia kosztowe przedstawiono w rozdziale 5 analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz w aktualizacji analizy ekonomicznej przekazanej w odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań.

Użyteczności

Ze względu na przyjętą technikę analityczną, tj. analizę minimalizacji kosztów, w modelu nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia ani lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Analiza nie zakładała różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w analizie podstawowej zastosowano dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie 5%, naliczanej od drugiego roku analizy. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono wariant bez dyskontowania kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej (CMA)

Koszty	OBI+SoC		WOK+SoC		BELI + SoC	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Perspektywa NFZ						
Koszt leków [PLN]			70 782		84 204	
w tym koszt OBI [PLN]			0		0	
Koszt podania [PLN]	9 138		2 042		6 116	
Koszt całkowity [PLN]			74 038		91 535	
Koszt inkrementalny [PLN]	-			1 954		-15 542
Perspektywa wspólna						
Koszt leków [PLN]			72 275		85 724	
w tym koszt OBI [PLN]			0		0	
Koszt podania [PLN]	9 138		2 042		6 116	
Koszt całkowity [PLN]			75 532		93 055	
Koszt inkrementalny [PLN]	-			1 981		-15 542

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w horyzoncie 2-letnim, koszt terapii OBI+SOC w wariancie z RSS jest niższy od kosztu terapii WOK+SOC ([] PLN) oraz terapii BELI+SOC ([] PLN) niezależnie od przyjętej perspektywy. Natomiast w wariancie bez RSS koszt OBI+SOC jest wyższy od kosztu terapii WOK+SOC (o ok. 2 tys. PLN) oraz niższy od kosztu terapii BELI+SOC (o ok. 16 tys. PLN).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował cenę wnioskowanego leku zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. dla scenariusza, w którym różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnych jest równa zero. Oszacowane ceny są takie same dla wariantu z RSS i bez RSS.

Tabela 24. Wyniki analizy progowej

Porównanie	Cena zbytu netto produktu Gazyvaro [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
OBI+SoC vs WOK+SoC		
OBI+SoC vs BELI+SoC		

Wg wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ze względu na przedstawione w ramach AKL wyniki badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad terapią SoC (MMF+GKS), która jest terapią refundowaną we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie wnioskodawca nie uwzględnia terapii SoC wśród alternatywnych terapii możliwych do zastosowania w populacji docelowej, uzasadniając to następująco „*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*”.

Analitycy Agencji uznają za niespójne twierdzenie wnioskodawcy o braku zachodzenia okoliczności wskazanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przy jednoczesnym nieuwzględnieniu SoC jako terapii alternatywnej dla

ocenianej interwencji (szerzej wątpliwości AOTMiT dotyczące uwzględnionych komparatorów opisano w rozdz. 3.3 niniejszej AWA). Z tego względu, w ramach analizy progowej postanowiono przedstawić również cenę leku Gazyvaro uwzględniającą zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. cenę zbytu netto, przy której koszt zastosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych. Cena ta jest tożsama z przedstawioną powyżej ceną zgodną z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych dla porównania z terapią WOK+SoC i wynosi [REDAKTOWANO] PLN z perspektywy NFZ i [REDAKTOWANO] PLN z perspektywy wspólnej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, która obejmowała 11 alternatywnych scenariuszy testujących: brak dyskontowania, zmianę ceny Gazyvaro o $\pm 5\%$, zmianę ceny punktu świadczeń o $\pm 10\%$, wyłączenie kosztów lekowych, 3-letni horyzont, zmianę ceny produktu Lupkynis o $\pm 10\%$, pełną pacjento-terapię oraz identyczny czas leczenia obu terapii na podstawie badań AURORA.

W wariancie uwzględniającym RSS, w ramach obu perspektyw, największy wpływ na wyniki analizy miało: obniżenie ceny woklosporyny o 10% (które [REDAKTOWANO]), wydłużenie horyzontu analizy do 3 lat ([REDAKTOWANO]) oraz porównanie pełnej pacjento-terapii ([REDAKTOWANO]). We wszystkich analizowanych scenariuszach uwzględniających RSS terapia OBI+SoC pozostawała tańsza od terapii WOK+SoC.

Ponadto w związku z faktem, iż część pacjentów stosujących woklosporynę przyjmowało ją w zmniejszonej dawce (wg danych z badań klinicznych AURA-LV, AURORA-1 i AURORA-2), analitycy Agencji wystąpili z prośbą o przetestowanie w ramach analizy wrażliwości scenariusza, w którym pacjenci stosują zmniejszoną rzeczywistą dawkę dzienną woklosporyny (tj. 39,1 mg/dobę). Wyniki takiego scenariusza wykazały [REDAKTOWANO] względem analizy podstawowej zarówno w ramach perspektywy NFZ jak i wspólnej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Jako komparator wnioskodawca przyjął woklosporynę stosowaną w skojarzeniu z terapią standardową. Ponadto w uzupełnieniu analiz dodatkowo przedstawiono porównanie kosztowe z terapią belimumabem stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową. W opinii analityków Agencji przedstawione porównanie jest niepełne, a szerzej ograniczenie to opisano w poniższym rozdz. 5.3.1.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przyjął brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy terapią obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) a terapią woklosporyną w skojarzeniu z terapią standardową (WOK+SoC). Założenie to oparto na wynikach, przedstawionego w AKL, porównania pośredniego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	–	Ze względu na przyjętą technikę analizy ekonomicznej (CMA) nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	–	
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 10):

- Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego obciążone 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.
- Kalkulacje przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy minimalizacji kosztów uwzględniają wartości kosztowe leczenia pacjentów w oparciu o szacunkowe krzywe czasu leczenia. Krzywe te wyznaczono na podstawie odsetków pacjentów, którzy przerwali leczenie: po 1,5 roku i po 3 latach w przypadku terapii OBI+SoC (na podstawie REGENCY oraz założeń własnych) oraz po 1 roku i po 3 latach w przypadku terapii WOK+SoC (na podstawie AURORA 1 i 2). Dodatkowo założono, że przebieg przybliżonych krzywych TTD pomiędzy rozpatrywanymi punktami będzie miał charakter liniowy. Biorąc pod uwagę zastosowany w analizie 2-letni horyzont czasowy, uzyskane krzywe były stosowane w tym horyzoncie, natomiast cały przebieg krzywych wykorzystano w analizie wrażliwości, gdzie przedstawiono wariant z zastosowaniem 3-letniego horyzontu czasowego.
Zastosowane oszacowanie stanowi ograniczenie analizy, ponieważ opiera się na uproszczonych założeniach. Jednocześnie, ze względu na brak dostępnych realnych krzywych TTD uzyskanych w badaniach klinicznych porównywanych interwencji, przyjęte założenia pozwalają na oszacowanie przybliżonych różnic kosztowych biorąc pod uwagę choćby przybliżone odsetki pacjentów przerywających leczenie, raportowane w badaniach REGENCY i AURORA 1 i 2. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant z zastosowaniem identycznej krzywej TTD dla terapii OBI+SoC i WOK+SoC, wyznaczonej w oparciu o odsetki pacjentów przerywających leczenie po 1 roku i po 3 latach wg AURORA 1 i 2. Dodatkowo, w osobnym wariancie porównywano koszty pacjentoterapii (założenie otrzymywania planowego dawkowania w całym badanym okresie).
- Analiza wrażliwości zarówno w perspektywie płatnika, jak i w perspektywie wspólnej, w wariancie z porównaniem kosztów pacjentoterapii - wzrost inkrementalnych oszczędności o około 49%, a w przypadku przyjęcia identycznej krzywej TTD dla obu terapii (wg wyników AURORA 1 i 2 i założeń własnych), analiza wykazała niewielki wzrost inkrementalnych oszczędności (o <10%), co wskazuje, że zastosowana w analizie podstawowej metodyka stanowi wariant względnie konserwatywny.
- Zastosowana w analizie ekonomicznej metodyka minimalizacji kosztów oparta jest o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej porównanie pośrednie skuteczności leczenia schematami OBI+SoC oraz WOK+SoC u pacjentów z nefropatią toczniową. W porównaniu pośrednim bazowano na wynikach badań klinicznych: REGENCY i NOBILITY (terapia OBI+SoC) oraz AURORA-1 z fazą przedłużoną AURORA-2 oraz AURA-LV (terapia WOK+SoC).

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

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Jako komparator dla terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) wnioskodawca przyjął woklosporynę stosowaną w skojarzeniu z terapią standardową (WOK+SoC). Ponadto w odpowiedzi na prośbę analityków Agencji wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił również porównanie kosztowe z terapią belimumabem stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową (BELI+SoC), lecz nie przedstawiono porównania efektów zdrowotnych tych terapii. W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby dodatkowo przedstawienie w ramach analizy ekonomicznej pełnego porównania wnioskowanej interwencji z terapią SoC (MMF+GKS), która ciągle obecnie jest standardem leczenia w Polsce, a od której, w opinii jednego z ankietowanych ekspertów klinicznych, wnioskowana terapia przejmie udział w scenariuszu nowym.
Natomiast wg wnioskodawcy: „*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.*”
Wątpliwości analityków AOTMiT dotyczące doboru odpowiednich komparatorów dla wnioskowanej terapii zostały szerzej opisane w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
- W analizie ekonomicznej przyjęto założenie o braku różnic w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych pomiędzy terapią OBI+SoC a terapią WOK+SoC. Założenie przyjęto w oparciu o wyniki porównania pośredniego zaprezentowanego w ramach analizy klinicznej, 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. W opinii wnioskodawcy: „*Wyniki wskazujące na wyższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wymagających trwałego zakończenia leczenia w przypadku terapii OBI+SoC względem WOK+SoC mogły wynikać z różnic w rozpatrywanych populacjach pacjentów (brak kwalifikacji do badania AURORA-2 pacjentów wymagających trwałego odstawienia leczenia w pierwszym roku terapii).*” Należy jednak zwrócić uwagę, że założenie to nie ma dużego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej (w przypadku uwzględnienia różnic w zakresie AEs oszczędności inkrementalne są niższe o [redacted]).
- Ponieważ w analizie ekonomicznej wnioskodawcy koszt [redacted]
[redacted]
[redacted] (wyniki obliczeń własnych przedstawiono poniżej w rozdz. 5.3.2).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wyników analizy minimalizacji kosztów [redacted]

