

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Luupusnefriidi ravi obinutuzumabiga, 1000mg
<b>Taotluse number</b>	1762
<b>Kuupäev</b>	November 2025

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses ja ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud meditsiiniline näidustus on järgmine: Gazyvaro (obinutuzumab) kombinatsioonis mükofenolaatmofetiiliga, MMF on näidustatud aktiivse III või IV klassi luupusnefriidiga (koos samaaegse V klassiga või ilma) täiskasvanud patsientide raviks.(1)

Võttes arvesse eelmainitud näidustust, võib obinutuzumab kombinatsioonis mükofenolaadiga olla üks esimestest valikutest luupusnefriidi, LN ravis.

Samas, arvestades, et mitte kõigil luupusnefriidiga patsientidel ei ole haigus halva kuluga (vt. LN kirjeldus taotluses lk.3; viide 2.), siis ravimit vajavad eelkõige raskemad haiged, kel on suurem risk kroonilise neerupuudulikkuse tekkeks ja kes praeguse ravimi III faasi uuringute alusel võivad ravimist suurimat kasu saada.

EULAR-i (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) neerukahjustusega luupuse ravijuhise andmeil kuni 15% LN haigetest jõuab neerupuudulikkuseni, kõrgem risk on IV klassi LN haigetel ning 40-60%-l LN haigetest areneb krooniline neeruhaigus potentsiaalsete tüsistustega, eelkõige kardiovaskulaarsetega. (3)

SLE, sealhulgas LN esinemissageduse ja raskuse osas esinevad rassilised ja etnilised erinevused. Kõrge risk luupusnefriidiks ja sellega seotud rasketeks tüsistusteks on musta rassi/afroameerika esindajatel, aasia ja hispaania päritolu inimestel (4; 5). Valge rassi esindajatel kirjeldatakse kõige väiksemat LN levimust, 13-23%. (4)

Jälgides obinutuzumabi III faasi uuringu REGENCY subgrupianalüüsi tulemusi, oli täielik neeru ravivastuse CRR (complete renal response, selgitus hiljem) saavutamine võrreldes platseeboga parem haigetel, kel haigus oli hiljuti diagnoositud ja aktiivsem (suurem 24 tunni uriini valgu/kreatiniini suhe e UPCr; kõrgem ds-DNA antikehade tase, madalam C3 ja C4 tase ja histoloogilise uuringul IV klassi LN koos V klassi LN-ga). (5)

Iga SLE, LN ravijuht vajab individuaalset raviplaani/otsust. Osad LN juhud alluvad hästi ka praegu kättesaadavatele ravimitele.

Kõne all olev raviskeem - obinutuzumabi kombinatsioon glükokortikoidi (GK) ja MMF-ga oleks praeguste võimaluste juures LN puhul mitte esmane valik (küll ehk edaspidi, kui maailmas on rohkem andmeid pikemast ravimi kasutamisest ning selgunud enam andmeid, kellele just see ravim enim kasu toob), aga oluline ravivõimalus.

## 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

*Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.*

Taotluses esitatud süsteemse erütematoosse luupuse, luupusnefriidi iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane. Kahjuks ei ole Eestis LN epidemioloogilisi uuringuid läbi viidud ja me ei tea ka SLE üldist levimust, vähemalt mitte viimase u 15 aasta jooksul (6), seega pole täpseid andmeid LN levimuse ja raskuse kohta Eesti haigetel. Eespool on kirjas, et LN kõige väiksem levimus on valge rassi hulgas. Seetõttu väikseks märkuseks, seda arvesse võttes võiks Eestis olla vähem, alla 200 LN haige (taotluses on arvesse võetud, et u 40-50% SLE haigetest põeb LN-i ja arvuliselt oleks see u 168-258 patsienti). Väga oodatud oleks epidemioloogilised uuringud reumatoloogiliste haiguste kohta.

## 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Antud ravimi kohta on tehtud 2 mitmekeskuselist randomiseeritud topeltpimedat kliinilist uuringut, II faasi uuring, mis hõlmas 125 patsienti aktiivse luupusnefriidiga, kes jaotusid obinutuzumabi ja platseebo gruppi, vastavalt 59 ja 56 patsienti (7) ning III faasi uuring, mis hõlmas 271 patsienti, vastavalt 135 ja 136 patsienti. (5) Mõlemas uuringus said patsiendid uuritava ravimi kõrval standardravi mükofenolaadi, MMF ning glükokortikoidiga, GK.

