



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Enspryng (satralizumab) we wskazaniu monoterapia lub w skojarzenie z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG)

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

nr 8/2022

Data ukończenia: 2.02.2022 r.

Spis treści

Spis treści	2
1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	5
1.1 Przedmiot analizy	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	5
1.3 Ocena populacji docelowej	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	5
1.5 Ocena siły interwencji.....	5
1.6 Ocena ekonomiczna.....	6
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	6
2. PRZEDMIOT ANALIZY	7
2.1 Informacje podstawowe	7
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	8
2.2.1. Przeciwwskazania.....	8
2.2.2. Diagnostyka	8
2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji	8
2.2.1.2 Monitorowanie.....	8
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	10
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	11
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	12
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	13
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	14
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	15
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	15
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	15
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	15
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	16
4.1 Szacowanie wielkości populacji	16
4.1.1. Opis metodyki	16
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	16
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	16
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	17
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
5.2 Opis badań	18
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	26

5.4	Ocena jakości badań.....	27
5.4.1.	Traboulee 2020	27
5.4.1.1.	Ocena jakości wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	27
5.4.1.2.	Opis komparatora.....	27
5.4.1.3.	Opis punktów końcowych.....	27
5.4.1.4.	Ocena innych elementów jakości badania	29
5.4.1.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	29
5.4.1.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	29
5.4.2.	Yamamura 2019.....	30
5.4.2.1.	Ocena jakości wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	30
5.4.2.2.	Opis komparatora.....	30
5.4.2.3.	Opis punktów końcowych.....	30
5.4.2.4.	Ocena innych elementów jakości badania	31
5.4.2.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	32
5.4.2.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	32
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	33
6.	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	34
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	34
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	48
6.3	Podsumowanie siły interwencji	49
7.	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	50
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	50
7.2	Oszacowanie kosztów terapii	50
7.2.1.	Założenia	50
7.2.2.	Wyniki	50
7.2.3.	Podsumowanie	50
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	51
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	53
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	54
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	54
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	54
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	54
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	54
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	54
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	54
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	55
9.1.	Populacja docelowa	55
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	55

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	55
10. PIŚMIENNICTWO	56
11. ZAŁĄCZNIKI	57
EPAR Enspryng – dane do oszacowania populacji	57
Informacja o wstępnych wynikach Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2021	57
Plan badania SAKuraSky	58
Plan badania SAKuraStar	58
Przeływ badania pacjentów SAKuraSky	59
Przeływ badania pacjentów SAKuraStar	60
Wyniki drugorzędowych punktów końcowych SAKuraSky	61
Wyniki drugorzędowych punktów końcowych SAKuraStar	62

1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Enspryng (satralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 ampulko-strzykawka 120 mg, w monoterapii lub w połączeniu z terapią immunosupresyjną (IST) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z zaburzeniami ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG). Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania efektu zdrowotnego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W Polsce w ramach programu lekowego refundowane są immunoglobuliny (IgG) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi AWMF 2021 jest to opcja terapeutyczna zalecana u dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia rytuksymabem lub ekulizumabem. Rytuksymab uzyskał pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT w ramach RDTL, nie oceniano natomiast ekulizumabu.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 305 (min. 298, max. 312). Przyjęto, że wszyscy ci pacjenci będą stosować satralizumab. Liczba pacjentów z zespołem Devica leczonych w programie B.67 (w 2020 r. 21 osób, 8 nowych) jest znacznie niższa niż oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych, jednak może lepiej odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów, którzy będą włączani do leczenia satralizumabem. Należy mieć na uwadze, że rzeczywiste wydatki NFZ związane z refundacją satralizumabu mogą być znacznie niższe. Ww. oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Siła interwencji satralizumabem była badana w dwóch badaniach fazy III, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo w układzie grup równoległych, co do których wiarygodności były pewne zastrzeżenia. Szczególne zastrzeżenia dotyczyły definicji pierwszorzędnego punktu końcowego, który w opinii EMA budził na tyle istotne wątpliwości, że zażądano kontroli praktyki prowadzenia badania klinicznego. Potwierdzono liczne zmiany w formularzu oceny nawrotu choroby, z niejednoznacznym wpływem na wyniki końcowe. Badania skonstruowano dla satralizumabu w monoterapii, kiedy stosowanie immunosupresji było zabronione oraz jako terapia dodana (add-on) do standardu terapeutycznego opartego o azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz doustną sterydoterapię. W każdym z badań byli uczestnicy z ośrodków polskich stanowiąc odpowiednio 8% i 28% badanych populacji.

1.5 Ocena siły interwencji

Monoterapia

Włączono 95 (57%) ze 168 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu, losowo przydzielonych do leczenia satralizumabem (n=63) lub placebo (n=32) między 5 sierpnia 2014 r. a 2 kwietnia 2017 r. Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby zakończył się zgodnie z planem, 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego pacjenta. Historia choroby i charakterystyka wyjściowa były ogólnie dobrze zbalansowane, z wyjątkiem płci: 77 (81%) z 95 uczestników stanowiły kobiety (46 [73%] z 63 w grupie SAT vs 31 [97%] w grupie PLC). Średnie wyniki dotyczące bólu i zmęczenia na początku badania były niskie w obu grupach. Mediana czasu trwania leczenia w okresie podwójnie ślepej próby wyniosła 92,3 tygodnie (zakres 0–202 tygodnie; IQR 40,3–120,4) w grupie satralizumabu oraz 54,6 tygodni (2–216 tygodni; IQR 15,2–94 ·9) w grupie placebo. Mediana

czasu trwania leczenia dla wszystkich pacjentów otrzymujących satralizumab w okresie podwójnie ślepej próby i przedłużenia wyniosła 95,9 tygodni (5–206 tygodni; IQR 71,9–164,6).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem w okresie podwójnie ślepej próby oceniany do 216 tygodnia obserwacji. HR wyniósł 0,45, 95% CI 0,23; 0,89; $p=0,018$. Wyniki interwencji wskazują na wyższą skuteczność w grupie seropozytywnej AQP-4. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe nie wskazują na istotnie statystyczne różnice w skuteczności.

Terapia dodana

Łącznie 83 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy badanej - 41 do grupy satralizumabu i 42 do grupy placebo. Pacjenci byli rekrutowani w 34 ośrodkach w 11 krajach, jednak w 5 ośrodkach nie zakwalifikowano żadnych pacjentów. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna w obu grupach. Mediana czasu trwania leczenia w okresie podwójnie ślepej próby wyniosła 107,4 tygodnia (zakres od 2 do 224) w grupie satralizumabu i 32,5 tygodnia (zakres od 0 do 180) w grupie placebo. Pacjenci w grupie placebo mieli krótszy czas do nawrotu i częstsze przypadki wycofania się z badania niż w grupie satralizumabu. Mediana czasu trwania leczenia wśród wszystkich pacjentów otrzymujących satralizumab w okresie podwójnie ślepej próby i przedłużenia wyniosła 143,1 tygodnia (zakres od 15 do 224).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem w okresie podwójnie ślepej próby oceniany do 216 tygodnia obserwacji. HR wyniósł 0,38, 95% CI 0,16; 0,88; $p=0,02$. Wyniki interwencji wskazują na wyższą skuteczność w grupie seropozytywnej AQP-4. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe nie wskazują na istotnie statystyczne różnice w skuteczności.