Tabela 26. Ceny leków uwzględnione w obliczeniach własnych AOTMiT

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Koszt leku przyjęty w analizie wnioskodawcy	Koszt leku przyjęty w obliczeniach własnych AOTMiT
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przedstawionych poniżej obliczeniach własnych AOTMiT wykorzystano model ekonomiczny wnioskodawcy. Przedstawiono dwa warianty obliczeń:

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Pozostałe parametry modelu pozostawiono bez zmian.

Tabela 27. Obliczenia własne AOTMiT – (wariant z RSS)

Wariant	Koszt OBI+SoC [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]
Perspektywa NFZ			
Scenariusz podstawowy wnioskodawcy			
Obliczenia własne AOTMiT – wariant 1			
Obliczenia własne AOTMiT – wariant 2			
Perspektywa wspólna			
Scenariusz podstawowy wnioskodawcy			
Obliczenia własne AOTMiT – wariant 1			
Obliczenia własne AOTMiT – wariant 2			

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wykazały brak zmiany wnioskowania z analizy wobec scenariusza podstawowego wnioskodawcy, natomiast

Poniżej przedstawiono również obliczenia własne szacunkowej CZN wnioskowanego leku zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. dla scenariusza, w którym różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnych () jest równa zero.

Tabela 28. Obliczenia własne AOTMiT - analiza progowa

Porównanie	Cena zbytu netto produktu Gazyvaro [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 lipca 2027 roku do 30 czerwca 2029 roku).

Struktura modelu

Analiza obejmuje dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

Model został opracowany w programie MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z wnioskiem populację docelową stanowią dorośli pacjenci z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego. Wnioskodawca w modelu zawęża populację docelową do pacjentów kwalifikujących się do leczenia schematem WOK + SoC.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na tocznia rumieniowatego pozyskane od Narodowego Funduszu Zdrowia, a także dane literaturowe i wyniki badania IQVIA 2025.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Pacjenci z rozpoznaniem tocznia rumieniowego (M32, M32.1, M32.8, M32.9)			
Udział pacjentów z nefropatią toczniową (wartość średnia z opinii ekspertów)			
Pacjenci z nefropatią toczniową			
Odsetek pacjentów spełniających kryteria szczegółowe wynikające z kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego REGENCY			
Pacjenci spełniający kryteria szczegółowe			
Odsetek pacjentów włączanych na leczenie WOK + SoC			
Pacjenci, u których byłaby stosowana terapia WOK + SoC			

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy s. 18-22.

Udziały w rynku

W tabeli poniżej przedstawiono prognozowane udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu nowym i istniejącym.

Tabela 30. Udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym

Interwencja	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
OBI + SoC	0%	0%
WOK + SoC	100%	100%
Scenariusz nowy		
Chorzy z nefropatią toczniową klasy III		
OBI + SoC		
WOK + SoC		
Chorzy z nefropatią toczniową klasy IV		
OBI + SoC		
WOK + SoC		

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 28-30.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty porównywanych interwencji,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano koszty oszacowane w ramach analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 21, 23, 31.

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:	15 703 683	44 384 464	15 703 683	44 384 464
koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
SoC w terapii OBI + SoC	0	0	0	0

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	1 328 821	2 352 636	1 328 821	2 352 636
Koszty sumaryczne	17 032 504	46 737 100	17 032 504	46 737 100
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
koszty wnioskowanego leku				
SoC w terapii OBI + SoC			691 673	2 052 986
Koszty pozostałe	3 120 215	6 069 574	3 120 215	6 069 574
Koszty sumaryczne	25 002 257	54 207 702		
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
koszty wnioskowanego leku				
SoC w terapii OBI + SoC			691 673	2 052 986
Koszty pozostałe	1 791 394	3 716 938	1 791 394	3 716 938
Koszty sumaryczne	7 969 753	7 470 602		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy s. 38-44.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na fakt, że wyniki inkrementalne przeprowadzonej analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników analizy z perspektywy NFZ, nie zostały one przedstawione w niniejszej AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 11 BIA Wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu obinutuzumabu ze środków publicznych oraz z uwzględnieniem zasad umowy podziału ryzyka w horyzoncie analizy nastąpi spadek wydatków całkowitych płatnika publicznego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 1. roku nastąpi wzrost wydatków o ok. [] PLN, a w 2. roku spadek wydatków o ok. [] PLN. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. 8 mln PLN w 1. roku oraz około 7,5 mln PLN w 2. roku w stosunku do scenariusza istniejącego.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wartości skrajnych. Uwzględniały one udziały o 10 p.p. niższe (wariant minimalny) oraz wyższe (wariant maksymalny) odsetka pacjentów włączanych na OBI + SoC w subpopulacji LN klasy III oraz klasy IV. Szczegóły dotyczące wydatków inkrementalnych w wariantach minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym oraz maksymalnym

Wariant	Koszty inkrementalne [PLN]			
	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny	6 757 742	6 439 125		
Maksymalny	9 181 764	8 502 079		

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 48-49, 51-52.