II faasi uuringus (NOBILITY) said patsiendid 1000 mg ubinutuzumabi või platseebot 1. päeval ning 2., 24. ja 26. nädalal ja neid jälgiti kuni 104. nädalani.

Esmane tulemusnäitaja oli täielik neeru ravivastus (CRR, selgitus järgmisel lehel) 52.nädalal. Uuringu eesmärgiks oli testida hüpoteesi, et suurenenud/sügavam B-rakkude hävitamine obinutuzumabiga proliferatiivse luupusnefriidiga patsientidel tõstab CRR, kui lisada standardravile võrreldes standardraviga üksi (MMF ja GK). (7) Hüpootees kinnitus ning järgnes III faasi uuring.

III faasi uuringus said uuritavad ravimit või platseebot kuni 26. nädalani k.a. analoogselt II faasi uuringuga ning lisaks sama doosi 50. nädalal või nii 50. kui 52.nädalal, ravimisaajad jagunesid 1:1. (5)

Teenuse taotluses on esitatud põhjalikud andmed obinutuzumabi III faasi uuringu kohta. Patsientide hulk III faasi uuringus ei olnud suur, valiti statistilise analüüsi alusel, eeldades, et CRR saavutab 76. nädalaks 50% obinutuzumabi ning 30% platseebo saajatest ning selle alusel leiti piisav arv olevat 252 pt, jaotatuna 1:1 ravimi ja platseebo gruppi, et näidata 20%-list erinevust piisava olulisusega (p 0,05).

Mõnevõrra ehk problemaatiline on uuringupatsientide päritolu. Eespool on kirjas, et LN esinemissageduse ja raskuse vahel on suuri erinevusi rahvusgruppide, rasside vahel. 129 patsienti oli end arvanud valge rassi esindajaks, mis ei ole just suur hulk esindatuse

osas, aga uuringu läbiviijad hindavad uuringupopulatsiooni piisavalt mitmekesiseks ning tulemusi on aktsepteeritud ka Euroopa uusimas luupusnefriidi juhises. (3)

Taotluses on uuringut põhjalikult kirjeldatud, tuues ära esmased ja teised tulemusnäitajad, mis olid asjakohased, peegeldasid ravimi toimet LN-le. Esmaste ja teiste tulemusnäitajate juures on näidatud ära statistilise erinevuse tõenäosus (p-väärtus).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kes saavutasid 76. nädalaks täieliku neeru ravivastuse (complete renal response, CRR).

CRR oli defineeritud kui vastavus kõigile järgmistele kriteeriumidele:

- uriini valgu/kreatiini suhe UPCR < 0,5 (g/g)
- eGFR (glomerulaarfiltratsioon)  $\geq$  85% uuringu algväärtusest
- järgmiste kaasuvate sündmuste puudumine: päästeravi, ravi ebaõnnestumine, surm või enneaegne uuringust lahkumine.

76. nädalaks saavutas CRR-i obinutuzumabi rühmas oluliselt enam patsiente (46,4%) kui platseebo rühmas (33,1%) (erinevus 13,4 protsendipunkti;  $p = 0,02$ ).

Kahe obinutuzumabi annustamis skeemi vahel CRR-i tulemused oluliselt ei erinenud.

76. nädalal kirjeldati obinutuzumabi paremust vrs platseebo kõigi peamiste teiseste tulemusnäitajate osas:

- CRR-i koos prednisooni annusega  $\leq 7,5$  mg päevas nädalatel 64 - 76 saavutas obinutuzumabi rühmas 42,7% ja platseebo rühmas 30,9% patsientidest ( $p = 0,0421$ )
- proteiinuuria ravivastuse (UPCR < 0,8 g/g ja kaasuvate sündmuste puudumine) saavutas obinutuzumabi rühmas 55,5% ja platseebo rühmas 41,9% patsientidest ( $p = 0,0227$ )
- kohandatud keskmine eGFR tõusis obinutuzumabi rühmas 2,31 ja langes platseebo rühmas 1,54 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,1842$ )
- suri või neerudega seotud sündmusi koges obinutuzumabi rühmas 18,9% ja platseebo rühmas 35,6% patsientidest ( $p = 0,0026$ )

Seega eeltoodud olulised näitajad, mis viitavad luupusnefriidi paremale paranemisele vrd. platseeboga, olid statistiliselt tõenäosed.