Analizy wrażliwości dla pierwszorzędownego punktu końcowego wskazują na niestabilność wyników w przypadku monoterapii (przedstawione w materiałach dodatkowych).

1.6 Ocena ekonomiczna

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, w związku z czym nie przygotowano modelu farmakoeconomicznego w przypadku satralizumabu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową. Niemieckie G-BA dopuszcza stosowanie leku Enspryng, ze względu na jego dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, którego dotyczy wskazanie. Kanadyjskie CADTH rekomenduje pozytywnie finansowanie leku Enspryng, pod warunkiem redukcji jego ceny. Odnaleziono także informacje o trwającej w toku ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE.

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że średni roczny koszt płatnika, uwzględniając pełny rok terapii zgodnie ze standardowym dawkowaniem, wyniesie [redacted]. Jest to koszt oszacowany jako maksymalny schemat dawkowania, bez uwzględnienia dodatkowych aspektów mogących wpływać na obniżenie oszacowania. Biorąc pod uwagę wielkość oszacowanej populacji całkowity wpływ na budżet może wynieść około [redacted] (zakres na podstawie wielkości populacji: [redacted]).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Skuteczność satralizumabu została przeprowadzona w oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań, w których testowano technologię jako monoterapię lub jako leczenie skojarzone z podstawową immunosupresją stosowaną standardowo. Wykazano ograniczenia związane z raportowaniem pierwszorzędownego punktu końcowego, które przekładają się na wnioskowanie dotyczące skuteczności i ocenę siły interwencji. Z uwagi na ramy metodologiczne opracowania nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych. Uwagę zwraca odsetek polskiej populacji uczestniczącej w badaniach rejestracyjnych 8% i 28% wszystkich pacjentów.

2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Enspryng, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułko-strzykawka, 1 ml
Substancja czynna	satralizumab
Oceniane wskazanie	monoterapia lub w skojarzenie z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG), G36.0
Kryteria diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> • degradacja otoczki mielinowej przynajmniej jednego z nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego - w 3 lub więcej segmentach, z przeważającym usytuowaniem w okolicy regionu bariery krew/mózg; • dodatni wyn k testu na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (materiał: surowica) <p>Co najmniej dwa z trzech kryteriów wspierających</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przyległa zmiana MRI rdzenia kręgowego rozciągająca się na 3 kręgi segmenty 2. MRI mózgu nie spełnia kryteriów diagnostycznych dla stwardnienia rozsianego 3. Status seropozytywny NMO-IgG
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-
Dawkowanie	<p>Dawki nasycające</p> <p>120 mg s.c. / dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.).</p> <p>Dawki podtrzymujące</p> <p>120 mg s.c. / cztery tygodnie</p>
Droga podania	podskórnie
Mechanizm działania	<p>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 i NMOSD. Funkcje IL-6 są związane z patogenezą zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, 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.</p> <p>W badaniach klinicznych oceniających satralizumab w leczeniu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego obserwowano obniżenie poziomu białka C-reaktywnego (CRP) i fibrynogenu oraz zmniejszenie aktywności układu dopełniacza (C3, C4 i CH50).</p>
Grupa ATC	L04AC19
Status leku sierocego	Tak, EU/3/16/1680: Orphan designation for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders

<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Podmiot odpowiedzialny (MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Enspryng w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format karty ostrzegawczej dla pacjenta, sposoby jej dystrybucji i wszystkie inne aspekty karty, z właściwymi krajowymi władzami. Karta ostrzegawcza dla pacjenta ma na celu wzmocnienie komunikacji na temat ryzyka zakażeń/ciężkich zakażeń, zapewnienie, że pacjenci wcześniej zwrócą się o pomoc medyczną w przypadku przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażeń, aby ułatwić rozpoznanie zakażeń w odpowiednim czasie, oraz zapewnienie, że fachowy personel medyczny jest świadomy potrzeby podjęcia w odpowiednim czasie właściwych działań.</p> <p>W każdym kraju członkowskim, gdzie produkt leczniczy Enspryng jest wprowadzony na rynek, podmiot odpowiedzialny zapewni, że cały fachowy personel medyczny i pacjenci/opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać, podawać lub stosować produkt leczniczy Enspryng, mają dostęp/otrzymali kartę ostrzegawczą dla pacjenta.</p>
<p>Data dopuszczenia do obrotu</p>	<p>2021-06-24</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny</p>	<p>Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy</p>

Źródło: ChPL Enspryng

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub

- histydynę,
- kwas asparaginowy,
- argininę,
- poloksamer 188

2.2.2. Diagnostyka

Głównie diagnostyka opiera się o badania obrazowe MRI oraz laboratoryjne (serologia) związane z obecnością specyficznych przeciwciał.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- MRI
- dodatni wynik testu obecności przeciwciał przeciwko akwaporynie 4

2.2.1.2 Monitorowanie

Zakażenia

U pacjentów z aktywnym zakażeniem podanie satralizumabu należy opóźnić do czasu opanowania. Zaleca się zachowanie czujności umożliwiającej wczesne wykrycie i rozpoznanie zakażenia u pacjentów. Leczenie należy opóźnić, jeśli u pacjenta rozwinie się jakiegokolwiek zakażenie poważne lub oportunistyczne; w takim przypadku rozpocząć leczenie prowadząc dalsze monitorowanie. Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności uzyskania wczesnej pomocy medycznej w przypadku przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażeń, aby ułatwić rozpoznanie zakażeń w odpowiednim czasie. Pacjenci powinni otrzymać kartę ostrzegawczą.

Szczepienia

Ze względu na nieustalone bezpieczeństwo kliniczne nie należy podawać żywych i żywych atenuowanych szczepionek jednocześnie z satralizumabem. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia satralizumabem powinna być zgodna z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi środków immunomodulujących lub immunosupresyjnych. Nie ma dostępnych danych dotyczących skutków podania szczepionek u pacjentów stosujących satralizumab. Zaleca się uaktualnienie statusu szczepień u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Reakcje związane ze wstrzyknięciem

Reakcje związane ze wstrzyknięciem obserwowane u pacjentów leczonych satralizumabem były głównie łagodne do umiarkowanych, a większość z nich wystąpiła w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu. Najczęstszymi zgłaszanymi symptomami ogólnoustrojowymi były biegunka i bóle głowy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami w miejscu wstrzyknięcia były: zaczerwienienie, rumień, świąd, wysypka i ból.