Ponadto, wnioskodawca przedstawił wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości. W żadnym ze scenariuszy uwzględniających zasady umowy podziału ryzyka nie zaobserwowano wzrostu wydatków całkowitych płatnika publicznego w całym horyzoncie analizy. Największy wpływ na wyniki analizy z RSS miało:

- uwzględnienie ceny jednostkowej Gazyvaro +/-5% powodujące odpowiednio: [REDACTED] [REDACTED] względem analizy podstawowej.
- przyjęcie jednorocznego horyzontu czasowego powodujące [REDACTED] [REDACTED] względem analizy podstawowej.
- założenie, że wszyscy pacjenci z LN klasy III lub IV stanowią populację spełniającą kryteria szczegółowe terapii OBI + SoC, które związane było ze [REDACTED] [REDACTED] względem analizy podstawowej.
- brak uwzględnienia krzywych TTD, które skutkowałyby [REDACTED] [REDACTED] względem analizy podstawowej.

Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka największe zmiany wyniku inkrementalnego uzyskano w scenariuszu zakładającym brak dalszego wzrostu udziałów woklosporyny oraz w scenariuszu zakładającym, że wszyscy pacjenci z LN klasy III lub IV spełniają kryteria szczegółowe kwalifikacji do leczenia OBI + SoC.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Analitycy nie uznają za zasadne zawężenia populacji docelowej wyłącznie do pacjentów kwalifikujących się do leczenia schematem WOK + SoC. Założenie to opiera się na wyborze komparatorów, który oceniono jako niepełny, a jednocześnie niespójny pomiędzy przedstawionymi analizami. W związku z tym przyjęte ograniczenie populacji nie zostało odpowiednio uzasadnione i może prowadzić do niepełnego odzwierciedlenia populacji docelowej określonej we wniosku. Należy również podkreślić, że Wnioskodawca oparł oszacowania populacji na kryteriach badania REGENCY, które są bardziej szczegółowe i restrykcyjne niż kryteria kwalifikacji do programu lekowego. W szczególności program lekowy nie przewiduje kryteriów dotyczących wartości eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ani wykluczenia pacjentów z krańcową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii lub przeszczepienia. Przyjęte założenie może skutkować niedoszacowaniem liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w programie lekowym. Wnioskodawca, w ramach analizy wrażliwości uwzględnia jednak scenariusz zakładający, że wszyscy pacjenci z nefropatią toczniową klasy III lub IV będą spełniać kryteria szczegółowe. Co istotne, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii oszacował populację dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego na ok. 200-450 chorych rocznie, z czego u ok. 20-30% (40-135 chorych) oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Z kolei Prezes Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego wskazuje, że obecnie liczba dorosłych pacjentów z toczniem rumieniowatym wynosi ok. 18 tys., z czego nefropatia toczniowa dotyczy około 35–45% chorych. Wskazuje także, że odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją, będzie zależał od liczby ośrodków realizujących program lekowy, wysokości kontraktów oraz dostępności zasobów kadrowych, przy czym biorąc pod uwagę, że po kilku latach funkcjonowania programu B.150 leczeniem objęto około 500 chorych z TRU, należy oczekiwać, że w przypadku nefropatii toczniowej, wymagającej dodatkowo potwierdzenia rozpoznania w badaniu histopatologicznym, liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii będzie w najbliższych latach niższa. Ze względu na powyższe, oszacowania dotyczące liczebności populacji cechują się znaczącą niepewnością.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę wykonano w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Należy podkreślić, że wybór komparatora uznano za niepełny (rozdz. 3.3. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Wybór komparatora uznano za niespójny między analizami (rozdz. 3.3. niniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Dane z wniosku zakładają niższą roczną wielkość dostaw aniżeli określona w modelu wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych oraz scenariuszową analizę wrażliwości (11 scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę modelu ekonometrycznego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania leków i uwzględnionych świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. Zweryfikowano również poprawność obliczeniową modelu. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Należy zaznaczyć, że analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia analizy (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 14):