Lisaks täheldati obinutuzumabi rühmas suuremat seroloogiliste biomarkerite (ds-DNA antikehad, C3, C4 tase) paranemist võrreldes platseebo rühmaga ning farmakodünaamilistest tulemustest kirjeldati obinutuzumabi rühmas:

- kiiret ja püsivat perifeersete CD19+ B-rakkude depletsiooni
- püsivalt kõrget perifeersete CD19+ B-rakkude depletsiooniga patsientide osakaalu
- Nädalatel 24-76 oli LN-i ägenemisega patsientide osakaal obinutuzumabi rühmas oluliselt madalam kui platseebo rühmas (vastavalt 11,1% ja 23,5%; HR 0,44 [95% CI 0,24 – 0,82];  $p = 0,0074$ )
- Neerudega seotud ebasoodsate tulemustega (surm, seerumi kreatiniini taseme kahekordistumine või ravi ebaõnnestumine) patsientide osakaal oli obinutuzumabi

rühmas oluliselt madalam kui platseebo rühmas (vastavalt 8,1% ja 21,3%; riski vähenemine 63%).

Teisesed tulemusnäitajate tulemused kinnitasid, et obinutuzumabi lisamine standardravile parandab pikaajalist neerude elulemust võrreldes standardraviga ja võimaldab vähendada glükokortikoidide koormust.

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Andmed ohutuse ning kõrvaltoimete ravi kohta on asjalikud. Peamiseks probleemiks on infusioonireaktsioonid, infektsioonid, neutropeenia. Hoolikalt patsiente valides, ettevaatusabinõusid ja riski arvesse võttes on ohutusprofiil hallatav. Kuna tegemist on uue II grupi antiCD20 monoklonaalsete antikehadega, mis tekitab sügavama B-rakkude depletsiooni ja on seetõttu I tüüpi antikehadest efektiivsema toimega, tuleb arvestada potentsiaalselt suurema immuunsupressiooniga. Kaaluda vajalike vaktsiinide manustamist enne ravi algust.

III faasi uuringu aeg langes kokku COVID-pandeemia algusega, mil patsiendid ei olnud vaktsineeritud ning sellega seoses oli surmajuhtumeid.

Juhul, kui maailma ilmub uusi senitundamata patogeenseid viirused, tuleb käsitletava ravimiga väga ettevaatlik olla.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Taotluses on kommentaar olemas (4.4), pole kohane, olemas kliinilise uuringu andmed

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

*Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavat antud terviseseisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.*

Alternatiivseteks valikuteks taotletava raviteenuse kõrval on toodud rituksimab, belimumab ja voklosporiin.

Rituksimab on Eestis tavapraktikas kasutatusel SLE, sh LN haigetel, kuigi ei oma luupusnefriidi ametlikku näidustust. Rituksimabi määramise näidustuseks võivad olla LN –ga kaasuvad SLE haigusilmingud (nt. hematoloogilised – immuuntrombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia), mille puhul ravim on asjakohane, ning võib oodata kasu ka LN osas.

Belimumabi kasutatakse LN remissiooni induktsioonravis kolmikravina koos glükokortikoidi, MMF-i või tsüklofosfamiidiga ning säilitusravis koos MMF-i/asatiopriiniga.

Voklosporiin on näidustatud kombinatsioonis MMF-ga LN ravis.

2025a. EULAR-i ravijuhises (3) on soovitus tugevus ja tõenduspõhisus belimumabil, obinutuzumabil ja voklosporiinil sama, erinevuseks, et belimumabi

puhul on soovitusel kasutada koos kas MMF-i või tsüklofosfamiidiga (teistel vaid koos MMF-ga) + GK.

Võrdlusandmeid on toodud metaanalüüside alusel (8;9) sest *head to head* uuringud puuduvad.