Masa ciała

W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby obserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 15\%$ względem wartości początkowej u 3,8% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 2,7% pacjentów otrzymujących placebo (lub w skojarzeniu z IS).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

- Neutrofile

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zmniejszenie liczby neutrofilii odnotowano u 31,7% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 21,6% pacjentów stosujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z IS). W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofilii miało charakter przemijający lub przerywany. U 9,6% pacjentów stosujących satralizumab liczba neutrofilii była niższa niż $1 \times 10^9 /l$, a w grupie placebo (lub w grupie placebo w skojarzeniu z IS) takie wartości odnotowano w 5,4% przypadków.

- Płytki krwi

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zmniejszenie liczby płytek krwi (poniżej $150 \times 10^9 /l$) odnotowano u 24,0% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 9,5% pacjentów stosujących placebo lub placebo w skojarzeniu z IS. Zmniejszone wartości płytek krwi nie były związane ze zdarzeniami krwotocznymi. W większości przypadków zmniejszona liczba płytek krwi miała charakter przemijający, a wartości nie spadały poniżej $75 \times 10^9 /l$.

- Enzymy wątrobowe

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT wystąpiło odpowiednio u 27,9% i 18,3% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 12,2% i 13,5% pacjentów stosujących placebo lub placebo w skojarzeniu z IS. W większości przypadków poziomy nie przekraczały wartości $3 \times GGN$ i miały charakter przemijający, ustępowały bez konieczności przerywania leczenia satralizumabem. Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT do wartości $>3 \times GGN$ wystąpiło odpowiednio u 2,9% i 1,9% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS). Wzrosty te nie wiązały się ze wzrostem wartości bilirubiny całkowitej. U jednego (1%) pacjenta stosującego satralizumab w skojarzeniu z IS zaobserwowano zwiększenie aktywności AIAT do wartości powyżej $5 \times GGN$ po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; po odstawieniu satralizumabu wartości te uległy normalizacji, a leczenie satralizumabem nie było wznowiane u tego pacjenta.

Parametry lipidowe

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego do wartości powyżej 7,75 mmol/l u 10,6% pacjentów otrzymujących satralizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 1,4% pacjentów otrzymujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z IS). Zwiększenie stężenia trójglicerydów powyżej 3,42 mmol/l zgłaszano u 20,2% pacjentów otrzymujących satralizumab w porównaniu z 10,8% pacjentów otrzymujących placebo.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Enspryng stosowany we wskazaniu monoterapia lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Inne zaburzenia neurologiczne (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8-G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79,7). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 0.0000 nowych przypadków, chorobowość związana z Inne zaburzenia neurologiczne (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8 - G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79,7) wynosiła odpowiednio 0,6000 u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 21 877,0 (17 390,4 - 27 135,7)
 - Kobiety: 9 829,8 (7 660,2 - 12 384,9)
 - Mężczyźni: 12 047,2 (9 507,0 - 15 050,9)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost, YLL*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 11 235,8 (9 588,9 - 13 130,2)
 - Kobiety: 4 388,8 (3 534,9 - 5 434,2)
 - Mężczyźni: 6 847,1 (5 576,9 - 8 408,7)

Tabela 2. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Inne zaburzenia neurologiczne (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8 -G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79,7)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	4 388,8000	6 847,1000	11 235,8000
DALY	9 829,8000	12 047,2000	21 877,0000

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: G36.0

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, *neuromyelitis optica*), inaczej choroba Devica jest autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno-demielinizacyjnym. Przez wiele lat choroba ta była traktowana jako wariant MS.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny NMO obejmuje objawy zajęcia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, chociaż u ponad połowy pacjentów występują również inne objawy ośrodkowe. W 2015 roku wprowadzono określenie chorób ze spektrum NMO (NMOSD *neuromyelitis optica spectrum disorders*). Są to zespoły objawów związane lub niezwiązane z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4), które jednak nie spełniają klasycznych kryteriów rozpoznania NMO. Zapalenie nerwu wzrokowego w NMO/NMOSD cechuje się często znacznie cięższym przebiegiem niż w MS. Typowe objawy kliniczne to ból, ubytki w polu widzenia, błyski nasilające się przy ruchach gałką oczną. Nielezione zapalenia nerwów wzrokowych szybko doprowadzają do trwałej utraty wzroku. Zajęcie rdzenia kręgowego objawia spastycznym niedowładem kończyn dolnych lub niedowładem czterokończynowym z zaznaczonym poziomem czucia. Zmiany w obrębie mózgowia stwierdza się u ponad połowy pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał przeciwko AQP4. Wśród innych objawów wymienia się zaburzenia hormonalne, takimi jak niedoczynność tarczycy, zaburzenia miesiączkowania, mlekotok i moczówka prosta. Występują także zaburzenia termoregulacji, zachowania i narkolepsja, upośledzenie pamięci długotrwałej, bolesne skurcze toniczne.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby waha się między 0,5–4,4/100 000 zależnie od szerokości geograficznej i jest najwyższa w populacji Dalekiego Wschodu. W Europie częstość występowania NMO wśród osób rasy białej jest znacznie niższa niż MS. Natomiast w krajach Dalekiego Wschodu oraz Ameryki Południowej NMO należy do najczęstszych chorób zapalno-demielinizacyjnych. W znacznej większości przypadków przebieg choroby jest nawrotowy (80–90%), tylko u 10–20% pacjentów NMO przebiega jednofazowo, najczęściej pod postacią izolowanego zapalenia nerwu wzrokowego (ON, *optic neuritis*) bądź poprzecznego zapalenia rdzenia (LETM, *longitudinally extensive transverse myelitis*). W tych przypadkach kobiety chorują równie często jak mężczyźni, podczas gdy w nawracających postaciach choroby kobiety zapadają na nią nawet 5–10-krotnie częściej. Średni wiek zachorowania to 39 lat, jest on o około 10 lat wyższy niż w przypadku MS.

Przebieg naturalny i rokowanie

Naturalny przebieg choroby jest zwykle ciężki, a śmiertelność po 5 latach od rozpoznania choroby wynosi średnio 25–30%. Nasilenie objawów jest zwykle większe w postaci jednofazowej niż nawrotowej NMO, jednak niepełne remisje po kolejnych rzutach choroby również prowadzą do narastania niesprawności i pogarszają rokowanie. Około połowa pacjentów po 7 latach trwania choroby cierpi na istotne zaburzenia funkcji ruchowych, większość chorych jest zmuszona do korzystania z wózka inwalidzkiego. Również zaburzenia widzenia w NMO cechują się szybką progresją. Po 5 latach trwania choroby u 60–70% pacjentów występuje ślepotą przynajmniej jednego oka.

Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje badanie obrazowe MRI, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie elektrofizjologiczne (badanie wzrokowych potencjałów wywołanych). Aktualnie obowiązujące kryteria diagnostyczne wymagają spełnienia głównych kryteriów klinicznych oraz potwierdzenia obecności przeciwciał AQP4-IgG w surowicy.

