Rekomendacja nr 160/2026
z dnia 22 października 2026 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)” **pod warunkiem** obniżenia kosztów leczenia poprzez pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

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

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania medycznego, w analizowanym wskazaniu zaleca się terapię skojarzoną obejmującą glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne. Obinutuzumab w skojarzeniu z analogami kwasu mykofenolowego jest wymieniany w najnowszych wytycznych BSR 2026 i EULAR 2025 jako opcja leczenia aktywnej nefropatii toczniowej. Schemat jest rekomendowany przez BSR zarówno jako leczenie indukcyjne, jak i podtrzymujące, natomiast w dokumencie EULAR zalecany jest szczególnie u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem.

We włączonych do analizy klinicznej badaniach randomizowanych REGENCY i NOBILITY dodanie obinutuzumabu do leczenia standardowego istotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w porównaniu z placebo (badanie REGENCY: 46,7% vs 33,1%; RB = 1,41; 95% CI: 1,05–1,90). Jednocześnie leczenie obinutuzumabem wiązało się z wyższym, niż w grupie placebo, ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) (RR = 1,78; 95% CI: 1,15; 2,75). Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych bezpośrednio porównujących obinutuzumab ze wskazanym komparatorem. Wnioskodawca przedstawił ocenę pośrednią, na podstawie której stwierdzono brak znamiennych różnic pomiędzy obinutuzumabem i woklosporyną w większości analizowanych punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Zgodnie z analizą ekonomiczną Wnioskodawcy (CMA), średni roczny koszt stosowania obinutuzumabu (OBI) jest niższy od kosztów uwzględnionych komparatorów, różnica wyniosła [redacted] w porównaniu z woklosporyną (WOK) oraz [redacted] w porównaniu z belimumabem (BEL). Interpretując powyższe należy mieć na uwadze, że w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono porównań ze wszystkimi możliwymi do zastosowania opcjami terapeutycznymi (dostępnymi i stosowanymi *off label* lub w procedurze RDTL).

Ponadto, według przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab), w wariancie z zaproponowanym RSS, wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego [redacted] w I roku oraz ich zmniejszeniem [redacted] w II roku refundacji.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz oraz biorąc pod uwagę miejsce obinutuzumabu w wytycznych klinicznych, częściowo niezaspokojoną potrzebę medyczną u chorych z aktywną postacią TZN, a także pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu uznaje się za zasadne, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia zgodnie z sentencją rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol., GTIN: 05902768001105; cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.150) w istniejącej grupie limitowej (1148.0, Obinutuzumab).

Problem zdrowotny

Toczniowe zapalenie nerek (ang. *lupus nephritis*, LN, TZN) jest nerkowym powikłaniem tocznia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE, TRU) - choroby autoimmunologicznej prowadzącej do przewlekłego zapalenia wielonarządowego. Jawną nefropatię toczniową stwierdza się u ok. 50% chorych na TRU.

Według danych literaturowych wskazanych przez wnioskodawcę, u pacjentów z TZN najczęstszym typem histologicznym była klasa IV stwierdzona u 50,56% pacjentów, następnie klasy II (18,33%), III (14,44%), V (12,22%) oraz VI (2,78%), przy czym klasę I wykryto u 1,67% pacjentów.

Zgodnie z danymi z bazy NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym TRU wg kodu ICD-10: M32 wyniosła w 2024 r. 10 330 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator wskazano schemat leczenia inhibitorem kalcyneuryny (woklosporyna, WOK) z mykofenolanem mofetylu (MMF) i SoC.

W ocenie Agencji wybór komparatora jest zasadny, ale niepełny. W analizowanej populacji finansowane są także cyklosporyna oraz takrolimus stosowane w skojarzeniu z MMF (*off label*), MMF w monoterapii, cyklofosfamid (*off label*) belimumab i rytuksymab (RDTL).

Opis wnioskowanego świadczenia

Obinutuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II podklasy IgG1 skierowanym przeciwko CD20.

Produkt leczniczy Gazyvaro 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.

Wnioskowane wskazanie leku jest zgodne z zarejestrowanym.

Obecnie produkt leczniczy Gazyvaro jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych obejmujących leczenie chłoniaków B-komórkowych i przewlekłej białaczki limfocytowej (B.12.FM. i B.79).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem (woklosporyna).

Do analizy włączono dwa randomizowane badania kliniczne (REGENCY i NOBILITY), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową (mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy oraz GKS) w porównaniu z placebo stosowanym z terapią standardową. Badania przeprowadzono z udziałem dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III/IV ± V.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu REGENCY stanowiło uzyskanie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w 76. tygodniu leczenia. CRR definiowano jako złożoną odpowiedź kliniczną, obejmującą redukcję białkomoczu, ocenę czynności nerek oraz brak zdarzeń pośrednich (w tym leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania).

Ponadto, do analizy włączono badania dla komparatora (AURORA 1, AURORA 2 i AURA-LV) celem przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych terapii. Przedstawiono porównanie metodą Buchera przez wspólny komparator – placebo.

W analizie uwzględniono także 10 przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu stosowanego w populacji pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek (Chen 2023, Khan 2026, Izcovich 2025, Jiang 2023, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Tian 2024, Zhao 2024 i Sammaritano 2025).

Nie odnaleziono badań skuteczności rzeczywistej odnoszących się do analizowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach Wnioskodawcy.

Skuteczność

Obinutuzumab + SoC vs PLC + SoC

W badaniu REGENCY po 76 tygodniach całkowitą odpowiedź nerkową (CRR) uzyskało 46,7% pacjentów w grupie obinutuzumabu i 33,1% pacjentów w grupie placebo (RB = 1,41; 95% CI: 1,05–1,90, p = 0,0244; NNT = 8). Częściową odpowiedź nerkową osiągnęło odpowiednio 55,6% i 33,9% pacjentów (RB = 1,64; 95% CI: 1,09–2,48, p = 0,0186; NNT = 5).