2024. aastal publitseeritud bioloogilisele ravile keskenduv võrgustik-metaanalüüs (*network meta-analysis*, NMA), milles võrreldi obinutuzumabi, anifrolumabi, belimumabi, IL-2, rituksimabi, abatasepti ja okrelizumabi (10 uuringut), soovitas, arvestades efektiivsust ja ohutust ning „ajaakna“ fenomeni, LN-i eelistatud ravina obinutuzumabi. Sellesse analüüsi ei olnud kaasatud obinutuzumabi III faasi uuringu REGENCY ega voklosporiini uuringute andmeid. (9)

2025.a. metaanalüüsis (8) kasutati 6 uuringu andmeid, milles eelnimetatud ravimeid (rituksimab, belimumab, volklosporiin ) vrdl. platseeboga hinnati. Metaanalüüsi alusel statistilist erinevust ravimite vahel ei olnud, vt taotluses tabel 3., kuigi erinevusi oli. Ainus statistiliselt oluline paremus obinutuzumabi kombinatsioonil MMF-ga oli voklosporiini ja MMF-i ees.

Eelmainitud metaanalüüsi järeldused olid järgmised:

Obinutuzumabi ja MMF-i kombinatsiooni kasutamisel võib oodata:

- vähemalt sama head üldist neeru ravivastust, ja sarnast täielikku neeru ravivastust kui belimumabi + MMF, rituksimabi + MMF ning voklosporiini + MMF kombinatsioonidega,
- paremat neerufunktsiooni säilimist kui voklosporiini + MMF kombinatsiooniga ja sarnast neerufunktsiooni säilimist kui belimumabi + MMF kombinatsiooniga,
- sarnast 3+ raskusastme ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedust kui võrdlusravidega,
- oluliselt väiksemat ravikoormust ja paremat ravisoostumust kui belimumabi + MMF ja voklosporiini + MMF kombinatsioonidega.
- kuigi kaudsete võrdluste puhul on vea oht suur, viitavad ITC (Indirect Treatment Comparisons) tulemused, et obinutuzumabi ja MMF kombinatsioonravi on LN ravis vähemalt sama tõhus ja ohutu kui Eestis kasutatavad alternatiivid.

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses on viidatud Euroopa reumatoloogide poolt aktsepteeritavale 2025.a. EULAR-i uuendatud juhendile (3) ning seal on selgelt kirjas taotletava teenuse kasutamine LN näidustusel:

Luupusnefriidi, eriti halbade prognostiliste faktorite puhul, on soovitus kasutada kombineeritud ravi järgneva valiku hulgast:

- MMF või madalas doosis tsüklofosfamiid + belimumab
- MMF + voklosporiin või takroliimus (kaltsineuriini inhibiitorid, CNI)
- MMF + obinutuzumab

Teatud juhtudel tuleb arvesse monoteeraapia MMF-i või madala doosi iv tsüklofosfamiidiga, CYC. Viimast, CYC-ravi on soovitus rakendada kiiresti progresseeruva neerukahjustuse puhul.

Kui on juba oluline neerufunktsiooni langus, eGFR alla 30-45 või oluline neerude fibroos, pigem ei soovitata CNI kasutada.

Kõrge infektsiooniriski puhul on ohutum MMF-i ja belimumabi kombinatsioon.

Kui valitud raviskeem ei toimi (mõelda ka ravi järgimisele, soostumusele), tuleb teha vahetus. Üheks võimaluseks on rituksimab, mis on efekti näidanud jälgimisuuringutes, kuid kuna obinutuzumabi näol on efektiivsem ravi, soovitatakse eelistada viimast.

Kui on väljendunud proteiinuuria, soovitatakse CNI, kui pole just halb eGFR.

Ravijuhis ütleb, et eelmainitud LN ravi peaks kestma vähemalt 3 aastat, kui toimib ja edaspidi võib hea tulemuse puhul ravi eskaleerida, „nõrgemale“ ravile üle minna.

Seega, kui obinutuzumabi ja MMF-i kombinatsiooniga saavutatakse hea raviefekt ja see püsib 3 aastat, on edaspidi võimalus jätkata ravi MMF-iga vm. p/o ravimiga.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

*Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.*

Kõik on asjakohane, õige.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Esitatu on asjakohane, piisav, tingimused ja valmisolek olemas.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Antud ravimi kasutamise kogemus SLE haigetel Eestis puudub. Võimalik, et ravimit on kasutanud hematoloogid ja teistel näidustustel (hematoloogilised kasvaja).