Choroba Devica wymaga różnicowania przede wszystkim z MS. Wczesne ustalenie rozpoznania jest istotne ze względu na inny schemat leczenia NMO i MS, a włączenie odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego w NMO może w istotny sposób wpłynąć na rokowanie.

Źródło: Gospodarczyk-Szot K. et al., Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devica (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO, Pol. Przegl. Neurol 2016;12(4):196-205.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

- wiek co najmniej 12 lat życia
- potwierdzone badaniami zapalenie nerwu wzrokowego (MRI+AQP-4)
- wykluczenie współistnienia stwardnienia rozsianego, innej choroby przebiegającej z demielinizacją lub progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii
- potwierdzony klinicznie co najmniej jeden rzut choroby
- brak uprzedniego leczenia inhibitorami interleukiny szóstej lub alemtuzumabem
- brak uprzednio stosowanego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku
- pacjent nie może być w stanie ciąży lub podczas laktacji, a w wieku rozrodczym konieczne jest stosowanie antykoncepcji
- ujemny wywiad w kierunku
- przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C
- uzależnienia od alkoholu lub innych substancji
- choroby uchyłkowej
- gruźlicy płuc
- syncytialnej choroby płuc
- chorób nowotworowych (w okresie ostatnich 5 lat)
- WBC >3000 / μ L
- neutrofile >2000/ μ L
- limfocyty >500/ μ L
- PLT >10 000/ μ L
- AST, ALT <1,5 górnej granicy normy

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (www.ptneuro.pl)
- the European Academy of Neurology (www.ean.org)
- the American Academy of Neurology (www.aan.com)
- the National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org.uk)
- the Association of British Neurologists (www.theabn.org)
- der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (www.awmf.org)
- Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net)
- Turning Research Into Practice (Trip) (www.tripdatabase.com)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-14. Odnaleziono 2 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Nazwa organizacji	Rekomendowane interwencje
<p>der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>AWMF</p> <p>2021</p> <p>Niemcy</p> <p>https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/03_0050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf</p>	<p>Rozpoczynając terapię NMOSD, należy uwzględnić aktywność choroby i status przeciwciał AQP4 IgG. Długookresowa terapia NMOSD z obecnością AQP4 IgG (powinna być rozpoczęta tak szybko jak to możliwe) obejmuje stosowanie:</p> <p>w I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymabu • ekulizumabu • azatiopryny lub mykofenolan mofetylu (u stabilnych pacjentów; w przypadku chorób współistniejących lub przeciwwskazań do rytuksymabu/ekulizumabu) • u dzieci zaleca się immunoglobuliny (ivIg) <p>w II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po rytuksymacie: ekulizumab / tocilizumab / terapia kombinowana • po ekulizumacie: rytuksymab/ tocilizumab / terapia kombinowana • po azatioprynie lub mykofenolanie mofetylu: rytuksymab / tocilizumab / terapia kombinowana <p>w III linii:</p> <p>terapia kombinowana i/lub plazmafereza/immunoabsorpcja (istnieje mało danych dotyczących kilku zmian terapii i nie ma jasno sformułowanych zaleceń dotyczących sekwencji terapeutycznych)</p> <p>Do 2019 r. zalecenia dotyczące leczenia NMOSD opierały się jedynie na prospektywnych oraz retrospektywnych seriach przypadków, opiniach ekspertów oraz opisach przypadków.</p> <p>nowe technologie:</p> <p>Istnieją serie przypadków i otwarte randomizowane badanie II fazy, dotyczące stosowania tocilizumabu w terapii opornej na leczenie lub wysoce aktywnej NMOSD, w którym wykazano pozytywne efekty w postaci redukcji zaostrzeń. W związku z tym, w ostatnich latach tocilizumab jest coraz częściej stosowany w NMOSD.</p> <p>W latach 2019/2020 opublikowano cztery wielośrodkowe badania RCT, w których trzy nowe substancje ekulizumab, inebilizumab, i satralizumab oceniono w porównaniu z placebo. We wszystkich badaniach osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy. W Niemczech w sierpniu 2019 ekulizumab został zatwierdzony jako pierwsza terapia w leczeniu zaburzeń AQP4 IgG NMOSD z nawracającą progresją choroby. W Szwajcarii ekulizumab i satralizumab są obecnie zatwierdzone do leczenia NMOSD z obecnością AQP4 IgG.</p> <p>Wszystkie aktualnie stosowane terapie (rytuksymab, azatiopryna, MMF i tocilizumab), poza ekulizumabem są stosowane "offlabel".</p>

Nazwa organizacji	Rekomendowane interwencje
<p>the Neuromyelitis Optica Study Group</p> <p>NEMOS</p> <p>2014</p> <p>Niemcy</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895189/</p>	<p>Celem leczenia NMO (ang. <i>neuromyelitis optica</i>) jest remisja choroby i redukcja objawów związanych z nawrotem, a także długoterminowa stabilizacja przebiegu choroby, poprzez zapobieganie jej nawrotom.</p> <p>Lekami stosowanymi u pacjentów z NMOSD z przeciwciałami AQP4 są:</p> <p>w I linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna • rytuksymab <p>a także immunoglobuliny (ivlg), u pacjentów z przeciwwskazaniami do immunosupresji, szczególnie u dzieci</p> <p>w II linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu • mitoksantron • metotreksat <p>w III linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab • terapia kombinowana: <ul style="list-style-type: none"> • steroidy + cyklosporyna A / metotreksat / azatiopryna • leki immunosupresyjne + plazmafereza • rytuksymab + metotreksat / immunoglobuliny

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie pacjentów z NMOSD z potwierdzoną obecnością AQP4-IgG opiera się na stosowaniu w I linii rytuksymabu lub azatiopryny, a według wytycznych z 2021 roku także ekulizumabu. Jako kolejny wybór można zastosować mykofenolan mofetylu lub coraz częściej stosowany tocilizumab. W sytuacji braku zadawalającej odpowiedzi lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy rozpocząć terapię wcześniej niestosowanymi lekami. W III linii leczenia wytyczne wymieniają terapie skojarzone i/lub plazmaferezę. W ostatnich latach opublikowano badania RCT dotyczące skuteczności inebilizumabu i satralizumabu, w których wykazano pozytywne efekty w postaci redukcji zaostrzeń choroby.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

- Satralizumab nie był wcześniej oceniany przez Agencję.
- Lek **MabThera (rytuksymab)** uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT w ramach RDTL (33/2019 z 18.04.2019 r.).
- W roku 2014 oceniano wnioski refundacyjne (zlecenia 194/2014, 196/2014, 200/2014, 227/2014 i 229/2014) dot. programu „Leczenie przetoczeniami **immunoglobulin** w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Immunoglobuliny są aktualnie refundowane we wskazaniu G36.0 Choroba Devica (NMO) w ramach programu B.67.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: leczenie immunosupresyjne/placebo (PLC)
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych rytuksymab, ekulizumab, tocilizumab lub mykofenolan mofetylu (u stabilnych pacjentów; w przypadku chorób współistniejących lub przeciwwskazań do rytuksymabu/ekulizumabu) immunoglobuliny (IgG) u dzieci oraz w przypadku przeciwwskazań do leczenia immunosupresyjnego
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: leczenie immunosupresyjne/PLC

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

- immunoglobuliny w ramach programu lekowego B.67
(produkty lecznicze Flebogamma DIF, Hizentra, Privigen, Kiovig, Ig VENA, Octagam)

Doprecyzowanie wskazania: w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Lek MabThera (rytuksymab) uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT w ramach RDTL (33/2019 z 18.04.2019 r.).