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 (18,9% vs 35,6%; RR = 0,55; 95% CI: 0,36; 0,83, p = 0,0041; NNH = 7).

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wpływu na jakość życia mierzoną wg skali oceniającej zmęczenie FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*).

Obinutuzumab + SOC vs woklosporyna + SOC – porównanie pośrednie

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między OBI+SoC a WOK+SoC w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, w tym całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) i częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR).

Bezpieczeństwo

Obinutuzumab + SoC vs PLC + SoC

W badaniu REGENCY zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem wystąpiły u większości pacjentów, ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach (92,6% vs 88,6%, NS).

W grupie obinutuzumabu istotnie częściej niż w grupie PLC występowały ciężkie AEs (SAEs) (RR = 1,78; 95% CI: 1,15; 2,75, p = 0,0096) i AEs ≥3. stopnia (RR = 1,94; 95% CI: 1,23–3,05, p = 0,0040), a także niektóre poszczególne AEs, tj. ciężkie zakażenia (RR = 2,23; 95% CI: 1,11–4,51, p = 0,0251), zakażenia ≥3. stopnia (RR = 2,26; 95% CI: 1,08–4,76, p = 0,0311) i neutropenia (RR = 3,30; 95% CI: 1,25–8,69, p = 0,0156).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do AEs związanych z wlewem i w zakresie częstości występowania zgonów.

W badaniu NOBILITY w okresie obserwacji wynoszącym 104 tygodnie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z analizowanych AEs. Do najczęstszych AEs należały zakażenia występujące odpowiednio u 75% i 62% w grupie obinutuzumabu i placebo (NS).

Obinutuzumab + SOC vs woklosporyna + SOC – porównanie pośrednie

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych, w tym: częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) i zgonów pacjentów.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem. Wnioskowanie bazuje na pośrednim porównaniu przedstawionym przez wnioskodawcę. Zwraca się uwagę na ograniczoną wiarygodność takiego porównania, w związku z heterogenicznością uwzględnionych badań (różnice np. w zakresie czasów obserwacji czy definicji punktów końcowych). Ponadto nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Ograniczenia związane z oceną uwzględnionych badań zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej i analizach wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów użyteczności (CMA) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszt terapii OBI+SOC jest niższy o od kosztu terapii WOK+SOC (74 038 PLN) oraz o od terapii BEL+SOC (91 535 PLN).

W oparciu o przyjęte założenia w analizie podstawowej, wartość ceny zbytu netto produktu Gazyvaro wynikająca ze zrównania kosztów wynosi

Ograniczenia

Biorąc pod uwagę niepewności wskazane w analizie klinicznej, wiarygodność wnioskowania z przedłożonej analizy ekonomicznej jest ograniczona. Zwraca się także uwagę, na niespójność w zakresie przyjętych komparatorów - przedstawione porównania nie obejmują wszystkich opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na pacjentów w I roku oraz pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab), po uwzględnieniu RSS, wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w I roku oraz ich zmniejszeniem w II roku refundacji (bez uwzględnienia RSS szacowane są dodatkowe wydatki, wzrost odpowiednio o 7,97 mln PLN i 7,47 mln PLN w I i II roku).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), w wariancie z RSS wynosi w I roku i w II roku analizy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń dotyczących liczebności populacji docelowej oraz udziałów terapii OBI+SoC. Do oszacowań Wnioskodawca wykorzystał badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych (IQVIA 2025).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag wskazanych w SRP i AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Podstawą leczenia aktywnej nefropatii toczniowej (klasa III/IV ± V) jest terapia skojarzona obejmująca glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, m.in. analogi kwasu mykofenolowego, cyklofosfamid, belimumab lub inhibitory kalcyneuryny.

Obinutuzumab w skojarzeniu z analogami kwasu mykofenolowego uwzględniono w wytycznych BSR 2026 i EULAR 2025 jako opcję leczenia aktywnej nefropatii toczniowej. BSR rekomenduje ten schemat w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym, a EULAR – szczególnie u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. Pozostałe wytyczne, tj. ACR 2024, KDIGO 2024 i GLOSEN 2023 nie odnoszą się do obinutuzumabu w tym wskazaniu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych, w tym 2 pozytywne (NICE 2026, HAS 2026), 2 pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2026, PBAC 2026) i 1 negatywną (NCPE 2025).

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę głównie na korzyści OBI w zakresie prawdopodobieństwa całkowitej odpowiedzi nerkowej, przy czym w części ocen refundację uzależniano od obniżenia ceny lub zapewnienia opłacalności kosztowej i zastosowania mechanizmu podziału ryzyka.

Jednocześnie w pozytywnej rekomendacji HAS 2026 podkreślono ograniczoną korzyść kliniczną, w tym brak wpływu na klinicznie istotne punkty końcowe dotyczące funkcji nerek oraz niepewność skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego. Agencja NCPE nie rekomendowała refundacji obinutuzumabu przy zaproponowanej cenie leku.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Gazyvaro (obinutuzumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 lipca 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.203.2026.16.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 154/2026 z dnia 19 października 2026 roku w sprawie oceny leku Gazyvaro (obinutuzumabum) w ramach programu lekowego: B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)".

Piśmiennictwo

1. Wniosek o objęcie refundacją Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)". Analiza weryfikacyjna OTOW.4131.9.2026.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2026 z dnia 19 października 2026 roku w sprawie oceny leku Gazyvaro (obinutuzumabum) w ramach programu lekowego: B.150. „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)".