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

#### **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.*

Prognoos on asjakohane, v.a. ehk edaspidi, alates 4. aastast haigete hulk stabiliseerub, arvestades ja lootes, et raviskeem toimib, saavutatakse hea ravivastus ning 3 aasta pärast on võimalik minna üle säilitusravile.

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

Andmed õiged, asjakohased, pole lisada

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Omaosalus ei ole kohane

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

**Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

*Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.*

Vaid siis, kui patsient ei järgi raviplaani (jätab ravile tulemata, pooleli )

**15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

*Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.*

*Ravi kohaldamise tingimused on taotluses kirjas:* Ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused tehakse reumatoloogilise konsiiliumi korras

*Kaaluda lisamist:*

- ravi alustamise tingimuseks aktiivne III ja IV klassi luupusnefrit (koos V klassiga või ilma)
- kui 3-aastase ravi järel on saavutatud hea ravitulemus, teha jätkuravi otsus;
- kui 1-1,5(?) aastase ravi järel piisavat toimet pole, tuleb teha ravis muutus.

## 16. Kokkuvõte

### **Taotlus tervishoiuteenuse „Luupusnefriidi ravi obinutuzumabiga, 1 manustamiskord 1000mg“ hüvitamiseks.**

Obinutuzumab on üks kolmest 2025.a. EULAR-i LN ravijuhiste poolt soovitatud ravist. Obinutuzumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu parandaks LN-ga patsientide ravivõimalusi, võimaldades enam individualiseeritud ravi ja suurendaks haigete osakaalu, kellel saavutatakse optimaalne ravivastus.

III faasi kliinilises uuringus REGENCY seostus obinutuzumabi lisamisega MMF-le aktiivse III ja IV klassi LN-ga patsientidel parem täieliku neeru ravivastuse saavutamine (mh patsientidel, kellel oli glükokortikoidi annus edukalt langetatud  $\leq 7,5$  mg-ni päevas), neerufunktsiooni säilitamine ja parandamine, ebasoodsa neerudega seotud tulemuse ja LN ägenemiste riski vähendamine, glükokortikoidi koormuse vähendamine ja hallatav ohutusprofiil.

Obinutuzumabi 6-kuulise intervalliga intravenoosne manustamine võimaldab vähendada ravikoormust nii patsientide kui ravikeskuste jaoks ning tagada hea ravisoostumus.

Ravi kohaldamise tingimused:

- Ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused tehakse reumatoloogide konsiiliumi korras
- III ja IV klassi aktiivse LN (V klassiga või ilma) olemasolu
- 3-aastase efektiivse ravi järel ravi eskaleerimine
- ravi ebaõnnestumisel peale 1-1,5-aastast (?) ravi, lõpetada

Kaaluda, kas on oluline lisada kohaldamise tingimustesse:

- suur proteiinuuria, UPCr > või võrdne 3g/g ravi alustamisel;
- voklosporiin on vastunäidustatud või kõrvaltoimetega/talumatu?

## Kasutatud kirjandus

1. Gazyvaro (obinutuzumab) ravimi omaduste kokkuvõte.
2. Gasparotto M, et al. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:v39-v51. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa381),
3. Fanouriakis A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2025 Oct 16:S0003-4967(25)04412-7. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.ard.2025.09.007
4. Reframing health disparities in SLE: a critical reassessment of racial and ethnic differences in lupus disease outcomes, 2023). *Best Pract Res Clin Rheumat* 2023 Dec;37(4):101894.
5. Furie RA, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2025;392(15):1471-1483. DOI: 10.1056/NEJMoa2410965
6. Otsa K, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in the adult population of Estonia. *Lupus* 2017;26(10):1115-1120. DOI: 10.1177/0961203316686705
7. Furie RA, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):100-107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220920
8. Liu X, et al. Biologicals for the treatment of lupus nephritis: a Bayesian network meta-regression analysis. *Front Immunol* 2024;15:1445814. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1445814
9. Network meta-analysis of treatments in adults with ISN/RPS Class III/IV (with or without Class V) lupus nephritis Roche compound of interest: Obinutuzumab Gazyva®/Gazyvaro®). Version: 4.0. 25-June-2025.