- *Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej AE Gazyvaro 2026, tj. ograniczenie dotyczące modelowania czasu leczenia pacjentów w ramach porównywanych interwencji oraz ograniczenia dotyczące porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematów OBI+SoC vs WOK+SoC (AKL Gazyvaro 2026), na które powoływano się w niniejszej analizie. Powyższe ograniczenia odnoszą się również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu (oszacowania kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólne z modelem ekonomicznym).*
- *Należy również zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej. Poszczególne etapy oszacowania oparto o badanie kwestionariuszowe IQVIA 2025, którego wyniki obarczone są niepewnością. Jednocześnie, powyższe badanie zostało przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych, co stanowi najbardziej wiarygodne dostępne źródło prognozowanych liczebności pacjentów w populacji docelowej w warunkach polskiej praktyki klinicznej.*
- *Kolejnym ograniczeniem w obrębie oszacowania wielkości populacji docelowej są odsetki pacjentów, którzy będą włączani na leczenie terapią OBI+SoC. Powyższą niepewność rozpatrywano jednak w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego analizy, przyjmując udziały odpowiednio niższe/wyższe o 10 punktów procentowych. Dodatkowo, wykorzystywane odsetki oparto o wyniki badania IQVIA 2025, przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, co pozytywnie wpływa na ocenę ich wiarygodności.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji przedstawiono w Tabela 34.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych wykonano oszacowania [redacted] przyjęto analogicznie do obliczeń własnych przedstawionych w AE (rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA).

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej obliczenia własne przeprowadzono w dwóch wariantach:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT

Koszty inkrementalne	Perspektywa NFZ bez RSS		Perspektywa NFZ z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Obliczenia własne AOTMiT – wariant 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Obliczenia własne AOTMiT – wariant 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W przesłanych opiniach, dr hab. n. med. Bogdan Batko oraz dr hab. n. med. Marcin Stajszyk nie zgłosili uwag do treści programu lekowego.

Uwagi Analityków:

Wskazanie określone we wniosku obejmuje dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Populacja pacjentów, na której oparto analizę kliniczną, została określona na podstawie badania klinicznego REGENCY, w którym jednym z kryteriów wyłączenia stanowiły ciężkie zaburzenia czynności nerek, zdefiniowane jako $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki. Populacja docelowa w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet również uwzględnia pacjentów, spełniających kryterium $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz braku konieczności dializoterapii lub przeszczepienia nerki.

W kryteriach kwalifikacji znajdujących się w uzgodnionym programie lekowym B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”, nie przewidziano warunków włączenia do programu związanych z odpowiednią czynnością nerek, ściśle określoną poprzez wartość eGFR oraz brak konieczności dializoterapii czy przeszczepienia nerek. Projekt programu lekowego zawiera jedynie ogólne zapisy, w brzmieniu: „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL” oraz „nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL”. Populacja pacjentów zdefiniowana i oszacowana w ramach analiz spełnia więc bardziej restrykcyjne warunki niż kwalifikująca się do leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego. Co za tym idzie zapisy programu lekowego mogą dopuszczać leczenie szerszej populacji pacjentów poprzez umożliwienie stosowania obinutuzumabu wśród pacjentów w innym stanie klinicznym niż objętych leczeniem w ramach badania klinicznego REGENCY.

Zdaniem analityków Agencji, w przypadku decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej interwencji, tj. obinutuzumabu w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek, należy zatem rozważyć zasadność uwzględnienia w sekcji kryteria kwalifikacji szczegółowych zapisów dotyczących niewystępowania ciężkich zaburzeń czynności nerek wyrażonych poprzez wartość eGFR wynoszącą $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz brakiem konieczności dializoterapii lub przeszczepienia nerki.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/home/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.09.2026 roku przy zastosowaniu słów kluczowych: *Gazyvaro*, *Gazyva*, *obinutuzumab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych: 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2026, HAS 2026 i PBAC 2026), 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2026) oraz 1 rekomendację negatywną (NCPE 2025). Dodatkowo uwzględniono 1 trwającą ocenę (SMC 2026) oraz 1 wykluczenie z oceny ze względu na ocenę NICE (AWMSG 2026).

W pozytywnej rekomendacji NICE 2026 wskazano, że obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, zwiększając szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej oraz opóźniając pogorszenie czynności nerek. Podkreślono również, że efektywność kosztowa terapii mieści się w granicach akceptowalnych dla NHS. HAS w swej opinii podkreślił ciężki charakter nefropatii toczniowej oraz ograniczone możliwości terapeutyczne dostępne dla pacjentów. Zwrócono jednak uwagę na ograniczoną korzyść kliniczną oraz niepewności związane z długoterminową skutecznością i bezpieczeństwem leczenia. Mimo tych ograniczeń uznano, że lek stanowi dodatkową opcję terapeutyczną stosowaną wraz ze standardowym leczeniem. W pozytywnej rekomendacji PBAC wskazano na istotną potrzebę nowych skutecznych terapii umożliwiających poprawę kontroli choroby i ograniczenie ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia nerek. Komitet uznał, że obinutuzumab zapewnia klinicznie istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź nerkową, jednocześnie podkreślając niepewność dotyczącą jego długoterminowego wpływu na przeżycie, konieczność dializoterapii i transplantacji nerek. Z tego względu pozytywna decyzja była związana z koniecznością wdrożenia mechanizmu podziału ryzyka oraz zapewnienia odpowiedniego poziomu efektywności kosztowej terapii.

