



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

**Enspryng (satralizumab)
we wskazaniu zgodnym z zapisami
programu lekowego B.138.FM. Leczenie
pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów
wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)
(ICD-10: G36.0)**

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: WS.425.4.2024.3

Data ukończenia: 25.07.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW.....	4
1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY	5
2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI	6
3 PRZEDMIOT ANALIZY	10
3.1 Informacje podstawowe.....	10
4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII.....	11
4.1 Charakterystyka programu lekowego	11
4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	11
4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym	12
4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem	12
4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT	12
4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii.....	14
4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	14
4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej.....	16
4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	16
4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa	18
5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA.....	20
5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	20
5.2 Charakterystyka programu lekowego	20
5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	21
5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym	21
5.3 Charakterystyka populacji objętej leczeniem.....	22
5.4 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności.....	22
5.5 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa	26
5.5.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	26
5.5.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa	26
6 DOWODY NAUKOWE	28
6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	28
6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
6.3 Opis badań.....	29
6.4 Podsumowanie materiału dowodowego.....	30
7 DANE Z INNYCH KRAJÓW	31
8 PIŚMIENNICTWO.....	32

9	ZAŁĄCZNIKI	33
9.1	Skala EDSS	33
9.2	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	36
9.3	Strategie wyszukiwania publikacji	37
9.4	Diagram selekcji publikacji	38

WYKAZ SKRÓTÓW

ADR	działanie niepożądane leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
anty-HCV	przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C
AQP4-IgG	przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4
ARR	roczny wskaźnik nawrotów (ang. <i>annualized relapse rate</i>)
AST	aminotrasferaza asparaginowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
IgG2	humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobuliny G2
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMO	zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (ang. <i>neuromyelitis optica</i>)
NMOSD	choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i>)
OLE	otwarte przedłużenie badania (ang. <i>open-label extension</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „Na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Enspryng został objęty refundacją ze środków Funduszu Medycznego 1 listopada 2022 r. w ramach programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0). W związku z powyższym, 3 sierpnia 2024 r. mija 90 dni do wygaśnięcia decyzji refundacyjnej. Produkt leczniczy Enspryng został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 25 lutego 2022 r.¹

Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Enspryng. W pierwszej kolejności dokonano wstępnej oceny przekazanych danych w celu stwierdzenia, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Stwierdzono, iż dostępne dane kliniczne nie są kompletne – w przedstawionym zestawieniu brakuje danych niezbędnych do oceny części z wymienionych w treści programu lekowego B.138.FM. wskaźników efektywności. Brakujące dane obejmują wyniki kwestionariuszy oceny jakości życia jak również dokładne daty wystąpienia rzutów choroby. Niniejszy raport został przygotowany w zakresie dostępnych danych.

Przeprowadzona ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.138.FM. zestawiono z wynikami z dwóch kluczowych badań klinicznych fazy III, opisanych w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa refundacyjna) pozyskano i przeanalizowano dane, dotyczące oceny efektywności alternatywnej opcji leczenia – immunoglobulin, dostępnych w ramach programu lekowego B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2). Analizowane w niniejszym raporcie dane dotyczyły jedynie pacjentów z rozpoznaniem G36.0. Analizy dokonano na podstawie pozyskanych danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) dla substancji czynnej Immunoglobulinum humanum i Immunoglobulinum humanum normale.

Z uwagi na zapisy ustawowe przedstawiono wyniki efektywności opcji alternatywnej, stosując założenia umożliwiające dobór populacji jak najbardziej zbliżonej do pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Enspryng. Biorąc pod uwagę brak zbieżnych wskaźników efektywności oraz danych sprawozdawczych służących ocenie bezpieczeństwa, opisane wyniki nie stanowią porównania ocenianego produktu leczniczego z opcją alternatywną, a jedynie przedstawiają osobno dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji. Na tej podstawie nie można zatem dokonać wiarygodnej analizy porównawczej obu opcji terapeutycznych.

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie na tej podstawie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Enspryng_8_2022_BIP.pdf [dostęp: 24.06.2024].

2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w Rozdziale 1, dokonano oceny produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0). Należy zaznaczyć, iż przeanalizowane dane są niedojrzałe – najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł ok. 1 miesiąc, a najdłuższy ok. 13 miesięcy (mediana: ok. 7 miesięcy). Należy również pokreślić, iż dostępne dane sprawozdawcze nie są kompletne – w przedstawionym zestawieniu brakuje danych klinicznych niezbędnych do oceny części z wymienionych w treści programu lekowego B.138.FM. wskaźników efektywności. Brakujące dane obejmują wyniki kwestionariuszy oceny jakości życia jak również dokładne daty wystąpienia rzutów choroby.

W zakresie dostępnych danych, tj. liczby pacjentów, którzy doświadczyli rzutu choroby lub zgonu, wydaje się, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego uzyskali wyniki klinicznie nie gorsze niż uczestnicy dwóch badań rejestracyjnych ocenianej technologii. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Przedstawiony profil bezpieczeństwa u pacjentów z programu lekowego był zbieżny z wynikami badań klinicznych, choć poszczególne zgłoszenia zdarzeń niepożądanych i odchyłeń od norm w badaniach laboratoryjnych występowały rzadziej. Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

Z uwagi na zapisy ustawowe przeanalizowano również dane dotyczące oceny efektywności alternatywnej opcji leczenia – immunoglobulin, dostępnych w ramach programu lekowego B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2). Do analizy włączono jedynie pacjentów z rozpoznaniem G36.0. Biorąc pod uwagę brak zbieżnych wskaźników efektywności dla programów B.138.FM. i B.67. oraz danych sprawozdawczych służących ocenie bezpieczeństwa, opisane w niniejszym raporcie wyniki nie stanowią porównania ocenianego produktu leczniczego z opcją alternatywną, a jedynie przedstawiają osobno dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji.

Ocena produktu leczniczego Enspryng pod kątem wskaźników efektywności

Do programu lekowego B.138.FM. w okresie od 1 listopada 2022 roku do 28 czerwca 2024 roku (punkt odcięcia danych) zgłoszono 68 pacjentów, z czego 60 otrzymało satralizumab. Większość pacjentów zgłoszonych do programu stanowiły kobiety (95%). Wśród pacjentów, którzy otrzymali ocenianą technologię tylko jeden (1%) był poniżej 18 r.ż. Mediana wieku wszystkich pacjentów zgłoszonych do programu wyniosła 48 (zakres: 16; 74) lat. Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako punkt kontrolny 0. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Dane w momencie odcięcia w dniu 28.06.2024 r. obejmują maksymalnie 5 takich punktów (dla czterech pacjentów). Zaznaczyć jednak należy, iż w przekazanych danych sprawozdawczych interwały czasowe pomiędzy określonymi punktami kontrolnymi są różne dla poszczególnych pacjentów. Pierwsze podanie leku Enspryng w ramach programu lekowego B.138.FM. miało miejsce w 13 marca 2023 roku. Ostatni pacjent włączony do programu (na dzień 28.06.2024 r.) otrzymał leczenie 25 czerwca 2024 roku.

Wskaźniki efektywności wymienione w opisie programu lekowego B.138.FM. obejmują wskaźniki dotyczące wystąpienia rzutu choroby (czas do wystąpienia rzutu, częstość rzutów), ponadto jakości życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (ED-5Q lub SF-36) oraz czasu do zgonu. Należy zaznaczyć, iż z uwagi na brak zaraportowanych w przekazanych danych sprawozdawczych wyników oceny jakości życia, analiza tego wskaźnika efektywności była niemożliwa do przeprowadzenia.

Wystąpienie rzutu choroby

Rzut choroby zdefiniowano w opisie programu lekowego na podstawie wystąpienia określonego wzrostu punktacji w skali EDSS (Rozszerzona Skala Niepełnosprawności, ang. *Expanded Disability Status Scale*). EDSS jest narzędziem stosowanym do oceny postępu niesprawności ruchowej, najczęściej u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane. Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta: od 0 – bez niesprawności, do 10 – zgon pacjenta z powodu choroby.

W SMPT zaraportowano wystąpienie rzutu choroby u jednego pacjenta (ok. 2% ze wszystkich pacjentów włączonych do programu, którzy przyjęli satralizumab), nie podano jednak stopnia ciężkości rzutu oraz dokładnej daty jego wystąpienia – rzut zaraportowano w pierwszym punkcie kontrolnym, co znaczy, że wystąpił on w czasie od 1 do 195 dnia (6,5 miesiąca) od pierwszego podania leku. Należy mieć na uwadze, iż dla danego pacjenta wynik oceny w skali EDSS nie zmienił się w punkcie kontrolnym w stosunku do wyniku z kwalifikacji – w obu punktach czasowych wyniósł 1.

Dokonano również analizy i zestawienia uzyskanych wyników oraz wyników badań rejestracyjnych ocenianej technologii (BN40898 i BN40900). Zgodnie z połączonymi danymi z badań, w 48. tygodniu ok. 86% pacjentów którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu. W 96. tygodniu stosowania satralizumabu wolnych od rzutu pozostało ok. 81% pacjentów. W grupie placebo odsetek ten wyniósł odpowiednio ok. 59% pacjentów w 48. tygodniu i 47% w 96. tygodniu

Według otrzymanych danych sprawozdawczych, jedynie u jednego pacjenta zaraportowano wystąpienie rzutu choroby, co oznacza, że na dzień odcięcia danych (28.06.2024 r.) 59 z 60 pacjentów (98%), którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, pozostało wolnych od rzutu choroby. Należy mieć jednak na uwadze krótki okres obserwacji pacjentów włączonych do programu lekowego – mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 29 (zakres: 5; 57) tygodni.

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, że wyniki kliniczne uzyskane dotychczas przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.138.FM., w zakresie odsetka pacjentów, którzy pozostali wolni od rzutu, wydają się nie gorsze niż wyniki uzyskane w badaniach klinicznych. Brak jest jednak dowodów na różnicę istotną statystycznie.

Należy zaznaczyć, iż do obu badań rejestracyjnych dla ocenianej technologii włączano pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową. W przypadku pacjentów włączonych do programu lekowego B.138.FM., w zaraportowanych danych nie uwzględniono informacji dotyczącej ilości rzutów choroby, które wystąpiły przed rozpoczęciem programu.

Czas do zgonu

Do daty odcięcia danych (28.06.2024 r.) w analizowanej populacji nie odnotowano żadnego zgonu. W obu badaniach rejestracyjnych, podobnie jak w populacji pacjentów uczestniczących w programie lekowym, nie odnotowano żadnych zgonów.

Wyniki uzyskane dotychczas przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.138.FM. są zatem zbieżne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych. Należy jednak mieć na uwadze krótszy okres obserwacji pacjentów leczonych satralizumabem w programie lekowym (mediana ok. 29 tygodni [zakres min; max: 5; 57]) niż w badaniach klinicznych – mediana czasu leczenia ocenianą technologią wyniosła w badaniu BN40898 143 tygodnie (zakres: 15; 224), natomiast w badaniu BN40900 96 tygodni (zakres: 5; 206).

Profil bezpieczeństwa

U 9 z 43 (21%) pacjentów, dla których były dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa z co najmniej jednego punktu kontrolnego, zaraportowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po zastosowaniu satralizumabu były zaburzenia metabolizmu i odżywiania – hiperlipidemia (zgłoszone u 5 [12%] pacjentów) oraz zaburzenia uwidocznione w badaniach diagnostycznych (u 3 [7%] pacjentów).