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W Polsce w ramach programu lekowego refundowane są immunoglobuliny (IgG) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi AWMF 2021 jest to opcja terapeutyczna zalecana u dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia rytuksymabem lub ekulizumabem. Rytuksymab uzyskał pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT w ramach RDTL, nie oceniano natomiast ekulizumabu w analizowanym wskazaniu.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

W [EPAR Enspryng](#) (s. 11, dostęp 27.01.2022 r.) podano, że zapadalność NMO(SD) wynosi 0,07-0,079 na 100 000 a chorobowość 1,04-1,09 na 100 000. Ludność Polski do oszacowań przyjęto na podstawie [spisu powszechnego GUS z 2021 r.](#) (dostęp 25.01.2022 r.). Na tej podstawie obliczono, że liczba nowych przypadków w Polsce wynosi od 27 do 30 osób rocznie, a liczba chorych od 397 do 416. Zgodnie [EPAR Enspryng](#) (s. 119, dostęp 27.01.2022 r.) u 70-80% występują przeciwciała przeciwko akwaporynie-4. Na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto, że w scenariuszu podstawowym liczba pacjentów wynosi 406 osób (średnia arytmetyczna z oszacowania liczby chorych w Polsce), a do leczenia satralizumabem będzie kwalifikować się 75% pacjentów, ponieważ występują u nich przeciwciała przeciwko akwaporynie-4. Ponadto przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować satralizumab.

Należy mieć jednak na uwadze, że w Polsce w ocenianym wskazaniu refundowane są immunoglobuliny w ramach programu lekowego B.67 (produkty lecznicze Flebogamma DIF, Hizentra, Privigen, Kiovig, Ig VENA, Octagam) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. Z informacji uzyskanych w dniu 27.01.2022 r. z bazy NFZ (dane do czerwca 2021 r.) wynika, że w latach 2015-2021 w programie B.67 leczono następującą liczbę pacjentów z ICD-10 G36.0:

- 2015 - 21 leczonych, 21 nowych,
- 2016 - 39 leczonych, 25 nowych,
- 2017 - 38 leczonych, 15 nowych,
- 2018 - 31 leczonych, 12 nowych,
- 2019 - 21 leczonych, 10 nowych,
- 2020 - 21 leczonych, 8 nowych,
- 2021 (dane do czerwca) - 23 leczonych, 7 nowych.

Liczba pacjentów z zespołem Devica leczonych w programie B.67 jest znacznie niższa niż oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych, jednak może lepiej odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów, którzy będą włączani do leczenia satralizumabem. Dalsze oszacowania prowadzono na podstawie danych epidemiologicznych, tak aby uzyskać górne ograniczenie wpływu na budżet NFZ. Należy mieć na uwadze, że rzeczywiste wydatki NFZ związane z refundacją satralizumabu mogą być znacznie niższe.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 20-23

Liczba osób leczonych rocznie: nie zidentyfikowano

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 305 (298 - 312)

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 305 (min 298, max 312). Przyjęto, że wszyscy ci pacjenci będą stosować satralizumab. Liczba pacjentów z zespołem Devica leczonych w programie B.67 (w 2020 r. 21 osób, 8 nowych) jest znacznie niższa niż oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych, jednak może lepiej odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów, którzy będą włączani do leczenia satralizumabem. Należy mieć na uwadze, że rzeczywiste wydatki NFZ związane z refundacją satralizumabu mogą być znacznie niższe. Ww. oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących satralizumab we wskazaniu monoterapia lub w skojarzenie z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) 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 2022-01-24 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategie wyszukiwania. 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 ograniczano 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 3. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	monoterapia lub w skojarzenie z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	satralizumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania pierwotne z randomizacją – Traboulsee 2020 porównujące SAT z PLC oraz Yamamura 2019 porównujące SAT + leczenie podstawowe z PLC + leczenie podstawowe. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: badanie fazy III, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo w układzie grup równoległych</p> <p>Akronim: Traboulsee 2020</p> <p>Źródło finansowania: Chugai Pharmaceutica I (Roche)</p>	<p>liczba ośrodków (wieloośrodkowe): wieloośrodkowe</p> <p>25 ośrodków, w tym 2 ośrodki z Polski - 8 włączonych pacjentów (stanowiących 8,4% populacji badanej)</p> <p>liczba ramion: 2</p> <p>randomizacja: w stosunku 2:1 SAT vs PLC, wykorzystano komputerowy system interaktywny działający w obszarze sieci internetowej, w którym zaimplementowano listę randomizacyjną dostarczoną przez sponsora</p> <p>zaślepienie: odwójne, pakiety zawierające fiołki były identyczne w ramionach badania, podobnie jak oznakowanie oraz plan przyjmowania produktu, zaślepienie obejmowało pacjentów oraz personel w ośrodkach badawczych</p> <p>Zaślepienie obejmowało również wyniki badań laboratoryjnych przed przystąpieniem do analizy pierwotnej. Parametry szczególnego zainteresowania to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie satralizumabu w surowicy • poziom białka C-reaktywnego • poziom interleukiny 6. wraz z receptorem • poziom przeciwciał przeciwko satralizumabowi • status przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. • poziom układu dopełniacza (C3, 4, 5). <p>Dopuszczalne odsłepienie mogło mieć miejsce w przypadku sytuacji alarmowej, w której informacja o przyjmowanej substancji miała istotne znaczenie dla postępowania, decyzja</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie nerwu wzrokowego (NMO) lub zaburzenie ze spektrum NMO (NMOSD), zdefiniowane w następujący sposób: • NMO zgodnie z definicją Wingerchuk 2006 (wymaga wszystkich z następujących 3 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • I. zapalenie nerwu wzrokowego, • II. ostre zapalenie rdzenia kręgowego, • III. co najmniej dwa z trzech kryteriów pomocniczych: zmiana w obrębie rdzenia kręgowego zidentyfikowana w rezonansie magnetycznym obejmująca 3 segmenty kręgów; MRI mózgu nie spełniające kryteriów diagnostycznych dla stwardnienia rozsianego; status seropozytywny NMO-IgG) • NMOSD zdefiniowany przez jedno z następujących kryteriów ze statusem seropozytywnym przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 podczas badania przesiewowego: • idiopatyczne pojedyncze lub nawracające przypadki rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥ 3 zmiany w MRI odcinka kręgowego rdzenia kręgowego); • zapalenie nerwu wzrokowego, pojedyncze, nawracające lub jednoczesne obustronne 	<p>Interwencja: satralizumab</p> <p>satralizumab będzie podawany podskórnie (SC) w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W).</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>placebo będzie podawane podskórnie (SC) w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W).</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem (TFR) w okresie podwójnie ślepej próby (DB) [Rama czasowa: do 216 tygodnia] <p>TFR zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia nawrotu w okresie DB. Nawrót zdefiniowany przez protokół był występowaniem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych przypisywanych zapaleniu nerwu wzrokowego (NMO) lub zaburzeniu ze spektrum nerwu wzrokowego (NMOSD). Opis objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost o 1,0 lub więcej punktów EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącym więcej niż 0 (lub wzrost o $\geq 2,0$ punktów EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0); • wzrost o 2,0 lub więcej punktów w co najmniej jednym właściwym dla danego objawu wyniku dla oceny układu czynnościowego (piramidowego, mózdzkowego, pnia mózgu, czuciowego, pokarmowego lub moczowego, pojedynczego oka); • wzrost o 1,0 lub więcej punktów w więcej niż jednym wyniku punktowym układu funkcjonalnego dla danego objawu, z wartością wyjściową wynoszącą co najmniej 1,0;