Warunkowo pozytywna rekomendacja CDA-AMC 2026 opierała się na wynikach badania REGENCY, które wykazały poprawę odsetka całkowitej odpowiedzi nerkowej po dodaniu obinutuzumabu do terapii standardowej. Komitet uznał, że dostępne dane wskazują na porównywalną wartość kliniczną obinutuzumabu i belimumabu, pomimo niepewności związanych z wynikami porównań pośrednich. Jako warunek refundacji wskazano m.in. zapewnienie kosztów leczenia obinutuzumabem nieprzekraczający całkowitych kosztów terapii belimumabem.

NCPE 2025 w negatywnej decyzji wskazał, że refundacja obinutuzumabu jest niezasadna w przedłożonej cenie.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Gazyvaro

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V	Rekomendacja pozytywna Główne argumenty decyzji: - Nefropatia toczniowa jest ciężką, wyniszczającą chorobą o przebiegu nawrotowo-remisyjnym. Zaostrzenia prowadzą do trwałego uszkodzenia nerek i progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Obecne opcje terapeutyczne nie są wystarczająco skuteczne w indukowaniu remisji. Komitet uznał, że istnieje potrzeba skutecznych terapii zapewniających stabilną i długotrwałą remisję. - Dane z badań klinicznych wskazują, że obinutuzumab w skojarzeniu MMF zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej i wydłuża czas do pogorszenia czynności nerek w porównaniu z samym MMF. - Porównania pośrednie sugerują, że skuteczność obinutuzumabu jest prawdopodobnie porównywalna ze skutecznością belimumabu, rytuksymabu i woklosporyny. - Szacunki efektywności kosztowej obinutuzumabu względem rytuksymabu, belimumabu i woklosporyny mieszczą się w zakresie akceptowalnego wykorzystania zasobów NHS.
SMC 2026 (Szkocja)		Ocena w trakcie. Planowana data publikacji: 12 października 2026 r.
AWMSG 2026 (Walia)		Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE.
NCPE 2025 (Irlandia)		Rekomendacja negatywna Nie zaleca się przeprowadzania pełnej oceny technologii medycznej (HTA). NCPE uznaje, że nie należy rozpatrywać wniosku o refundację obinutuzumabu w tym wskazaniu po przedłożonej cenie.
CDA-AMC 2026 (Kanada)		Rekomendacja pozytywna warunkowo Komitet uznał, że: - Obinutuzumab (Gazyva) charakteryzuje się akceptowalną wartością kliniczną u dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących terapię standardową oraz odpowiada na istotne potrzeby pacjentów związane z zachowaniem funkcji nerek i ograniczeniem ekspozycji na kortykosteroidy. - Podstawę oceny stanowiły wyniki badania randomizowanego III fazy REGENCY, w którym dodanie obinutuzumabu do standardowej terapii obejmującej glikokortykosteroidy i mykofenolan mofetylu przez 76 tygodni skutkowało poprawą odsetka całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) (...) w porównaniu z placebo stosowanym wraz z terapią standardową. - Ponieważ obinutuzumab ma stanowić alternatywę terapeutyczną dla belimumabu, za wystarczające do uznania jego wartości klinicznej przyjęto wykazanie porównywalnej wartości klinicznej względem tego komparatora. Przedstawione porównanie pośrednie obinutuzumabu i belimumabu nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w ocenianych punktach końcowych. Pomimo ograniczeń metodologicznych i niepewności związanej z tym dowodem, komitet uznał za zasadne przyjęcie, że obie technologie oferują porównywalną wartość kliniczną. W konsekwencji komitet wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla obinutuzumabu pod określonymi warunkami: - Obinutuzumab będzie stosowany przez lekarzy posiadających specjalistyczną wiedzę i doświadczenie w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. - Koszt leczenia nie będzie przekraczał całkowitego kosztu leczenia belimumabu w skojarzeniu z terapią standardową. - W przypadku przedłużenia pozwolenia po wydaniu pierwszego zezwolenia oraz w przypadku wycofania leku Gazyva należy stosować te same kryteria przedłużenia i wycofania, co w przypadku belimumabu, zgodnie z kryteriami refundacji (...) leczenia toczniowego zapalenia nerek
HAS 2026 (Francja)		Rekomendacja pozytywna Komisja uznała, że: - Aktywna nefropatia toczniowa jest ciężką chorobą, która może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii lub przeszczepienia nerki. - GAZYVARO jest lekiem stosowanym w celu kontroli objawów i przebiegu choroby. - Stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako niewystarczający, ze względu na ograniczoną korzyść kliniczną w zakresie całkowitej remisji nerkowej, brak wykazania wpływu na klinicznie istotne punkty końcowe dotyczące funkcji nerek, zwiększenie częstości ciężkich działań niepożądanych oraz istotne niepewności dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		Lek stanowi kolejną opcję terapeutyczną stosowaną wraz ze standardowym leczeniem u dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV $\pm$ V, jednak jego miejsce w terapii pozostaje niejasne z uwagi na brak porównań z kluczowymi alternatywami oraz niepewności dotyczące całkowitego bilansu korzyści i ryzyka.
PBAC 2026 (Australia)		Rekomendacja pozytywna PBAC uznał, że: - Obinutuzumab w skojarzeniu ze standardowym leczeniem zwiększa odsetek całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) przy ograniczeniu stosowania prednizonu. Komitet uznał, że obserwowana różnica w CRR była klinicznie istotna, ponieważ przekroczyła wcześniej przyjęty próg minimalnie istotnej różnicy klinicznej (MCID $\geq 10\%$). - Nefropatia toczniowa jest ciężką chorobą narządową, obecne leczenie często nie pozwala uzyskać odpowiedniej kontroli choroby, a co za tym idzie istnieje potrzeba nowych skutecznych terapii, zmniejszających ryzyko uszkodzenia nerek i konieczności dializoterapii. - Jednocześnie podkreślono, że istnieje niepewność dotycząca długoterminowych efektów klinicznych i ekonomicznych (brak wyników dla okresu dłuższego niż 76 tygodni, większa częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych, niepewność dotycząca wpływu na przeżycie, dializy czy transplantacje). PBAC uznał, że ze względu na niepewny czas trwania leczenia konieczne jest zawarcie porozumienia o podziale ryzyka (ang. <i>risk-sharing arrangement</i>), a efektywność kosztowa obinutuzumabu byłaby akceptowalna po obniżeniu ceny leku.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, CDA-AMC – Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada, HAS – Haute Autorité de Santé, NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC – Scottish Medicine Consortium