Zgodnie z opisem programu lekowego B.138.FM. pacjentów leczonych satralizumabem należy monitorować pod kątem występowania zakażeń dróg moczowych i górnych dróg oddechowych. Należy zwrócić uwagę na niski odsetek pacjentów, u których zgłoszono ww. zdarzenia. Na dzień odcięcia danych (28.06.2024 r.) jedynie u dwóch pacjentów zaraportowano wystąpienie zakażeń lub infekcji – u jednego pacjenta zgłoszono infekcję COVID-19, z kolei inny pacjent przeszedł infekcję górnych dróg oddechowych. Niewielka ilość zaraportowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania satralizumabu może świadczyć o niskiej jakości monitorowania zdarzeń niepożądanych w programie lekowym.

Badania laboratoryjne

Według treści programu lekowego, u pacjentów leczonych satralizumabem monitorowanie leczenia obejmuje następujące badania laboratoryjne: morfologię krwi z rozmazem, poziom ALT, AST, bilirubiny oraz lipidogram. Morfologia oraz poziom ALT, AST i bilirubiny powinien być oznaczany co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie według wskazań klinicznych. Lipidogram powinien być natomiast wykonywany po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie wg wskazań klinicznych.

Otrzymane dane sprawozdawcze dotyczące wyników poszczególnych danych pomiarowych przeanalizowano w oparciu o literaturowe wartości referencyjne oraz zestawiono z wynikami otrzymanymi w badaniach rejestracyjnych technologii Enspryng. Analiza danych z badań klinicznych wykazała, że ok. 42% pacjentów przyjmujących satralizumab miało zaburzenia lipidowe w postaci podwyższonego poziomu cholesterolu we krwi. Według zgłoszonych w SMPT zdarzeń niepożądanych, u pięciu (12%) pacjentów zaraportowano hiperlipidemię. Należy zaznaczyć, iż w oparciu o zaraportowane w SMPT wyniki badań, u 10 (23%) pacjentów nastąpił wzrost

poziomu cholesterolu od wartości wyjściowej ponad przyjętą normę laboratoryjną, przy czym u 9 z nich wartości te przekraczały przyjętą normę już w momencie kwalifikacji.

Ponadto, w badaniach rejestracyjnych odnotowano znaczny odsetek pacjentów, którzy doświadczyli wzrostu poziomu enzymów wątrobowych (ASPAT i ALAT) we krwi od wartości wyjściowej. Według danych z badań klinicznych, 18% pacjentów, którzy przyjęli satralizumab doświadczyło zwiększenia poziomu ASPAT, a 28% poziomu ALAT. Wzrost tych parametrów zaobserwowano również w wynikach pozyskanych z SMPT – odpowiednio 9% (4 z 43 pacjentów) i 19% (8 z 43 pacjentów) doświadczyło wzrostu poziomu ASPAT i ALAT, który utrzymywał się ponad przyjętą normę laboratoryjną.

W badaniach klinicznych łącznie 4 pacjentów (4%) stosujących satralizumab doświadczyło wzrostu poziomu bilirubiny od wartości początkowej. Z uwagi na brak dostępnych wyników poziomu bilirubiny przy kwalifikacji dla pacjentów z programu lekowego, określenie odsetka pacjentów, u których doszło do wzrostu tego parametru po podaniu leku jest niemożliwa. Łącznie u 16% (7 z 43 pacjentów) stwierdzono podwyższony poziom bilirubiny w punktach kontrolnych programu lekowego – u jednego pacjenta stwierdzono, iż wzrost tego miernika wynika z zespołu Gilberta.

Analiza komunikatów bezpieczeństwa wskazuje, iż najczęściej odnotowane powikłania po zastosowaniu satralizumabu dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i zarażeń oraz zaburzeń układu nerwowego.

Odniesienie do wyników efektywności alternatywnej opcji leczenia (immunoglobuliny)

Do analizy włączono 87 pacjentów z rozpoznaniem G36.0 z programu lekowego B.67. powyżej 12 roku życia, z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4. Według zapisów programu lekowego, ocena stanu klinicznego powinna odbywać się podczas każdego cyklu leczenia. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z otrzymanymi danymi sprawozdawczymi, spośród 50 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki dla co najmniej 1. p.k., część nie posiadała uzupełnionych danych dotyczących oceny klinicznej, koniecznej do określenia skuteczności terapii.

Na podstawie zaraportowanych danych stwierdzono, iż progresję choroby zgłoszono w sumie u sześciu (7%) pacjentów ze wszystkich 87 włączonych do programu, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę immunoglobulin. W programie lekowym dla produktu leczniczego Enspryng jednym ze wskaźników oceny efektywności było wystąpienie rzutu choroby oceniane na podstawie wyników skali EDSS. Według danych SMPT zaraportowanych dla pacjentów przyjmujących satralizumab wystąpienie rzutu choroby stwierdzono jedynie u jednego pacjenta (2%). Należy zaznaczyć, że ze względu na fakt, iż progresja nie musi być jednoznaczna z wystąpieniem rzutu choroby, powyższe zestawienie wyników należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, iż zakres dostępnych danych SMPT dla programu lekowego B.67. nie obejmował zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań pacjentów w poszczególnych punktach kontrolnych, porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin i satralizumabu jest niemożliwe.

Biorąc pod uwagę dostępne dane, dwóch pacjentów przyjmujących immunoglobuliny zakończyło program lekowy ze względu na nadwrażliwość na lek. Dodatkowo, u jednego wystąpiła reakcja alergiczna, w wyniku której przerwano podawanie leku. W przypadku terapii satralizumabem nie zgłoszono żadnego przypadku nadwrażliwości. Dodatkowo, spośród pacjentów przyjmujących immunoglobuliny dziewięć osób zmarło, natomiast u pacjentów leczonych produktem leczniczym Enspryng w programie lekowym B.138.FM. nie odnotowano żadnego zgonu. Należy przy tym zaznaczyć, iż mediana wieku pacjentów leczonych immunoglobulinami w programie lekowym B.67. była niższa niż mediana wieku pacjentów leczonych satralizumabem w ramach programu lekowego B.138.FM. (wyniosły odpowiednio 36 i 48 lat). Z uwagi na brak oceny neurologicznej wraz z punktacją EDSS przy kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami, zestawienie populacji z obu programów lekowych pod kątem stanu pacjenta i stopnia zaawansowania choroby jest niemożliwe.

Zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa, profil najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych jest podobny w przypadku obu technologii – najczęściej odnotowane powikłania dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i zarażeń oraz zaburzeń układu nerwowego.

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych na stronie *clinicaltrials.gov* z zastosowaniem satralizumabu w leczeniu NMOSD, odnaleziono 15 badań, z czego 4 obejmowały populację pacjentów zgodną

z kryteriami włączenia do programu lekowego. Dwa badania (NCT02028884, NCT02073279), stanowiące badania rejestracyjne technologii Enspryng, mają status zakończonych, a wyniki dla nich zostały już opublikowane. Jedno badanie (NCT05269667) zostało przerwane ze względu na brak wystarczającej liczby uczestników. Celem badania NCT04660539 była natomiast ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności satralizumabu – badanie zostało zakończone 28.05.2024, natomiast jego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Wszystkie wyżej wymienione badania były przeprowadzane m.in. w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Enspryng we wskazaniu do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na etapie czytania pełnych tekstów odrzucono 9 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje, z czego opisano 2, z uwagi na to, iż pozostałe z włączonych badań zostały już opisane w raporcie analitycznym dotyczącym leku Enspryng, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI i opublikowanym 25 lutego 2022 r. Dwie pozostałe zakwalifikowane publikacje dotyczą długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu.

Według wyników z przedłużonego okresu obserwacji, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii pochodzących z badań SAKuraStar i SAKuraSky, będących badaniami rejestracyjnymi leku Enspryng, wysoki odsetek pacjentów pozostał wolny od nawrotów, ciężkich nawrotów lub pogorszenia choroby z niskim, stabilnym w czasie ARR. Mediana czasu trwania ekspozycji na satralizumab wyniosła 4,4 (zakres: 0,1; 7,0) roku w SAKuraSky i 4,0 (zakres: 0,1; 6,0) roku w SAKuraStar. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zgodnie z najnowszymi wynikami, odsetek pacjentów wolnych od nawrotów zmniejszył się w stosunku do wcześniejszych danych – wyniósł odpowiednio 85% i 71% w badaniu SAKuraSky oraz 77% i 73% w SAKuraStar. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa pozostały natomiast spójne z danymi z okresu podwójnie ślepej próby.

3 PRZEDMIOT ANALIZY

3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Enspryng, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml; GTIN: 07613326032322
Substancja czynna	satralizumab
Wskazanie rejestracyjne	W monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i> , NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG). ICD-10: G36.0 – zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (zespół Devica)
Wskazanie refundacyjne	Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia programu lekowego B.138.FM. ICD-10: G36.0
Dawkowanie	Dawki nasycające 120 mg podskórnym co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.) Dawki podtrzymujące 120 mg podskórnym co cztery tygodnie
Mechanizm działania	Satralizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów. Stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy jest podwyższone w okresach aktywności choroby u pacjentów z NMO (zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych, ang. <i>neuromyelitis optica</i>) i NMOSD. Funkcje IL-6 są związane z patogenezą NMO i NMOSD, np. z aktywacją limfocytów B, różnicowaniem limfocytów B do plazmoblastów i produkcją patologicznych autoprzeciwciał np. przeciwko AQP4 – białku kanału wodnego, ulegającym ekspresji w OUN głównie na astrocytach, aktywacją i różnicowaniem limfocytów Th17, hamowaniem limfocytów T regulatorowych i zmianami przepuszczalności bariery krew-mózg.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny. Kod ATC: L04AC19.
Status leku sierocego	TAK Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/16/1680 z 27.06.2016 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	24 czerwca 2021 r. EU/1/21/1559/001 – 1 ampułko-strzykawka EU/1/21/1559/002 – 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki
Data objęcia refundacją w Polsce	1 listopada 2022 r.
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Enspryng https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_pl.pdf, Rejestru Produktów Leczniczych URPL <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp 24.06.2024].

Produkt leczniczy Enspryng (satralizumab) od dnia 1 listopada 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.138.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1 Charakterystyka programu lekowego

4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0) z wykorzystaniem satralizumabu

Kryteria włączenia*
<ol style="list-style-type: none">1. Wiek powyżej 12 roku życia.2. Rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych.3. Potwierdzenie obecności przeciwciał anti-AQP4.4. EDSS^a od 0 do 6,5 włącznie.5. Brak przeciwwskazań do stosowania satralizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).6. Brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6.7. W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu
<ol style="list-style-type: none">1. Nadwrażliwość na satralizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.2. Trwające aktualnie czynne zakażenie do momentu ustąpienia.3. Aktywny nowotwór złośliwy.4. Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu.5. Wcześniejsze leczenie anti-CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do programu.6. Inne stany kliniczne, które w opinii lekarza, mogą stanowić przeciwwskazania do terapii.7. Inne przeciwwskazania wymienione w aktualnej ChPL.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none">1. Brak skuteczności leczenia. <i>Za brak skuteczności leczenia, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów, występujących w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia satralizumabem.</i>2. EDSS 8,5 lub więcej.3. Wystąpienie przeciwwskazań do stosowania satralizumabu wg aktualnej ChPL.4. Aktywny nowotwór złośliwy.5. Nietolerancja leczenia satralizumabem.6. Brak współpracy ze strony pacjenta przy realizacji programu.

* wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie

^a Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp 24.06.2024].

Przedstawione kryteria nie różnią się od aktualnie obowiązujących, według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 17.06.2024 r².

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 19.06.2024].

4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0) z wykorzystaniem satralizumabu odbywa się wg następujących kryteriów:

- ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu;
- badanie MRI – jeśli zasadne klinicznie (decyzję podejmuje specjalista neurolog);
- morfologia krwi z rozmazem, ALT i AST, bilirubina co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie według wskazań klinicznych;
- lipidogram po pierwszych 6 miesiącach, a następnie wg wskazań klinicznych.

Wskaźniki oceniające efektywność terapii ocenianą technologią miały obejmować:

- czas do wystąpienia rzutu;
- częstość rzutów;
- jakość życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (ED-5Q lub SF-36);
- czas do zgonu.

Rzut zdefiniowano jako wystąpienie jednego z poniższych:

- a) wzrost o $\geq 1,0$ pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego więcej niż 0 (lub wzrost o $\geq 2,0$ pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0);
- b) wzrost o $\geq 2,0$ pkt. w co najmniej jednym właściwym dla danego objawu wyniku dla oceny układu czynnościowego (piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, pokarmowego lub moczowego, pojedynczego oka);
- c) wzrost o $\geq 1,0$ pkt. w więcej niż 1 punktowym wyniku układu funkcjonalnego dla danego objawu, z wartością wyjściową wynoszącą co najmniej 1,0;
- d) wzrost o $\geq 1,0$ pkt. w wyniku punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów pojedynczego oka z wynikiem początkowym wynoszącym co najmniej 1,0.

Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. Dodatkowo, wyżej wymienione objawy muszą utrzymywać się przez >24 godziny i nie można ich przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych (np. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, ADR).

4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem

4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT do leczenia satralizumabem w ramach programu lekowego B.138.FM. zgłoszono 68 pacjentów, w okresie od 1 listopada 2022 roku do 28 czerwca 2024 roku. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów. Spośród 68 zgłoszonych pacjentów, 60 otrzymało leczenie ocenianą technologią. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł ok. 1 miesiąc, a najdłuższy ok. 13 miesięcy.

Tabela 3. Podstawowa charakterystyka pacjentów zgłoszonych do leczenia satralizumabem w programie lekowym B.138.FM.

Płeć	
Kobieta n (%)	65 (95)
Mężczyzna n (%)	3 (4)
Wiek	
Mediana (min; max) [lata]	48 (16; 74)
Średnia (SD) [lata]	48 (13,1)
< 18 lat n (%)	1 (1)
≥ 18 lat n (%)	67 (99)
Wyjściowe EDSS	
Mediana (min; max)	3,5 (0; 6,5)

Średnia (SD)	3,5 (1,7)
--------------	-----------

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Większość pacjentów zgłoszonych do programu stanowiły kobiety (95%). Wśród pacjentów, którzy otrzymali ocenianą technologię tylko jeden (1%) był poniżej 18 r.ż. Mediana wieku wszystkich pacjentów zgłoszonych do programu wyniosła 48 (zakres: 16; 74) lat. Mediana czasu obserwacji od podania leku wyniosła natomiast ok. 7 miesięcy (zakres: 1; 13).

Rozbieżności pomiędzy danymi z SMPT, a warunkami przedstawionymi w programie lekowym

Wśród badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji do programu wymieniono m.in. oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową w celu wykrycia aktywnego zakażenia. U dwóch pacjentów zakwalifikowanych do programu zaraportowano dodatni status przeciwciał anti-HCV. W przypadku jednego z nich zaraportowano brak wykonania PCR HCV metodą ilościową, stwierdzono natomiast brak przeciwskażeń hepatologicznych do leczenia satralizumabem. W przypadku drugiego pacjenta z dodatnim mianem przeciwciał anti-HCV nie odniesiono się do wykonania ilościowego oznaczenia HCV, wskazano jednak na przebytą konsultację ze specjalistą chorób zakaźnych, który nie stwierdził infekcji HCV.

Porównanie do populacji z dwóch badań rejestracyjnych dla leku Enspryng (BN40898, BN40900)

Poniżej (Tabela 4) przedstawiono zestawienie podstawowej charakterystyki pacjentów włączonych do ramienia interwencji w dwóch badaniach rejestracyjnych technologii Enspryng.

Tabela 4. Podstawowa charakterystyka pacjentów włączonych do badań BN40898 i BN40900

	BN40898	BN40900
	Płeć	
Kobieta n (%)	37 (90)	46 (73)
Mężczyzna n (%)	4 (10)	17 (27)
	Wiek	
Mediana (min; max) [lata]	41 (13; 73)	46 (21; 70)
Średnia (SD) [lata]	41 (16,1)	45 (12,0)
< 18 lat n (%)	4 (10)	0
≥ 18 lat n (%)	37 (90)	63 (100)
	Wyjściowe EDSS	
Mediana (min; max)	3,5 (1; 6,5)	4,0 (1,5; 6,5)
Średnia (SD)	3,8 (1,6)	3,9 (1,5)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Enspryng https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 10.07.2024].

W obu badaniach rejestracyjnych leku Enspryng, do ramienia interwencji, włączono łącznie 104 pacjentów. W badaniu BN40898 satralizumab stanowił terapię dodaną do leczenia podstawowego, natomiast w badaniu BN40900 satralizumab stosowany był w monoterapii. Według treści programu lekowego satralizumab może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną doustnymi kortykosteroidami.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badań BN40898 i BN40900 wynosiła odpowiednio 41 (zakres: 13; 73) i 46 (zakres: 21; 70) lat. Do badań włączono jedynie 4 osoby poniżej 18 r.ż., a większość pacjentów stanowiły kobiety – odpowiednio 90% i 73%. Mediana wyjściowej oceny w skali EDSS wyniosła 3,5 (zakres: 1; 6,5) w badaniu BN40898 oraz 4,0 (zakres: 1,5; 6,5) w badaniu BN40900.

W programie lekowym B.138.FM. (na dzień 28.06.2024 r.) do leczenia satralizumabem zgłoszonych zostało 68 chorych. Podobnie jak w przypadku badań rejestracyjnych, większość pacjentów stanowiły kobiety, a osoby poniżej 18 r.ż. obejmowały jedynie niewielki odsetek leczonych. Wyjściowa ocena stanu pacjentów w skali EDSS była zbliżona do wyjściowej oceny pacjentów w badaniach – mediana wyniosła 3,5 (zakres: 0; 6,5). Wiek pacjentów był jednak nieco wyższy niż w badaniach rejestracyjnych – mediana była równa 48 lat (vs 41 i 46 lat w badaniach rejestracyjnych).

4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii

4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako punkt kontrolny 0. Monitorowanie odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie leku Enspryng w ramach programu lekowego B.138.FM. miało miejsce w 13 marca 2023 roku. Łącznie 60 pacjentów otrzymało ocenianą technologię. Ostatni pacjent włączony do programu (na dzień 28.06.2024 r.) otrzymał leczenie 25 czerwca 2024 roku.

Dane SMPT dostępne były dla następujących punktów kontrolnych:

- pięć punktów kontrolnych – 4 z 60 pacjentów;
- cztery punkty kontrolne – 6 z 60 pacjentów;
- trzy punkty kontrolne – 16 z 60 pacjentów;
- dwa punkty kontrolne – 29 z 60 pacjentów;
- jeden punkt kontrolny – 43 z 60 pacjentów;
- jedynie kwalifikacja – 17 z 60 pacjentów.

Zgodnie z przedstawionymi powyżej informacjami należy wskazać, iż dane na podstawie których przeprowadzono analizę są niedojrzałe – wyniki z ostatniego, piątego punktu kontrolnego dostępne były jedynie dla 4 pacjentów.

Komentarz analityków

Według zapisów programu lekowego, w celu monitorowania wyników morfologii, ALT, AST i bilirubiny, badania powinny być wykonywane co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie według wskazań klinicznych. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS powinna natomiast być wykonywana co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu.

Należy zwrócić uwagę, iż w zaraportowanych w SMPT danych interwały czasowe pomiędzy określonymi punktami kontrolnymi są różne dla poszczególnych pacjentów.

Wystąpienie rzutu choroby

Wskaźniki efektywności dotyczące wystąpienia rzutu choroby wymienione w programie obejmują czas do wystąpienia rzutu oraz częstość rzutów. Rzut choroby zdefiniowano na podstawie wystąpienia określonego wzrostu punktacji w skali EDSS (definicję przedstawiono szerzej w Rozdziale 4.1).

EDSS (Rozszerzona Skala Niepełnosprawności, ang. *Expanded Disability Status Scale*) jest narzędziem stosowanym do oceny postępu niesprawności ruchowej, najczęściej u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane. Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta: od 0 – bez niesprawności, do 10 – zgon pacjenta z powodu stwardnienia rozsianego. Skala EDSS obejmuje 8 podskal funkcyjnych, opisujących sprawność poszczególnych układów: widzenia, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzkowego, układu czucia, funkcji zwieraczy, wyższych czynności mózgowych. W zakresie każdej z podskal pacjent otrzymuje pewną wartość punktową w zależności od sprawności danej funkcji, obecności lub braku deficytów neurologicznych. Na podstawie uzyskanych wartości oblicza się końcową wartość EDSS, która zwykle odpowiada najwyższej wartości punktowej uzyskanej w jednej z podskal³. W załączniku 9.1 przedstawiono dokładną treść i punktację wg skali EDSS.

W SMPT zaraportowano wystąpienie rzutu choroby u jednego pacjenta (ID: 6, ok. 2% ze wszystkich pacjentów włączonych do programu, którzy przyjęli satralizumab), nie podano jednak stopnia ciężkości rzutu oraz dokładnej daty jego wystąpienia – rzut zaraportowano w pierwszym punkcie kontrolnym, co znaczy, że wystąpił on w czasie od 1 do 195 dnia (6,5 miesiąca) od pierwszego podania leku. Należy mieć na uwadze, iż dla danego pacjenta wynik oceny w skali EDSS nie zmienił się w punkcie kontrolnym w stosunku do wyniku z kwalifikacji – w obu punktach czasowych wyniósł 1.

Dodatkowo, u dwóch pacjentów (ID: 15, 40) w pierwszym punkcie kontrolnym (zaraportowanym odpowiednio w 8 i 10 miesiącu od kwalifikacji) nastąpił wzrost o 1,5 pkt. EDSS w stosunku od wyjściowego wyniku EDSS. Wynik ten może świadczyć o wystąpieniu rzutu, jednak w przypadku tych pacjentów nie zaraportowano wystąpienia tego zdarzenia w odpowiednim polu SMPT.

³ Walczak A., *Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) – według J. Kurtzkego*; Polski Przegląd Neurologiczny Tom 13, Nr 1 (2017); https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/53968/42491 [dostęp 11.07.2024].