Ensprynng (satralizumab) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>wydawana po rozpatrzeniu indywidualnych przypadków przez badacza. typ hipotezy: superiority okres obserwacji: faza podwójnego zaślepienia - 1,5 roku możliwość przejścia do fazy otwartego stosowania w ramach wydłużonego dostępu dla pacjentów wolnych od nawrotu (rzutu choroby) - dodatkowe 24 tygodnie od ostatniej dawki inne informacje: Po randomizacji pacjenci otrzymywali satralizumab podskórnym lub placebo w tygodniu 0, 2. i 4., a następnie co 4 tygodnie w okresie podwójnie ślepej próby. Satralizumab podawano według tego samego schematu dawkowania podczas fazy otwartego stosowania w ramach wydłużonego dostępu dla pacjentów. Na podstawie wielkości próbki i obliczeń mocy statystycznej początkowo planowano zakończenie okresu podwójnej ślepej próby po 44 nawrotach określonych w protokole. Jednakże, aby zapobiec przedłużonej ekspozycji na lek o nieznanym bilansie ryzyka i korzyści, koniec okresu podwójnie ślepej próby został później zmodyfikowany tak, aby obejmował maksymalny czas trwania 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego pacjenta. Podczas badania zabronione były leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, mykofenolan mofetylu). Kortykosteroidy i dożylna immunoglobulina były również zabronione, z wyjątkiem terapii ratunkowej; terapia ratunkowa (np. dożylna kortykosteroidy) była dozwolona w leczeniu nawrotu (zdefiniowanego w protokole lub niezdefiniowanego w protokole). Środki przeciwbólowe były dozwolone.</p> <p>Plan badania: https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Plan_SAKuraStar.pdf</p> <p>Przeptyw pacjentów w badaniu SAKuraStar: https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Przep%C5%82yw_pacjent%C3%B3w_SAKuraStar.pdf</p>	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 1 udokumentowany nawrót (w tym pierwszego ataku) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) od 0 do 6,5 włącznie podczas badania przesiewowego wiek od 18 do 74 lat włącznie, w momencie uzyskania świadomej zgody zdolność i chęć udzielenia pisemnej świadomej zgody oraz spełnienia wymagań protokołu <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> początek klinicznego nawrotu (w tym pierwszy atak) w ciągu 30 dni przed przystąpieniem do badania <p>Kryteria wykluczenia związane z wcześniejszą lub równoczesną terapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakikolwiek wcześniejsze leczenie terapią inhibitorem interleukiny 6. (IL-6) (np. tocilizumab), alemtuzumab, napromienianie całego ciała lub przeszczep szpiku kostnego w dowolnym momencie przed przystąpieniem do badania jakikolwiek wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS (np. belimumabem), jakiegokolwiek inne leczenie zapobiegające nawrotom stwardnienia rozsianego (np. interferon, natalizumab, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid lub fumaran dimetylu) w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania jakikolwiek wcześniejsze leczenie anti-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do badania 		<ul style="list-style-type: none"> wzrost o 1,0 lub więcej punktów w wyniku punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów pojedynczego oka z wynikiem początkowym wynoszącym co najmniej 1,0. <p>Objawy musiały utrzymywać się przez >24 godziny i nie można ich przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych (np. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, niepożądane reakcje na leki). Nowe lub pogarszające się objawy neurologiczne, które wystąpiły < 31 dni po wystąpieniu nawrotu zdefiniowanego w protokole, uważano za część tego samego nawrotu (tj. jeśli 2 nawroty miały początek w dniach, które były od siebie oddalone o 30 dni, liczono je tylko jako 1 nawrót), a datą początku użytej w analizie była data pierwszego nawrotu. Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku oceny bólu w wizualnej skali analogowej (VAS) i oceny zmęczenia w skali funkcjonalnej oceny przewlekłej choroby (FACIT), od wartości początkowej do 24 tygodnia <p>Skala VAS jest subiektywną miarą bólu składającą się z linii 100 mm z dwoma punktami końcowymi reprezentującymi bez bólu (po lewej, 0) i „ból tak silny, jak to tylko możliwe” (po prawej, 100). Pacjentów poproszono o ocenę bólu poprzez umieszczenie znaku na linii odpowiadającej ich aktualnemu poziomowi bólu. Odległość wzdłuż linii od znaku „bez bólu” została następnie zmierzona linijką. Punktacja została przyznana na 100 punktów. Skala zmęczenia FACIT zawiera 13 pytań, które mierzą zmęczenie i osłabienie u pacjentów z chorobami przewlekłymi lub zagrażającymi życiu. W przypadku każdego pytania pacjent ocenia swój stan</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • leczenie dowolnym lekiem w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania <p>Kryteria wykluczenia dotyczące kwestii ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub laktacja • w wieku rozrodczym - pozytywny wyn k testu ciążyowego z surowicy podczas badania przesiewowego lub niechęć do stosowania środków antykoncepcyjnych (bariera fizyczna [uczestniczki lub partner] w połączeniu z produktem plemnikobójczym, pigułką antykoncepcyjną, plastrem, wstrzyknięciami, wkładką domaciczną lub system wewnątrzmacicznym) w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku • dowolny zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem drobnych operacji) w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania • diagnoza innej choroby demielinizacyjnej lub postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) • poważne niekontrolowane choroby współistniejące, które mogą wykluczać udział uczestnika, zgodnie z opisem -- > inne choroby układu nerwowego, choroby układu krążenia, choroby hematologiczne/hematopoezy, choroby układu oddechowego, choroby mięśni, choroby endokrynologiczne, choroby nerek/urologiczne, choroby układu pokarmowego, wrodzony lub nabyty ciężki niedobór odporności • aktywna infekcja (z wyłączeniem infekcji grzybiczych łożysk paznokci lub próchnicy zębów) w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania 		<p>w ciągu ostatniego tygodnia w 5-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 („wcale”) do 4 („bardzo”). Wynik został przekształcony w liczbę od 0 do 52, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniejsze zmęczenie i lepsze funkcjonowanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów bez nawrotów, • roczny wskaźnik nawrotów • zmiana wyników w stosunku do wartości wyjściowej w odstępach 24-tygodniowych w następujących pomiarach (szczegółowe wyniki zostały zaprezentowane w załączniku do niniejszego opracowania): <ul style="list-style-type: none"> • 36-elementowa skrócona ankieta dotycząca stanu zdrowia (składająca się z ośmiu części, przy czym każda skala została przekształcona w skalę od 0 do 100 i niższe wyniki wskazujące na zwiększoną niepełnosprawność); • EuroQol 5 (ocenione w skali od -0,109 do 1, z wyższymi wynikami odzwierciedlającymi lepszy stan zdrowia); • prędkość marszu na dystansie 25 stóp; • zmodyfikowana Skala Rankina (ocena od 0 do 6, gdzie 0 oznacza brak objawów, a 6 oznacza, że pacjent nie żyje); • ocena obciążenia Zarit Burden (oceniony od 0 do 88, przy czym 0 oznacza brak obciążenia, a wyższe wyniki oznaczają większe obciążenie opiekunów); • EDSS (ocena od 0 do 10, przy czym 0 oznacza normalne badanie