Źródło: Dokumenty źródłowe wskazano w tabeli.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania leku Gazyvaro ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), wcześniej nieleczona. Chłoniak grudkowy, nawrotowo-oporny (R/R FL). Chłoniak grudkowy, zaawansowany, wcześniej nieleczony (1L FL)		
Belgia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Bułgaria	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Chorwacja	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Cypr	ND	ND	ND	ND	ND
Czechy	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Dania	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Estonia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Finlandia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Francja	Tak	Tak	CLL, 1L FL		
Grecja	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Hiszpania	Tak	Tak	CLL, 1L FL		
Holandia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Irlandia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Islandia	ND	ND	ND	ND	ND
Liechtenstein	ND	ND	ND	ND	ND
Litwa	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Luksemburg	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Łotwa	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Malta	ND	ND	ND	ND	ND
Niemcy	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL, Toczniove zapalenia nerek (LN)		
Norwegia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Portugalia	Tak	Tak	CLL, R/R FL		
Rumunia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		
Słowacja	Tak	Tak	CLL, 1L FL		
Słowenia	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	Tak	Tak	CLL, 1L FL, Toczniove zapalenia nerek (LN)		
Szwecja	Tak	Tak	CLL, 1L FL		
Węgry	Tak	Tak	CLL, 1L FL		
Włochy	Tak	Tak	CLL, R/R FL, 1L FL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Gazyvaro jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej Gazyvaro podlega refundacji we wskazaniach: nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), nawrotowo-oporny chłoniak grudkowy (R/R FL) i nieleczony, zaawansowany chłoniak grudkowy (1L FL). Gazyvaro jest refundowane we wnioskowanym wskazaniu, tj. toczniowe zapalenie nerek (LN), jedynie w 2 krajach: w Niemczech oraz w Szwajcarii.

. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, GAZYVARO (obinutuzumab) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 17 lutego 2026 r.
Analiza kliniczna	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, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 17 lutego 2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, GAZYVARO (obinutuzumab) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 17 lutego 2026 r.
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet płatnika, 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, Aestimo, Wersja 1.1, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 15 września 2026 r.
Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych	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, Aestimo.