Poniżej w tabeli zaprezentowano dodatkowo średnie zmiany w uzyskanych ocenach EDSS wśród pacjentów leczonych satralizumabem w ramach programu lekowego, dla których zaraportowano wyniki z co najmniej jednego punktu kontrolnego. Średnie zmiany przedstawiono zarówno w stosunku do wyników w trakcie kwalifikacji jak i w stosunku do oceny z poprzedniego punktu kontrolnego. Według zapisów programu lekowego, ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS powinna być wykonywana co 6 miesięcy oraz w trakcie każdego rzutu. Według zaraportowanych danych, u 33 pacjentów pierwszej oceny EDSS dokonano w punktach kontrolnych między 6 i 10 miesiącem od kwalifikacji, natomiast drugą przeprowadzono jedynie u 9 pacjentów, między 12 i 16 miesiącem od kwalifikacji.

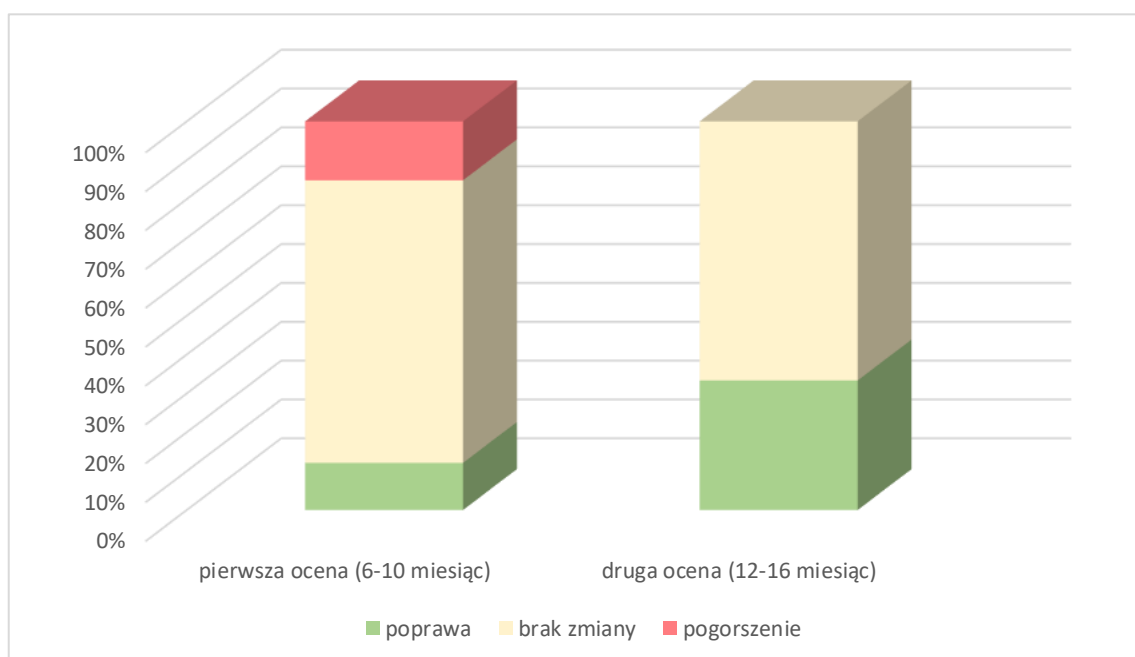
Tabela 5. Średnie zmiany wyników EDSS w stosunku do kwalifikacji i pierwszej oceny

	Pierwsza ocena EDSS (6-10 miesiąc obserwacji) N=33	Druga ocena EDSS (12-16 miesiąc obserwacji) N=9
Średnia zmiana punktów		
W stosunku do kwalifikacji	0,06	0
W stosunku do pierwszej oceny	-	-0,22
	Status w stosunku do kwalifikacji	Status w stosunku do pierwszej oceny
Poprawa n (%)	4 (12,1)	3 (33,3)
Brak zmiany n (%)	24 (72,7)	6 (66,7)
Pogorszenie n (%)	5 (15,2)	0

N – liczba pacjentów, dla których zaraportowano dane

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Poniższy rysunek przedstawia odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy, braku zmiany lub pogorszenia punktacji EDSS w stosunku do poprzedniego wyniku (odpowiednio kwalifikacji i pierwszej oceny).



Rysunek 1. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy, braku zmiany lub pogorszenia punktacji EDSS w stosunku do poprzedniego wyniku (odpowiednio kwalifikacji i pierwszej oceny)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Wśród 33 pacjentów, dla których zaraportowano wynik EDSS w punkcie kontrolnym między 6 i 10 miesiącem obserwacji, u 24 (72,7%) nie zmienił się on od kwalifikacji. Czterech pacjentów (12,1%) doświadczyło poprawy wyników EDSS (zakres: -1; -0,5), a pięciu (15,2%) pogorszenia (zakres: 0,5; 1,5). Jedynie u dziewięciu pacjentów zaraportowano drugą ocenę EDSS (między 12 i 16 miesiącem obserwacji). U trzech z nich (33,3%) nastąpiła poprawa (zakres: -1; -0,5), natomiast u sześciu (66,7%) nie zaobserwowano zmian w stosunku do pierwszej oceny EDSS uzyskanej w punkcie kontrolnym.

Porównanie do wyników badań rejestracyjnych (BN40898, BN40900)

Zgodnie z połączonymi danymi z badań BN40898 i BN40900, w 48. tygodniu ok. 86% pacjentów, którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu. W 96. tygodniu stosowania satralizumabu wolnych od rzutu pozostało ok. 81% pacjentów. W grupie placebo odsetek ten wyniósł odpowiednio ok. 59% pacjentów w 48. tygodniu i 47% w 96. tygodniu⁴.

Według danych SMPT, jedynie u jednego pacjenta zaraportowano wystąpienie rzutu choroby, co oznacza, że na dzień odcięcia danych (28.06.2024 r.) 59 z 60 pacjentów (98%), którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, pozostało wolnych od rzutu choroby. Należy mieć jednak na uwadze krótki okres obserwacji pacjentów włączonych do programu lekowego – mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 29 (zakres: 5; 57) tygodni.

Z uwagi na brak opisu zmian punktacji EDSS u pacjentów w badaniach klinicznych, przedstawienie zestawienia z wynikami zaraportowanymi w SMPT nie było możliwe.

Wnioski

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, że wyniki kliniczne uzyskane dotychczas przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.138.FM., w zakresie odsetka pacjentów, którzy pozostali wolni od rzutu, wydają się nie gorsze niż wyniki uzyskane w badaniach klinicznych. Brak jest jednak dowodów na istotną statystycznie różnicę.

Należy zaznaczyć, iż do obu badań rejestracyjnych dla ocenianej technologii włączano pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową. W przypadku pacjentów włączonych do programu lekowego B.138.FM., w zaraportowanych danych nie uwzględniono informacji dotyczącej ilości rzutów choroby, które wystąpiły przed rozpoczęciem programu.

Jakość życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (ED-5Q lub SF-36)

Z uwagi na brak zaraportowanych w SMPT wyników oceny jakości życia, analiza tego wskaźnika efektywności była niemożliwa do przeprowadzenia.

Czas do zgonu

Do daty odcięcia danych (28.06.2024 r.) w analizowanej populacji nie odnotowano żadnego zgonu.

Porównanie do wyników badań rejestracyjnych (BN40898, BN40900)

W obu badaniach rejestracyjnych, podobnie jak w populacji pacjentów uczestniczących w programie lekowym, nie odnotowano żadnych zgonów.

Wnioski

Wyniki uzyskane dotychczas przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.138.FM. są zbieżne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych – w obu populacjach nie odnotowano żadnego zgonu. Należy jednak mieć na uwadze krótszy okres obserwacji pacjentów leczonych satralizumabem w programie lekowym (mediana ok. 29 tygodni) niż w badaniach klinicznych – mediana czasu leczenia ocenianą technologią wyniosła w badaniu BN40898 143 tygodnie (zakres: 15; 224), natomiast w badaniu BN40900 96 tygodni (zakres: 5; 206).

4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej

4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia satralizumabem w ramach programu lekowego B.138.FM. zgłoszono 68 pacjentów, spośród których 60 otrzymało ocenianą interwencję. Dane dotyczące bezpieczeństwa z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne dla 43 pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z danymi dla co najmniej jednego punktu kontrolnego, którzy w trakcie programu lekowego doświadczyli zdarzeń niepożądanych.

⁴ ChPL Enspryng, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_pl.pdf, s.13 [dostęp 24.06.2024].

Tabela 6. Ogólny profil bezpieczeństwa

Kategoria	Program lekowy B.138.FM.
	Satralizumab N=43 n (%)
Zgłaszane zdarzenia niepożądane	9 (21)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – hiperlipidemia	5 (12)
Zaburzenia uwidocznione w badaniach diagnostycznych	3 (7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe – zapalenie błony śluzowej żołądka	1 (2)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (2)
Inne raportowane	1 (2)
Zwiększenie masy ciała	1 (2)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

U 9 (21%) pacjentów zareportowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po zastosowaniu satralizumabu były zaburzenia metabolizmu i odżywiania – hiperlipidemia (zgłoszone u 5 [12%] pacjentów) oraz zaburzenia uwidocznione w badaniach diagnostycznych (u 3 [7%] pacjentów).

Badania laboratoryjne

Zgodnie z opisem programu lekowego B.138.FM. pacjentów leczonych satralizumabem należy monitorować pod kątem występowania zakażeń dróg moczowych i górnych dróg oddechowych. Na dzień odcięcia danych (28.06.2024 r.) jedynie u dwóch pacjentów zareportowano wystąpienie zakażeń lub infekcji – u jednego pacjenta (ID: 8) zgłoszono infekcję COVID-19, z kolei inny pacjent (ID: 50) przeszedł infekcję górnych dróg oddechowych. Niski odsetek zareportowanych infekcji i zakażeń powoduje wątpliwości w zakresie jakości monitorowania występujących zdarzeń niepożądanych.

Ponadto, monitorowanie leczenia w programie obejmuje również: badanie MRI (jeśli jest zasadne klinicznie), wykonanie morfologii krwi z rozmazem, poziomu ALT, AST i bilirubiny oraz lipidogramu.

Komentarz Analityków

Wg bazy SMPT zaprojektowanej dla leku Enspryng, obowiązkowe jest raportowanie wyników danych pomiarowych badań laboratoryjnych przy kwalifikacji pacjenta oraz w punktach kontrolnych. Liczba pacjentów z zareportowanymi wynikami badań laboratoryjnych dla poszczególnych punktów kontrolnych wyniosła:

- 43 – dla 1. p.k. (dla trzynastu pacjentów zareportowane dane obejmują poziom ASPAT, ALAT oraz bilirubiny);
- 30 – dla 2. p.k. (dla dziewiętnastu pacjentów zareportowane dane obejmują poziom ASPAT, ALAT oraz bilirubiny);
- 16 – dla 3. p.k. (dla czternastu pacjentów zareportowane dane obejmują poziom ASPAT, ALAT oraz bilirubiny);
- 6 – dla 4. p.k. (zareportowane dane obejmują poziom ASPAT, ALAT, bilirubiny, cholesterolu całkowitego, trójglicerydy, cholesterol całkowity oraz LDL i HDL);
- 4 – dla 5 p.k. (dla trzech pacjentów zareportowane dane obejmują poziom ASPAT, ALAT oraz bilirubiny).

Wyniki poniższych badań laboratoryjnych zgromadzonych w bazie SMPT zinterpretowano w oparciu o literaturowe wartości referencyjne⁵.