Enspryng (satralizumab) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone przewlekłe aktywne zapalenie wątroby typu B lub C • nadużywanie narkotyków lub a alkoholu w ciągu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania • zapalenie uchyłków, które zdaniem badacza może prowadzić do zwiększonego ryzyka powikłań, takich jak perforacja dolnego odcinka przewodu pokarmowego • czynna gruźlica (z wyłączeniem uczestników otrzymujących chemioprophylaktykę z powodu utajonego zakażenia gruźlicą) • czynna śródmiąższowa choroba płuc • otrzymanie jakiegokolwiek żywej lub żywej szczepionki atenuowanej w ciągu 6 tygodni przed przystąpieniem do badania • nowotwory złośliwe, rozpoznane w ciągu ostatnich 5 lat, w tym guzy lite, nowotwory hematologiczne i rak in situ (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy, który został całkowicie wycięty i wyleczony) • ciężkie reakcje alergiczne na środek biologiczny w wywiadzie (np. wstrząs, reakcje anafilaktyczne) • myśli samobójcze w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania lub historia próby samobójczej w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym • zespół Stevensa-Johnsona <p>Kryteria nieprawidłowości laboratoryjnych w badaniu przesiewowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • białe krwinki $<3,0 \times 10^3$/mikrolitr (μl) • liczba neutrofilii $<2,0 \times 10^3$ /μL • liczba limfocytów $<0,5 \times 10^3$ /μL • liczba płytek krwi $<10 \times 10^4$ /μL • ASP, ALT $>1,5$ górnej granicy normy. <p>Liczba pacjentów ogółem: 95 w grupie interwencji: 63 w grupie komparatora: 32</p>		<p>neurologiczne, a 10 oznacza śmierć z powodu NMOSD);</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrość wzroku (wykres Snellena i Sloana)

Ensprying (satralizumab) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: badanie fazy III, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo w układzie grup równoległych, po którym następuje otwarta faza przedłużona</p> <p>Akronim: Yamamura 2019</p> <p>Źródło finansowania: Chugai Pharmaceutica I (Roche)</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): wieloośrodkowe</p> <p>34 ośrodki, w tym 5 ośrodków z Polski - 23 włączonych pacjentów (stanowiących 27,7% populacji badanej)</p> <p>liczba ramion: 2</p> <p>randomizacja: w stosunku 1:1 SAT+BT vs PLC+BT, randomizacja będzie stratyfikowana według wyjściowego ARR i regionu geograficznego, wykorzystano komputerowy system interaktywny działający w obszarze sieci internetowej, w którym zaimplementowano listę randomizacyjną dostarczoną przez sponsora</p> <p>BT - ang. <i>baseline treatment</i>, leczenie podstawowe</p> <p>zaślepienie: podwójne, pakiety zawierające fiołki były identyczne w ramionach badania, podobnie jak oznakowanie oraz plan przyjmowania produktu, zaślepienie obejmowało pacjentów oraz personel w ośrodkach badawczych</p> <p>Zaślepienie badania nie powinna być łamana, z wyjątkiem nagłych przypadków medycznych (gdzie informacja o otrzymanym badanym leku ma wpływ na postępowanie terapeutyczne), wymogów regulacyjnych (np. w przypadku raportowania SAE), w przypadku wskazań dotyczących immunogenności. Możliwość odślepienia mogła być rozpatrzona wyłącznie po omówieniu każdego przypadku z Monitorem Medycznym. Wszystkie zgłoszenia skutkujące odślepieniem będą rejestrowane i zgłaszane do Monitora Medycznego. Jeśli badacz, personel placówki przeprowadzający ocenę lub pacjent nie zostanie zaślepienie, należało to uznać za poważne naruszenie protokołu.</p> <p>Poważne nieoczekiwane działania niepożądane (SUSAR), które podlegają zgłoszeniu w trybie przyspieszonym, powinny zostać ujawnione przez upoważniony personel Sponsora przed zgłoszeniem ich organom regulacyjnym</p> <p>typ hipotezy: superiority</p> <p>okres obserwacji: Pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu w okresie podwójnie ślepej próby lub którzy ukończyli okres podwójnie ślepej próby bez żadnego nawrotu, mogą wejść do okresu przedłużenia otwartej</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapalenie nerwu wzrokowego (NMO) lub zaburzenie ze spektrum NMO (NMOSD), zdefiniowane w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> NMO zgodnie z definicją Wingerchuk 2006 (wymaga wszystkich z następujących 3 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> I. zapalenie nerwu wzrokowego, II. ostre zapalenie rdzenia kręgowego, III. co najmniej dwa z trzech kryteriów pomocniczych: zmiana w obrębie rdzenia kręgowego zidentyfikowana w rezonansie magnetycznym obejmująca 3 segmenty kręgow; MRI mózgu nie spełniające kryteriów diagnostycznych dla stwardnienia rozsianego; status seropozytywny NMO-IgG) NMOSD zdefiniowany przez jedno z następujących kryteriów ze statusem seropozytywnym przeciwiał przeciwko akwaporynie-4 podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> idiopatyczne pojedyncze lub nawracające przypadki rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥ 3 zmiany w MRI odcinka kręgowego rdzenia kręgowego); zapalenie nerwu wzrokowego, pojedyncze, nawracające lub jednoczesne obustronne co najmniej 2 udokumentowane nawroty (w tym pierwszy atak) w ciągu ostatnich 24 miesięcy przed badaniem przesiewowym, co najmniej jeden nawrót w ciągu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania dozwolone było stosowanie przez pacjentów jednego z poniższych podstawowych terapii w zapobieganiu nawrotom, stosowane w stałej dawce, 	<p>Interwencja:</p> <p>satralizumab, stosowany wraz z leczeniem podstawowym</p> <p>satralizumab będzie podawany podskórnym (SC) w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W)</p> <p>Komparator:</p> <p>placebo, rozumiane jako stosowanie leczenia podstawowego</p> <p>placebo będzie podawane podskórnym (SC) w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W)</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem (TFR) w okresie podwójnie ślepej próby (DB) [Rama czasowa: do 216 tygodnia] <p>TFR zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia nawrotu w okresie DB. Nawrót zdefiniowany przez protokół był występowaniem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych przypisywanych zapaleniu nerwu wzrokowego (NMO) lub zaburzeniu ze spektrum nerwu wzrokowego (NMOSD).</p> <p>Opis objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost o 1,0 lub więcej punktów EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącym więcej niż 0 (lub wzrost o $\geq 2,0$ punktów EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0); wzrost o 2,0 lub więcej punktów w co najmniej jednym właściwym dla danego objawu wyniku dla oceny układu czynnościowego (piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, pokarmowego lub moczowego, pojedynczego oka); wzrost o 1,0 lub więcej punktów w więcej niż jednym wyniku punktowym układu funkcjonalnego dla danego objawu, z wartością wyjściową wynoszącą co najmniej 1,0; wzrost o 1,0 lub więcej punktów w wyn ku punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów pojedynczego oka z wynikiem początkowym wynoszącym co najmniej 1,0. <p>Objawy musiały utrzymywać się przez >24 godziny i nie można ich przypisać</p>