Badania pierwotne i wtórne

Arriens 2023	Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2023;75(7):1399-1408. doi:10.1002/acr.25007
CT 2024	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab Compared With Placebo in Participants With Lupus Nephritis (LN). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02550652?term=NCT02550652&rank=1 [data dostępu: 25.09.2026 r.]
Furie 2019	Furie R, Aroca G, Alvarez A, et al., A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab or Placebo in Combination with Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Class III or IV Lupus Nephritis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2019; 71 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-ii-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-obinutuzumab-or-placebo-in-combination-with-mycophenolate-mofetil-in-patients-with-active-class-iii/ [data dostępu: 25.09.2026 r.]
Furie 2025	Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. <i>N Engl J Med</i> . 2025;392(15):1471-1483. doi:10.1056/NEJMoa2410965
Rovin 2025	Rovin BH, Furie RA, Garg JP, et al., RESULTS FROM THE REGENCY TRIAL ASSESSING EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB IN ACTIVE LUPUS NEPHRITIS. 4e <i>Journal of Rheumatology</i> 2025;52 Suppl 1:1–269. Abstract O025 / #750.
Rovin 2025b	Rovin BH, Pendergraft WF III, Lightstone L, et al. Kidney-related outcomes with obinutuzumab in patients with active lupus nephritis: a pre-specified exploratory analysis of the REGENCY study [abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2025;84(suppl 1):580-581. doi:10.1016/j.ard.2025.05.708
Saxena 2021	Saxena A, Mina-Osorio P, Mela C, Berardi V. Voclosporin for lupus nephritis: interim analysis of the AURORA 2 extension study [abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2021;80(suppl 1):585-586. https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/80/Suppl_1/585.2.full.pdf [data dostępu: 25.09.2026 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACR 2024	Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, et al. 2025 American College of Rheumatology guideline for the treatment of systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2025. doi:10.1002/acr.25690.
AWMSG 2026	All Wales Therapeutic and Toxicology Centre, obinutuzumab (Gazyvaro). https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/obinutuzumab-gazyvaro3/ [data dostępu: 18.09.2026 r.]

BSR 2026	Md Yusof MY, Smith EMD, Lythgoe H, et al. The 2026 British Society for Rheumatology guideline for the management of children, young people and adults with systemic lupus erythematosus. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2026;65(6):keag223. doi:10.1093/rheumatology/keag223.
CDA-AMC 2026	Canada's Drug Agency. Obinutuzumab (Gazyva): reimbursement recommendation. Ottawa, ON: CDA-AMC; May 2026. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0891-Gazyva.pdf [data dostępu: 18.09.2026 r.]
EULAR 2025	Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2026;85:75-90. doi:10.1016/j.ard.2025.09.007
GLOSEN 2023	Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, et al. Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis. <i>Nefrologia</i> . 2023;43(1):6-47. doi:10.1016/j.nefro.2022.10.005.
HAS 2026	Haute Autorité de Santé. GAZYVARO 1,000 mg, solution à diluer pour perfusion: avis sur les médicaments—inscription dans une nouvelle indication. Saint-Denis La Plaine, France: HAS; May 20, 2026. https://www.has-sante.fr/jcms/p_4121513/fr/gazyvaro-obinutuzumab-glomerulonephrite-lupique-gnl [data dostępu: 18.09.2026 r.]
KDIGO 2024	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. <i>Kidney Int</i> . 2024;105(1 Suppl):S1-S69. doi:10.1016/j.kint.2023.09.002.
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics. Obinutuzumab (Gazyvaro): HTA ID 25065. Rapid review. Dublin, Ireland: NCPE; 2025. https://www.ncpe.ie/obinutuzumab-gazyvaro-hta-id-25065/ [data dostępu: 18.09.2026 r.]
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis. Technology appraisal guidance TA1131. London, England: NICE; February 12, 2026. ISBN: 978-1-4731-9235-5. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1131/resources/obinutuzumab-with-mycophenolate-mofetil-for-treating-lupus-nephritis-pdf-2973530566437829 [data dostępu: 18.09.2026 r.]
PBAC 2026	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Obinutuzumab, solution for IV infusion 1,000 mg in 40 mL (Gazyva): Public Summary Document—March 2026 PBAC Meeting. Canberra, Australia: PBAC; 2026. https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2026/03/obinutuzumab-psd-march-2026-a1172.pdf?variant=3 [data dostępu: 18.09.2026 r.]
SMC 2026	Healthcare Improvement Scotland, Scottish Medicines Consortium, obinutuzumab (Gazyvaro). https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/obinutuzumab-gazyvaro-full-smc2903/ [data dostępu: 18.09.2026 r.]

Pozostałe publikacje

AWA Lupkynis 2024	Wniosek o objęcie refundacją leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.1.2024. Data ukończenia: 11 kwietnia 2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/018/AWA/18_AWA_OT.423.0.1.2024_Lupkynis_BIP_popr_REOPTR.pdf
ChPL Gazyvaro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis [data ostatniej aktualizacji: 07.01.2026 r.]
IQVIA 2025	Krajobraz leczenia we wskazaniu Lupus nephritis dla nowej cząsteczki Gazyva/Gazyvaro (obinutuzumab). Prezentacja wyników badania dla Roche. 8 września 2025. Badanie niepublikowane.
NFZ 2026	Odpowiedź na Pismo do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2026 r. wraz z załącznikiem do pisma 2026.61857.CHEW „Tabela z Danymi.xlsx”. Dane dotyczące świadczeń udzielonych z rozpoznaniem tocznia oraz świadczeń udzielonych w ramach programu lekowego B.150. Znak sprawy: NFZ-DAMJIOS.0143.35.2026 2026.61857.CHEW
Szczeklik 2026	Olesińska M, Goncerz G, Leszczyński P i in., Toczeń rumieniowaty układowy, data aktualizacji: 30 lipca 2026. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.3 . [data dostępu: 28.09.2026 r.]