Aktywność aminotransferaz wątrobowych

U trzech pacjentów (ID: 16, 39 i 63), w 1. p.k., stwierdzono podwyższony poziom aminotransferaz AST i ALT. U jednego pacjenta (ID: 63) podwyższone wartości tych dwóch parametrów obserwowano również w 2., 3. i 4. p.k. Podwyższony poziom ALT w 1 p.k. stwierdzono również u czterech innych pacjentów (ID: 34, 38, 52 i 61). U jednego pacjenta (ID: 34) poziom ALT rósł do 3. p.k., w którym wyniósł 110 IU/l, ponadto zaobserwowano również podwyższony poziom AST. Poziom ALT u tego pacjenta obniżył się do prawidłowej wartości w kolejnych punktach kontrolnych. W 2. i 3. p.k. podwyższony poziom ALT stwierdzono również u jednego pacjenta o ID: 58.

U pozostałych pacjentów, dla których zareportowano wyniki, poziom aminotransferaz wątrobowych był w normie.

⁵ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27>. [dostęp: 16.07.2024].

Stężenie bilirubiny

Podwyższone stężenie bilirubiny w 1. p.k. stwierdzono u czterech pacjentów (ID: 10, 59, 60 oraz 61) przyjmujących satralizumab, a u jednego pacjenta (ID: 61) stężenie to wyniosło 35,9 mg/dl. W 2. p.k. podwyższone wartości bilirubiny stwierdzono u czterech pacjentów (ID: 10, 41, 58 i 60). U dwóch pacjentów (ID: 10 i 60) wynik bilirubiny powyżej normy laboratoryjnej utrzymywał się również w 3., 4., i 5. p.k. U pacjenta o ID: 10 stwierdzono zespół Gilberta potwierdzony badaniami genetycznymi. W 3. p.k. nieprawidłowe stężenie bilirubiny zaobserwowano ponadto u trzech innych pacjentów (ID: 35, 41 i 58).

Lipidogram

Stężenie cholesterolu całkowitego ponad normę laboratoryjną (> 190 mg/dl) w 1. p.k. stwierdzono u 17 pacjentów biorących udział w programie lekowym. W 2. p.k. u dwóch pacjentów (ID: 32 i 33) zaobserwowano utrzymujący się wysoki poziom cholesterolu we krwi. Wysokie stężenie tego parametru stwierdzono również u dwóch pacjentów (ID: 1 i 34) w 3. p.k. W 4. p.k. nieprawidłowe wartości cholesterolu wystąpiły u czterech pacjentów (ID: 4, 8, 10 i 63). Z kolei w ostatnim punkcie kontrolnym podwyższony poziom cholesterolu stwierdzono u jednego pacjenta (ID: 10). Należy zaznaczyć, iż wzrost poziomu cholesterolu od wartości wyjściowej nastąpił u 10 pacjentów, przy czym u 9 z nich wartości te przekraczały przyjętą normę laboratoryjną w momencie kwalifikacji.

U pięciu pacjentów (ID: 1, 16, 30, 33 i 36) stwierdzono podwyższony poziom trójglicerydów we krwi, a u dwunastu podwyższony poziom cholesterolu LDL w 1. p.k. U jednego pacjenta (ID: 33) wysoki poziom obu tych parametrów utrzymywał się również w 2. p.k. Z kolei u pacjenta z ID: 10 odnotowano również nieprawidłową wartość trójglicerydów i cholesterolu LDL w 3 p.k. Za niski w stosunku do wartości referencyjnej poziom cholesterolu HDL zaobserwowano u jednego pacjenta (ID: 16) w 1 p.k.

Porównanie do wyników badań rejestracyjnych (BN40898, BN40900)

Ze względu na niewielką ilość danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enspryng wśród pacjentów włączonych do programu lekowego, nie można w pełni zestawić uzyskanych wyników z danymi zaobserwowanymi w badaniach klinicznych, w których najczęściej odnotowywano infekcje dróg moczowych i górnych dróg oddechowych, opryszczkę jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli oraz leukopenię, neutropenię i ból pleców. Analiza danych z badań klinicznych wykazała, że ok. 42% pacjentów przyjmujących satralizumab miało zaburzenia lipidowe w postaci podwyższonego poziomu cholesterolu we krwi. Według zgłoszonych w SMPT zdarzeń niepożądanych, u dwóch pacjentów (5%) zaraportowano infekcje (COVID-19 oraz infekcja górnych dróg oddechowych), natomiast u pięciu (12%) hiperlipidemię.

Ponadto, w badaniach rejestracyjnych odnotowano znaczny odsetek pacjentów, którzy doświadczyli wzrostu poziomu enzymów wątrobowych (ASPAT i ALAT) we krwi od wartości wyjściowej. Według danych z badań klinicznych, 18% pacjentów, którzy przyjęli satralizumab doświadczyło zwiększenia poziomu ASPAT, a 28% poziomu ALAT⁶. Wzrost tych parametrów zaobserwowano również w wynikach pozyskanych z SMPT – odpowiednio 9% (4 z 43 pacjentów) i 19% (8 z 43 pacjentów) doświadczyło wzrostu poziomu ASPAT i ALAT, który utrzymywał się ponad przyjętą normę laboratoryjną.

W badaniach klinicznych łącznie 4 pacjentów (4%) stosujących satralizumab doświadczyło wzrostu poziomu bilirubiny od wartości początkowej⁶. Z uwagi na brak wprowadzonych wyników poziomu bilirubiny przy kwalifikacji dla pacjentów z programu lekowego, określenie odsetka pacjentów, u których doszło do wzrostu tego parametru po podaniu leku jest niemożliwa. Łącznie u 16% (7 z 43 pacjentów) stwierdzono podwyższony poziom bilirubiny w punktach kontrolnych programu lekowego – u jednego pacjenta stwierdzono, iż wzrost tego parametru wynika z zespołu Gilberta.

4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁷, na dzień 10.07.2024 r., nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enspryng.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 10.07.2024 r.)⁸ odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa leku Enspryng. Odnotowano 601 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 411 przypadkach, wśród których 28 było śmiertelnych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>50) dotyczyły: zaburzeń układu nerwowego (190), infekcji i zarażeń (190), zaburzeń

⁶ EPAR Enspryng, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.109 [dostęp 17.07.2024].

⁷ <https://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 10.07.2024].

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> [dostęp: 10.07.2024].

ogólnych i stanów w miejscu podania (158), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (114), zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (75), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (70) oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych (69).

W bazie VigiAccess⁹ prowadzonej przez WHO, na dzień 10.07.2024 r., odnaleziono 445 zgłoszeń o działaniach niepożądanych satralizumabu. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (156), m.in.: zmęczenie (37), ból (27), osłabienie, zaburzenia chodu i gorączka (12 każde);
- zaburzenia układu nerwowego (128), m.in.: choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (34), ból głowy (32), hipestezja (18), parestezja (12);
- infekcje i zarażenia (106), m.in.: infekcje dróg moczowych (24), COVID-19 (17), zapalenie nosogardzieli (12), infekcje i zapalenie płuc (10 każde);
- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (97), m.in.: wykorzystanie leku poza wskazaniem (49), pominięcie dawki leku (13), przypadkowa ekspozycja na produkt leczniczy (9);
- zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (80), m.in.: bóle stawów (25), bóle pleców i skurcze mięśni (11 każde);
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (ang. *investigations*) (61), m.in.: wzrost poziomu cholesterolu we krwi i wzrost masy ciała (9 każde), nieprawidłowy wynik testu marszu (7), wzrost poziomu enzymów wątrobowych we krwi, nieprawidłowe badania diagnostyczne, spadek masy ciała (6 każde).

W bazie EudraVigilance¹⁰, na dzień 10.07.2024 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania satralizumabu u 286 pacjentów. Odnotowane działania niepożądane dotyczyły najczęściej: zaburzeń układu nerwowego (97), infekcji i zarażeń (75), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (50), zaburzeń w badaniach diagnostycznych (48) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (38).

⁹ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 10.07.2024].

¹⁰ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 10.07.2024].

5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA

5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku¹¹ we wskazaniu: G36.0 – zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (zespół Devica), poza technologią Enspryng, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
 - prednizon,
 - azatiopryna;
 - chlorochina;
 - cyklosporyna;
 - metotreksat;
 - cyklofosfamid;
 - sulfasalazyna;

Komentarz analityków

W przypadku wyżej wymienionych substancji czynnych zakres wskazań objętych refundacją jest znacznie szerszy i obejmuje m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

- w ramach programu lekowego B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2):
 - immunoglobulina ludzka (produkty lecznicze: Flebogamma DIF, Hizentra, Privigen, Kiovig, IgVENA) – do programu kwalifikują się pacjenci z chorobą Devica potwierdzoną wykonaniem:
 - rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego;
 - badania potencjałów wzrokowych;
 - badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4);
 - badania płynu mózgowo rdzeniowego;dotatkowo, u pacjentów występują przeciwwskazania do leczenia immunosupresyjnego lub jest ono nieskuteczne;
- w ramach chemioterapii: brak.

Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane w Polsce substancje lecznicze w przedmiotowym wskazaniu, za najbardziej odpowiedni komparator dla technologii Enspryng uznano dostępne w ramach programu lekowego B.67. immunoglobuliny.

5.2 Charakterystyka programu lekowego

Do programu lekowego B.67. kwalifikowano pacjentów z szerszego spektrum chorób neurologicznych, w tym pacjentów z chorobą Devica potwierdzoną wykonaniem badań diagnostycznych zgodnych z aktualnymi kryteriami. Zarówno w przypadku programu lekowego dla pacjentów leczonych satralizumabem, jak i programu lekowego B.67. jednym z kryteriów włączenia do programu była potwierdzona klinicznie obecność przeciwciał anty-AQP4.

¹¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 19.06.2024].

5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 7. Kryteria włączenia i wyłączenia do programu lekowego B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2) dla pacjentów z chorobą Devica

Kryteria włączenia*	
1. Do leczenia immunoglobulinami kwalifikowano pacjentów z chorobą Devica potwierdzoną wykonaniem: <ol style="list-style-type: none"> rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego, badania potencjałów wzrokowych, badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4), badania płynu mózgowo-rdzeniowego. 2. W przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.	
Kryteria wyłączenia (wersja z 2015 r.)*	Kryteria wyłączenia (wersja z 2024 r.)*
1. Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu lub 2. Nieskuteczność leczenia definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia.	1. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia, a w przypadku kontynuacji terapii - pomimo zastosowania każdego kolejnego cyklu leczenia. 2. Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą. 3. Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 4. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. 5. Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

*wybrano fragmenty odnoszące się do ocenianej technologii

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2015 r. <https://www.archiwum.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/02/Zalacznik-do-obwieszczenia9538.pdf> [dostęp: 11.07.2024] oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 11.07.2024].

5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Poniżej przedstawiono kryteria monitorowania leczenia chorych w programie lekowym B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych.

Tabela 8. Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)

Monitorowanie leczenia przed pierwszym podaniem immunoglobuliny dożylniej	
1) Morfologia krwi z rozmazem. 2) Oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej. 3) Oznaczenie aktywności ALT. 4) Oznaczenie aktywności AST. 5) Proteinogram. 6) Oznaczenie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał.	
Monitorowanie przed kolejnym podaniem (wersja z 2015 r.)	Monitorowanie przed kolejnym podaniem (wersja z 2024 r.)
1) Morfologia krwi z rozmazem. 2) Oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej. 3) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej. 4) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz 5) inne indywidualnie ustalone przez lekarza.	1) Morfologia krwi z rozmazem. 2) Oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej. 3) Oznaczenie aktywności ALT. 4) Oznaczenie aktywności AST. oraz do decyzji lekarza: 5) proteinogram;

	6) oznaczenie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. Należy także ocenić: 7) skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej.
--	--

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2015 r. <https://www.archiwum.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/02/Zalacznik-do-obwieszczenia9538.pdf> [dostęp: 11.07.2024] oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 11.07.2024].

5.3 Charakterystyka populacji objętej leczeniem

Analizie poddano pacjentów z rozpoznaniem G36.0 leczonych z wykorzystaniem immunoglobuliny dożylniej, którzy tworzą populację najbardziej zbieżną z populacją pacjentów leczoną ocenianą technologią lekową, tj. satralizumabem.

Zastosowano następujące kryteria populacji:

- wiek pacjentów powyżej 12 roku życia;
- obecność przeciwciał anty-AQP4.

Do analizy włączono 87 pacjentów spełniających ww. kryteria, leczonych immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67. Pierwszy pacjent otrzymał pierwszą dawkę leku we wrześniu 2015 roku, a ostatni w kwietniu 2024 roku. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł 3 dni, a najdłuższy ok. 75 miesięcy.

Tabela 9. Podstawowa charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia immunoglobulinami w programie lekowym B.67. zgodnie z przyjętymi kryteriami populacji

Płeć	
Kobieta n (%)	73 (84)
Mężczyzna n (%)	14 (16)
Wiek	
Mediana (min; max) [lata]	36 (13; 83)
Średnia (SD) [lata]	38 (18,8)
< 18 lat n (%)	5 (6)
≥ 18 lat n (%)	82 (94)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Większość pacjentów włączonych do programu stanowiły kobiety (84%). Wśród pacjentów, którzy otrzymali ocenianą technologię tylko pięciu (6%) było poniżej 18 r.ż. Mediana wieku wszystkich pacjentów zgłoszonych do programu wyniosła 36 (zakres: 13; 84) lat. Mediana czasu obserwacji wyniosła natomiast ok. 6 miesięcy.

5.4 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności

Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako punkt kontrolny 0. Monitorowanie programu lekowego odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie immunoglobulin w ramach programu lekowego B.67. miało miejsce w 2015 roku. Łącznie 87 pacjentów otrzymało immunoglobuliny. Należy zaznaczyć, iż trzech pacjentów w rejestrze dotyczyło więcej niż jedno ID programu. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (na dzień 4.07.2024 r.) otrzymał leczenie w kwietniu 2024 roku.

Dane SMPT dostępne były dla następujących punktów kontrolnych:

- 23 punkt kontrolny – 2 z 87 pacjentów;
- 22 punkt kontrolny – 2 z 87 pacjentów;
- 21 punkt kontrolny – 2 z 87 pacjentów;
- 20 punkt kontrolny – 2 z 87 pacjentów;
- 19 punkt kontrolny – 2 z 87 pacjentów;
- 18 punkt kontrolny – 3 z 87 pacjentów;
- 17 punkt kontrolny – 4 z 87 pacjentów;

-
- 16 punkt kontrolny – 7 z 87 pacjentów;
 - 15 punkt kontrolny – 7 z 87 pacjentów;
 - 14 punkt kontrolny – 7 z 87 pacjentów;
 - 13 punkt kontrolny – 8 z 87 pacjentów;
 - 12 punkt kontrolny – 11 z 87 pacjentów;
 - 11 punkt kontrolny – 11 z 87 pacjentów;
 - 10 punkt kontrolny – 13 z 87 pacjentów;
 - 9 punkt kontrolny – 15 z 87 pacjentów;
 - 8 punkt kontrolny – 18 z 87 pacjentów;
 - 7 punkt kontrolny – 19 z 87 pacjentów;
 - 6 punkt kontrolny – 22 z 87 pacjentów;
 - 5 punkt kontrolny – 28 z 87 pacjentów;
 - 4 punkt kontrolny – 32 z 87 pacjentów;
 - 3 punkt kontrolny – 35 z 87 pacjentów;
 - 2 punkt kontrolny – 44 z 87 pacjentów;
 - 1 punkt kontrolny – 50 z 87 pacjentów;
 - jedynie kwalifikacja – 37 z 87 pacjentów.

Zgodnie z przedstawionymi powyżej informacjami należy wskazać, że spośród 50 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki dla co najmniej 1. p.k., część nie posiadała uzupełnionych danych dotyczących oceny klinicznej, koniecznej do określenia skuteczności terapii. Dla 3 pacjentów nie zaraportowano wyników skuteczności i bezpieczeństwa w poszczególnych punktach kontrolnych: ID: 173 – pkt. 1; ID: 62 – pkt.4; ID: 71 – pkt.10.

Ocena stanu klinicznego

Analiza stanu klinicznego pacjentów przyjmujących immunoglobuliny wykazała, że w pierwszym punkcie kontrolnym 56% (N=28) leczonych, dla których zaraportowano wyniki, pozostało stabilnych, a u 20% (N=10) wykazano poprawę. W drugim punkcie kontrolnym poprawę zaobserwowano u 27% pacjentów (N=10), a 59% (N=27) pozostało stabilnych. Progresję choroby wykazano u dwóch pacjentów w 1 punkcie kontrolnym oraz u jednego pacjenta w 3,5,8 i 16 punkcie kontrolnym. Z powodu nieskuteczności leczenia czterech pacjentów ze wszystkich, którzy otrzymali immunoglobuliny (5%; ID: 62, 456, 3273 i 3348) zakończyło udział w programie lekowym. Tabela 10. przedstawia ocenę stanu klinicznego pacjentów leczonych immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67. W tabeli uwzględniono jedynie pacjentów, dla których dostępne były wyniki kolejnych punktów kontrolnych.

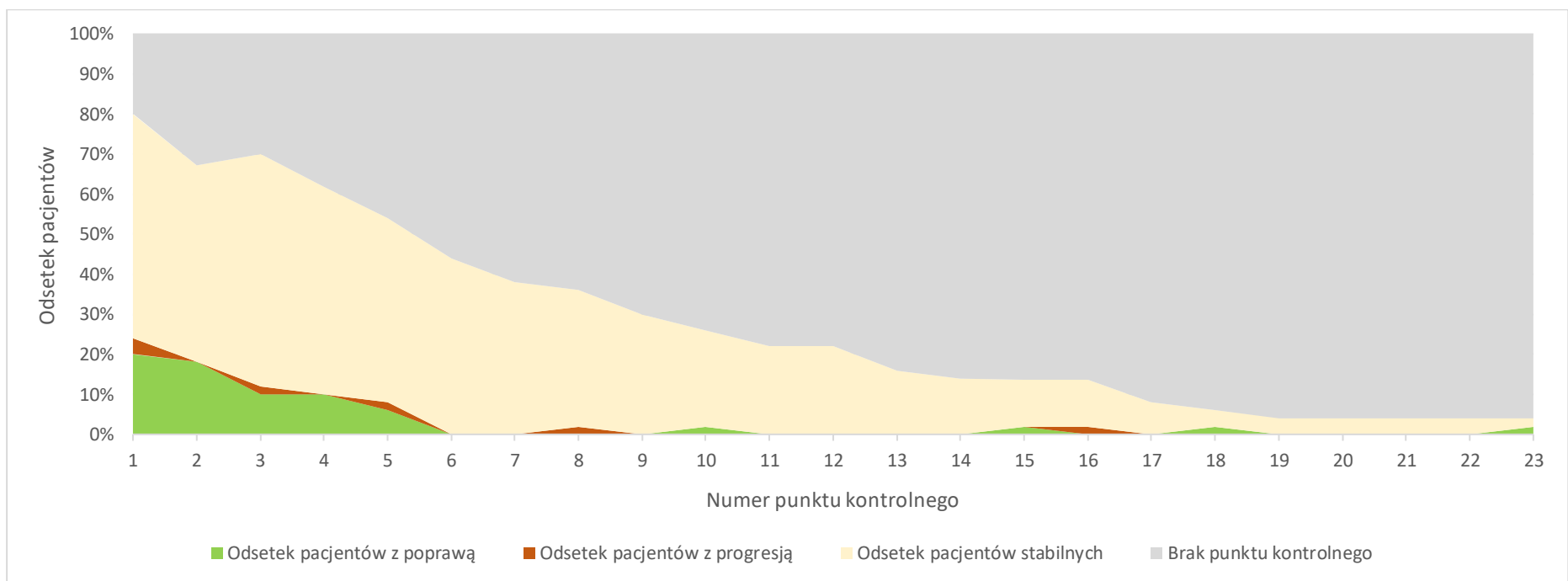
Tabela 10. Ocena stanu klinicznego pacjentów przyjmujących immunoglobuliny w kolejnych punktach kontrolnych

Punkt kontrolny	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Liczba pacjentów (N)	50	44	35	32	28	22	19	18	15	13	11	11	8	7	7	7	4	3	2	2	2	2	2	
Poprawa n (%)	10 (20)	10 (27)	5 (14)	5 (16)	3 (11)	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	1 (14)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (50)	
Progresja n (%)	2 (4)	0	1 (3)	0	1 (4)	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0
Stabilizacja n (%)	28 (56)	27 (59)	29 (83)	26 (81)	23 (85)	22 (100)	19 (100)	17 (94)	15 (100)	12 (92)	11 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)	6 (86)	6 (86)	4 (100)	2 (67)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	

N – liczba pacjentów, dla których zaraportowano dane

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Poniższy Rysunek 2 przedstawia ocenę stanu klinicznego wszystkich pacjentów, dla których dane SMPT były dostępne dla co najmniej 1. p.k. Należy zwrócić uwagę na wysoki odsetek leczonych, dla których nie zaraportowano wyników oceny klinicznej z kolejnych punktów kontrolnych. Zgodnie z danymi SMPT odsetek ten zwiększał się wraz z kolejnymi punktami kontrolnymi – w 1. punkcie wyniósł 20%, a w ostatnim 96%



Rysunek 2. Stan kliniczny pacjentów włączonych do analizy i leczonych immunoglobulinami w poszczególnych punktach kontrolnych

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Enspryng

W programie lekowym dla produktu leczniczego Enspryng jednym ze wskaźników oceny efektywności było wystąpienie rzutu choroby (czas do wystąpienia rzutu oraz częstość rzutów), oceniane na podstawie wyników skali EDSS, natomiast monitorowanie skuteczności leczenia pacjentów przyjmujących immunoglobuliny odbywało się na podstawie raportowanej oceny klinicznej, w której określano czy wystąpiła progresja, poprawa lub stabilizacja choroby. Według danych SMPT zaraportowanych dla pacjentów przyjmujących satralizumab wystąpienie rzutu choroby stwierdzono jedynie u jednego pacjenta (2%), natomiast wyniki uzyskane wśród pacjentów otrzymujących immunoglobuliny wykazały progresję w sumie u sześciu (7%) pacjentów ze wszystkich 87 włączonych do programu.

Należy jednak podkreślić, że ze względu na fakt, iż progresja nie musi być jednoznaczna z wystąpieniem rzutu choroby, powyższe zestawienie wyników należy interpretować z ostrożnością.

5.5 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa

5.5.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, z uwzględnieniem kryteriów populacji określonych w Rozdziale 5.2, do leczenia immunoglobulinami we wskazaniu G36.0 w ramach programu lekowego B.67. włączono w sumie 87 pacjentów, którzy mieli potwierdzoną obecność przeciwciał anty-AQP4 oraz byli powyżej 12 roku życia. Zakres dostępnych danych SMPT nie obejmował zgłaszanych zdarzeń niepożądanych lub wyników badań pacjentów w poszczególnych punktach końcowych.

U dwóch pacjentów (2%) jako przyczynę zakończenia programu podano nadwrażliwość na lek (nadwrażliwość wystąpiła przy pierwszym podaniu leku). Dodatkowo, u jednego pacjenta (1%) w wyniku reakcji alergicznej przerwano podawanie leku – pacjent ten nie zakończył jednak z tego powodu udziału w programie.

Wśród pacjentów włączonych do analizy dziewięć osób zmarło (10%). Mediana czasu do zgonu wyniosła ok. 5 miesięcy (zakres: 3 dni; 53 miesiące). W uwagach dotyczących zakończenia leczenia pozyskanych z bazy SMPT wskazano, że w jednym przypadku nastąpiła zatorowość płucna jako powikłanie leczenia – zgon nastąpił po 25 dniach od rozpoczęcia programu.

5.5.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹², na dzień 15.07.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania immunoglobulin.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ na dzień 15.07.2024 r., odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IVIg). Zarejestrowano łącznie 73 156 przypadków zdarzeń niepożądanych, z czego 48 575 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 5 051 zgonów). Wśród nich, w 47 przypadkach jako powód zastosowania leku podano spektrum zapalenia nerwów wzrokowych. W tej populacji najwięcej odnotowanych powikłań dotyczyło:

- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (25);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (23);
- infekcji i zarażeń (22);
- zaburzeń układu nerwowego (20).

W bazie VigiAccess¹⁴ prowadzonej przez WHO, na dzień 15.07.2024 r., odnaleziono 85 862 zgłoszeń działań niepożądanych immunoglobuliny ludzkiej normalnej. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (40 078), m.in. gorączka (7 820) i dreszcze (7 788);
- zaburzenia układu nerwowego (17 926), m.in. ból głowy (9 790) i zawroty głowy (1 704);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (16 009), m.in. świąd (4 373) i wysypka (4 214);
- infekcji i zarażeń (15 512), m.in. zapalenie zatok (2 680) i zapalenie płuc (1 730).

W bazie EudraVigilance¹⁵ do dnia 15.07.2024 r. odnotowano łącznie 16 802 przypadki działań niepożądanych dla preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Flebogamma DIF, Kiovig, Privigen, Hizentra). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7 720);
- zaburzeń układu nerwowego (3 741);
- infekcji i zarażeń (3 889);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2 821).

¹² <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 15.07.2024].

¹³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.07.2024].

¹⁴ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 15.07.2024].

¹⁵ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.07.2024].

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Enspryng

Z uwagi na fakt, iż zakres dostępnych danych SMPT dla programu lekowego B.67. nie obejmował zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań pacjentów w poszczególnych punktach kontrolnych, porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin i satralizumabu jest niemożliwe.

Biorąc pod uwagę dostępne dane, dwóch pacjentów przyjmujących immunoglobuliny zakończyło program lekowy ze względu na nadwrażliwość na lek. Dodatkowo, u jednego wystąpiła reakcja alergiczna, w wyniku której przerwano podawanie leku. W przypadku terapii satralizumabem nie zgłoszono żadnego przypadku nadwrażliwości. Dodatkowo, pośród pacjentów przyjmujących immunoglobuliny dziewięć osób zmarło, natomiast u pacjentów leczonych produktem leczniczym Enspryng w programie lekowym B.138.FM. nie odnotowano żadnego zgonu. Należy zaznaczyć, iż mediana wieku pacjentów leczonych immunoglobulinami w programie lekowym B.67. była niższa niż mediana wieku pacjentów leczonych satralizumabem w ramach programu lekowego B.138.FM. (wyniosły odpowiednio 36 i 48 lat). Z uwagi na brak oceny neurologicznej wraz z punktacją EDSS przy kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami, zestawienie populacji z obu programów lekowych pod kątem stanu pacjenta i stopnia zaawansowania choroby jest niemożliwe.

Zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa, profil najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych jest podobny w przypadku obu technologii – najczęściej odnotowane powikłania dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i zarażeń oraz zaburzeń układu nerwowego.

6 DOWODY NAUKOWE

6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie *clinicaltrials.gov* badań klinicznych z zastosowaniem satralizumabu przedstawia Tabela 14., znajdująca się w załączniku 9.1.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem satralizumabu w leczeniu NMOSD, odnaleziono 15 badań, z czego 4 obejmowały populację pacjentów zgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego. 2 badania (NCT02028884, NCT02073279), stanowiące badania rejestracyjne technologii Enspryng, mają status zakończonych, a wyniki dla nich zostały już opublikowane. Jedno badanie (NCT05269667) zostało przerwane ze względu na brak wystarczającej liczby uczestników. Celem badania NCT04660539 była natomiast ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności satralizumabu – badanie zostało zakończone 28.05.2024 r., natomiast jego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Wszystkie wyżej wymienione badania były przeprowadzane m.in. w Polsce.

6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Enspryng we wskazaniu: w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25 czerwca 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.3. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4(AQP4-IgG)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Enspryng (satralizumab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Do przeglądu systematycznego nie włączono badań opisanych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Enspryng, opracowanym na potrzeby wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022.

6.3 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na etapie czytania pełnych tekstów odrzucono 9 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje, z czego opisano 2, z uwagi na to, iż pozostałe z włączonych badań (Traboulsee 2020, Yamamura 2019) zostały już opisane w raporcie analitycznym dotyczącym leku Enspryng, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI i opublikowanym 25 lutego 2022 r. Poniżej przedstawiono długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wg badań klinicznych SAKuraStar (BN40900) i SAKuraSky (BN40898), będących badaniami rejestracyjnymi ocenianej technologii, pochodzące z publikacji Yamamura 2022 i Kleiter 2023.

Zaktualizowana analiza skuteczności obejmuje wyniki wszystkich pacjentów z badań SAKuraStar i SAKuraSky z dodatnim wynikiem przeciwciał anty-AQP4, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę satralizumabu w okresie podwójnie ślepej próby i otwartego przedłużenia badania (ang. *open-label extension*, OLE), od pierwszej dawki do punktu odcięcia danych, tj. 22 lutego 2021 r. Mediana czasu trwania ekspozycji na satralizumab wyniosła 4,4 (zakres: 0,1; 7,0) roku w SAKuraSky i 4,0 (zakres: 0,1; 6,0) roku w SAKuraStar. Analiza obejmuje w sumie 111 pacjentów, z czego 49 z badania SAKuraSky i 62 z SAKuraStar. 71 z 111 pacjentów (64%) otrzymywało satralizumab przez ≥ 192 tygodnie (3,7 roku). W tym punkcie czasowym, 71% (SAKuraSky) i 73% (SAKuraStar) pacjentów leczonych satralizumabem pozostało wolnych od nawrotu choroby zdefiniowanego w protokole badania. Według opublikowanych wcześniej wyników, w 144. tygodniu (2,8 roku) 85% (SAKuraSky) i 77% (SAKuraStar) pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał anty-AQP4 leczonych satralizumabem pozostało wolnych od nawrotu choroby.

Spośród pacjentów otrzymujących satralizumab w okresie ślepej próby, 100% (SAKuraSky) i ponad 90% (SAKuraStar) pozostało wolnych od ciężkiego nawrotu choroby w 96. tygodniu (1,8 roku). Długoterminowe dane wykazały, że ochrona przed ciężkim nawrotem została utrzymana – 91% pacjentów w SAKuraSky i 90% pacjentów w SAKuraStar pozostało wolnych od ciężkiego nawrotu choroby po 192 tygodniach (3,7 roku).

Dodatkowo, według zaktualizowanych danych, 90% (SAKuraSky) i 86% (SAKuraStar) pacjentów nie doświadczyło trwałego pogorszenia EDSS, a ogólny skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ang. *annualized relapse rate*, ARR) wynosił 0,12 (95% CI :0,08-0,18) w badaniu SAKuraSky i 0,08 (95% CI: 0,05-0,13) w SAKuraStar oraz pozostawał stabilny w czasie.

W zakresie zaktualizowanych danych dotyczących bezpieczeństwa, częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zakażeń była zgodna z częstością występowania zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie ślepej próby. Większość zdarzeń niepożądanych w całym okresie leczenia satralizumabem była łagodna lub umiarkowana pod względem nasilenia, a ponadto nie odnotowano zgonów ani reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem satralizumabu.

Podsumowując, według wyników z przedłużonego okresu obserwacji (OLE) badań SAKura, wysoki odsetek pacjentów pozostał wolny od nawrotów, ciężkich nawrotów lub pogorszenia choroby z niskim, stabilnym w czasie ARR. Należy jednak zwrócić uwagę, iż odsetek pacjentów wolnych od nawrotów zmniejszył się w stosunku do wcześniejszych danych, wyniósł odpowiednio 85% i 71% w badaniu SAKuraSky oraz 77% i 73% w SAKuraStar. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa pozostają spójne z danymi z okresu podwójnie ślepej próby.

6.4 Podsumowanie materiału dowodowego

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych na stronie *clinicaltrials.gov* z zastosowaniem satralizumabu w leczeniu NMOSD, odnaleziono 15 badań, z czego 4 obejmowały populację pacjentów zgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego. 2 badania (NCT02028884, NCT02073279), stanowiące badania rejestracyjne technologii Enspryng, mają status zakończonych, a wyniki dla nich zostały już opublikowane. Jedno badanie (NCT05269667) zostało przerwane ze względu na brak wystarczającej liczby uczestników. Celem badania NCT04660539 była natomiast ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności satralizumabu – badanie zostało zakończone 28.05.2024, natomiast jego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Wszystkie wyżej wymienione badania były przeprowadzane m.in. w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Enspryng we wskazaniu do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na etapie czytania pełnych tekstów odrzucono 9 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje, z czego opisano 2, z uwagi na to, iż pozostałe z włączonych badań zostały już opisane w raporcie analitycznym dotyczącym leku Enspryng, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI i opublikowanym 25 lutego 2022 r. Dwie pozostałe zakwalifikowane publikacje dotyczą długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu.

Według wyników z przedłużonego okresu obserwacji, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii pochodzących z badań SAKuraStar i SAKuraSky, będących badaniami rejestracyjnymi leku Enspryng, wysoki odsetek pacjentów pozostał wolny od nawrotów, ciężkich nawrotów lub pogorszenia choroby z niskim, stabilnym w czasie ARR. Mediana czasu trwania ekspozycji na satralizumab wyniosła 4,4 (zakres: 0,1; 7,0) roku w SAKuraSky i 4,0 (zakres: 0,1; 6,0) roku w SAKuraStar. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zgodnie z najnowszymi wynikami, odsetek pacjentów wolnych od nawrotów zmniejszył się w stosunku do wcześniejszych danych – wyniósł odpowiednio 85% i 71% w badaniu SAKuraSky oraz 77% i 73% w SAKuraStar. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa pozostały natomiast spójne z danymi z okresu podwójnie ślepej próby.

7 DANE Z INNYCH KRAJÓW

Podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną publikację, dotyczącą analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w której przedstawiono ocenę skuteczności satralizumabu u japońskich pacjentów z NMOSD.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonego badania.

Tabela 12. Ocena efektywności na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach

Publikacja	Wyniki
<p data-bbox="268 907 437 958">Nakashima 2024 Japonia</p> <p data-bbox="331 981 373 1010">Link</p>	<p data-bbox="587 577 1449 701">Metodyka: Dane retrospektywne z japońskiej bazy danych szpitalnych – Medical Data Vision. Do całej populacji włączano pacjentów z kodem ICD-10: G36.0 i H46 (zapalenie nerwu wzrokowego), którzy otrzymali pierwszą receptę na satralizumab między sierpniem 2020 r., a marcem 2022 r. (okres badania) i byli obserwowani ≥ 90 dni przed datą indeksowania.</p> <p data-bbox="587 707 699 736">Szczegóły:</p> <p data-bbox="587 741 1193 770">Data indeksowania: data pierwszego przypisania satralizumabu.</p> <p data-bbox="587 775 1449 842">Nawrót choroby: przepisanie jednego z następujących leków w ostrej fazie: metyloprednizolon w dawce 500 mg lub większej lub równoważnie glikokortykosteroidy dożylnie przez ≥ 3 kolejne dni, wymiana osocza lub leczenie immunoglobulinami.</p> <p data-bbox="587 846 1209 875">ARR – roczny wskaźnik nawrotów (ang. <i>annualized relapse rate</i>).</p> <p data-bbox="587 880 1449 947">Wyniki: Populacja obejmowała 131 pacjentów (w tym ok. 91% stanowiły kobiety), którym przepisano doustne glikokortykosteroidy (93,1%). Mediana wieku wyniosła: 53 lata (zakres: 13-86). Mediana okresu obserwacji wyniosła 197 dni (przedział międzykwartylowy: 57-351).</p> <ul data-bbox="587 952 1449 1182" style="list-style-type: none">• Odsetek pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę glikokortykosteroidów wzrósł wraz z czasem stosowania satralizumabu – odsetek pacjentów, u których stosowanie doustnych glikokortykosteroidów zmniejszyło się do 0 mg/dobę po 360 dniach ciągłego leczenia: 28,6 % (6/21 pacjentów);• Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów podczas ciągłego leczenia: 95,4% (mediana okresu obserwacji 197 dni).• ARR przed i po dacie indeksowania:<ul style="list-style-type: none">○ przed datą indeksowania: 0,70% (95% CI: 0,40-1,00);○ po dacie indeksowania: 0,17% (95% CI: 0,02-0,31). <p data-bbox="587 1187 730 1216">Ograniczenia:</p> <ul data-bbox="587 1220 1449 1368" style="list-style-type: none">• Niewielka próba obejmująca jedynie populację azjatycką (rasa żółta).• Krótki czas ekspozycji na satralizumab.• Brak porównania do standardowego leczenia.• Brak wyodrębnienia danych dla pacjentów z przeciwciałami przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG).• Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania satralizumabu.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

8 PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Kleiter 2023** Kleiter I. et al, *Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG–Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar*, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200071.
- Trabousee 2020** Trabousee A. et al, *Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*, *Lancet Neurol* 2020; 19: 402–12.
- Yamamura 2019** Yamamura T. et al, *Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, *N Engl J Med* 2019;381:2114–24.
- Yamamura 2022** Yamamura T. et al, *Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 66, 2022, 104025.

Pozostałe publikacje

- ChPL Enspryng** Charakterystyka produktu leczniczego Enspryng, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.06.2024].
- EPAR Enspryng** European Public Assessment report Enspryng, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 17.07.2024].
- EudraVigilance 2024** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 10.07.2024].
- FAERS** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> [dostęp: 10.07.2024 i 15.07.2024].
- MP wartości referencyjne** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27>. [dostęp: 16.07.2024].
- Nakashima 2024** Nakashima I. et al. *Real-world management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using satralizumab: Results from a Japanese claims database*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* Volume 84, April 2024, 105502.
- NCT02028884** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02028884?intr=Satralizumab&page=2&rank=12> [dostęp: 27.06.2024].
- NCT02073279** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073279?intr=Satralizumab&rank=8> [dostęp: 27.06.2024].
- NCT04660539** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660539?intr=Satralizumab&page=2&rank=14> [dostęp: 27.06.2024].
- NCT05269667** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05269667?intr=Satralizumab&page=2&rank=11> [dostęp: 27.06.2024].
- Obwieszczenie MZ z dnia 01.03.2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2015 r. <https://www.archiwum.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/02/Zalacznik-do-obwieszczenia9538.pdf> [dostęp: 11.07.2024].
- Obwieszczenie MZ z dnia 17.06.2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 19.06.2024].
- Obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2022** Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp 24.06.2024].
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://rejestrj.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 24.06.2024]; <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 10.07.2024 i 15.07.2024].
- Walczak 2017** Walczak A., *Rozszerzona Skala Niepełności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) – według J. Kurtzkego; Polski Przegląd Neurologiczny Tom 13, Nr 1 (2017);* https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491 [dostęp 11.07.2024].
- WHO VigiAccess** WHO VigiAccess <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 10.07.2024 i 15.07.2024].

9 ZAŁĄCZNIKI

9.1 Skala EDSS

Tabela 13. Składowe skali EDSS wraz z punktacją

UKŁADY FUNKCJONALNE (UF)	
Funkcje układu piramidowego	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia bez niesprawności
2	Minimalna niesprawność
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza
4	Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia
5	Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza
6	Tetraplegia
V	<i>Brak danych</i>
Funkcje mózdzku	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia, bez niesprawności
2	Łagodna ataksja
3	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4	Znaczna ataksja wszystkich kończyn
5	Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
V	<i>Brak danych</i>
X	<i>Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w UF układu piramidowego)</i>
Funkcje pnia mózgu	
0	Norma
1	Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności
2	Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność
3	Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
4	Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
5	Niezdolność do połykania lub mówienia
V	<i>Brak danych</i>
Funkcje układu czucia	
0	Norma
1	Oslabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn
2	Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub łożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn
3	Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub łożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach
4	Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach
5	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy
6	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy
V	<i>Brak danych</i>
Funkcje jelit i pęcherza moczowego	
0	Norma
1	Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagle parcie na mocz lub zatrzymanie moczu

2	Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz i funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie
3	Częste nietrzymanie moczu
4	Konieczność stałego cewnikowania
5	Utrata funkcji pęcherza moczowego
6	Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego
V	<i>Brak danych</i>
Funkcje wzrokowe (widzenie)	
0	Norma
1	Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67)
2	Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34)
3	Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21)
4	Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
5	W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
6	Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
V	<i>Brak danych</i>
X	<i>Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–6), kiedy obecne jest odskroniowe zblednięcie tarczy n. II</i>
Funkcje umysłowe	
0	Norma
1	Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS)
2	Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
3	Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
4	Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
5	Ośpienie lub ciężka niesprawność umysłowa
V	<i>Brak danych</i>
Inne funkcje	
0	Brak innych deficytów
1	Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM (wpisać)
V	<i>Brak danych</i>
ROZSZERZONA SKALA STANU NIESPRAWNOŚCI (EDSS)	
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1.0	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
1.5	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
2.0	Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
2.5	Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku
5.0	Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień).

	Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych – stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
5.5	Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje niemożność wykonania wszystkich czynności codziennych. Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych – stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
6.0	Chory wymaga okresowej lub stałej jednostronnej asysty (pomoc ortopedyczna: jedna kula lub laska), aby przejść około 100 m bez odpoczynku lub z odpoczynkiem (przystawianiem). Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
6.5	Chory wymaga stałej obustronnej asysty (pomoc ortopedyczna: dwie kule lub laski), aby przejść około 20 m bez odpoczynku. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
7.0	Chory niezdolny do przejścia więcej niż około 5 m, nawet z pomocą; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; zdolny do samodzielnego korzystania z wózka – samodzielnie napędza wózek i samodzielnie schodzi i wchodzi na wózek; pozostaje poza łóżkiem lub na wózku około 12 godzin na dobę. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF; bardzo rzadko tylko stopień 5 w UF układu piramidowego
7.5	Chory niezdolny do wykonania nawet kilku kroków; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; może wymagać pomocy przy przechodzeniu do i z wózka inwalidzkiego; napędza wózek samodzielnie, ale nie jest w stanie funkcjonować przez cały dzień, korzystając jedynie ze standardowego wózka inwalidzkiego, może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF
8.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub bywa przewożony w wózku inwalidzkim; może pozostawać sam poza łóżkiem przez większą część dnia; zachowana zdolność wykonywania większości zadań samoobsługi; sprawnie posługuje się kończynami górnymi. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia; potrafi wykonywać pewne czynności kończyną górną/kończynami górnymi; zachowuje niektóre funkcje samoopieki. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
9.0	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; może się komunikować (mówić) i przyjmować pożywienie (jeść). Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, przeważnie stopień 4 plus
9.5	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; nie jest w stanie skutecznie komunikować się ani jeść/połykać. Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, prawie we wszystkich stopień 4 plus
10	Śmierć z powodu SM

Źródło: opracowanie własne na podstawie Walczak 2017.

9.2 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 14. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących satralizumabu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd*	A Study In Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) With Satralizumab As An Intervention (SAkuraBonsai) NCT05269667	4	Przerwane (rekrutacja wystarczającej liczby uczestników badania okazała się niemożliwa)	02.08.2022	26.10.2023	26.10.2023	4	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05269667?intr=Satralizumab&page=2&rank=11	brak
Tak	Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD) NCT02028884	3	Zakończone	20.02.2014	06.06.2018	23.12.2021	85	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02028884?intr=Satralizumab&page=2&rank=12	18.04.2023
Bd*	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Satralizumab in Participants With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) NCT04660539	3	Zakończone	02.03.2021	28.05.2024	28.05.2024	119	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660539?intr=Satralizumab&page=2&rank=14	brak
Tak	Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) NCT02073279	3	Zakończone	05.08.2014	12.10.2018	31.01.2022	95	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073279?intr=Satralizumab&rank=8	01.03.2023

*Bd – brak danych.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 27.06.2024].

9.3 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enspryng w leczeniu SMA w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Enspryng OR satralizumab	121
#2	neuromyelitis optica spectrum disorders OR NMO SD OR NMO OR Devic's Syndrome OR Devic's Disease	7 344
#3	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 162 988
#4	#1 AND #2 AND #3	47

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enspryng w leczeniu SMA w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Enspryng OR satralizumab	84
#2	neuromyelitis optica spectrum disorders OR NMO SD OR NMO OR Devic's Syndrome OR Devic's Disease	863
#3	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	1 770 365
#4	#1 AND #2 AND #3	67

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enspryng w leczeniu SMA w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random* ".af	2 368 788
#2	randomized controlled trial.af	1 121 742
#3	controlled clinical trial.af	504 806
#4	placebo.af	543 776
#5	clinical trials.af	548 346
#6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 118 168
#7	(Enspryng OR satralizumab).af	416
#8	„Enspryng”.af	26
#9	7 OR 8	416
#10	neuromyelitis optica spectrum disorders OR NMO SD OR NMO OR Devic's Syndrome OR Devic's Disease	10 721
#11	6 AND 9 AND 10	156

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

9.4 Diagram selekcji publikacji