Ensprynng (satralizumab) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>próby. Ci pacjenci, którzy ukończą okres podwójnie ślepej próby bez nawrotu, zostaną poinstruowani, aby powrócić do ośrodka badania na 4 tygodnie (±7 dni) po ostatniej dawce w celu ponownej oceny jako dzień 1. dla okresu przedłużenia. W przypadku tych pacjentów, którzy wejdą w okres przedłużenia po nawrocie, oceny w dniu 1. fazy przedłużenia będą miały miejsce 31-60 dni po rozpoczęciu nawrotu. Przewiduje się, że okres przedłużenia potrwa jeden rok. Pacjenci, u których w okresie przedłużenia wystąpiły 2 nawroty, oba o nasileniu większym niż ostatni nawrót przed włączeniem do badania, należy przerwać leczenie.</p> <p>mediana obserwacji w fazie podwójnego zaślepienia w grupie SAT wyniosła 107,4 tygodnia (zakres 2-224)</p> <p>mediana obserwacji w fazie podwójnego zaślepienia w grupie PLC wyniosła 32,5 tygodnia (zakres 0-180)</p> <p>inne informacje: po randomizacji pacjenci otrzymywali satralizumab podskórnie lub placebo, w obu ramionach pacjenci stosowali leczenie podstawowe, w tygodniu 0, 2. i 4., a następnie co 4 tygodnie w okresie podwójnie ślepej próby. Satralizumab podawano według tego samego schematu dawkowania podczas fazy otwartego stosowania w ramach wydłużonego dostępu dla pacjentów.</p> <p>Leczenie podstawowe: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, doustne kortykosteroidy</p> <p>Na podstawie wielkości próbki i obliczeń mocy statystycznej testów początkowo planowano zakończenie okresu podwójnie ślepej próby po wystąpieniu 26 nawrotów określonych w protokole. Jednakże, aby zapobiec przedłużonej ekspozycji na lek o nieznanym bilansie ryzyka i korzyści, koniec okresu podwójnie ślepej próby został później zmodyfikowany tak, aby obejmował maksymalny czas trwania 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego pacjenta.</p> <p>W okresie podwójnie ślepej próby pacjentom pozwolono kontynuować leczenie podstawowe stałą dawką azatiopryny (maksymalnie 3 mg</p>	<p>w monoterapii przez 8 tygodni przed rozpoczęciem badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna • mykofenolan mofetylu • doustne kortykosteroidy • wyn k w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) od 0 do 6,5 włącznie podczas badania przesiewowego • wiek od 12 do 74 lat włącznie, w momencie uzyskania świadomej zgody • zdolność i chęć udzielenia pisemnej świadomej zgody oraz spełnienia wymagań protokołu <p>Kryteria wykluczenia: Kryteria wykluczenia związane z wcześniejszą lub równoczesną terapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie terapią inhibitorem interleukiny 6. (IL-6) (np. tocilizumab), alemtuzumab, napromienianie całego ciała lub przeszczep szpiku kostnego w dowolnym momencie przed przystąpieniem do badania • jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS (np. belimumabem), jakiegokolwiek inne leczenie zapobiegające nawrotom stwardnienia rozsianego (np. interferon, natalizumab, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid lub fumaran dimetylu) w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania • jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie anti-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do badania • udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania 		<p>wystąpieniu innych czynników klinicznych (np. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, niepożądane reakcje na leki). Nowe lub pogarszające się objawy neurologiczne, które wystąpiły < 31 dni po wystąpieniu nawrotu zdefiniowanego w protokole, uważano za część tego samego nawrotu (tj. jeśli 2 nawroty miały początek w dniach, które były od siebie oddalone o 30 dni, liczono je tylko jako 1 nawrót), a datą początku użytej w analizie była data pierwszego nawrotu.</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku oceny bólu w wizualnej skali analogowej (VAS) i oceny zmęczenia w skali funkcjonalnej oceny przewlekłej choroby (FACIT), od wartości początkowej do 24 tygodnia <p>Skala VAS jest subiektywną miarą bólu składającą się z linii 100 mm z dwoma punktami końcowymi reprezentującymi bez bólu (po lewej, 0) i „ból tak silny, jak to tylko możliwe” (po prawej, 100). Pacjentów poproszono o ocenę bólu poprzez umieszczenie znaku na linii odpowiadającej ich aktualnemu poziomowi bólu. Odległość wzdłuż linii od znaczka „bez bólu” została następnie zmierzona linijką. Punktacja została przyznana na 100 punktów. Skala zmęczenia FACIT zawiera 13 pytań, które mierzą zmęczenie i osłabienie u pacjentów z chorobami przewlekłymi lub zagrażającymi życiu. W przypadku każdego pytania pacjent ocenia swój stan w ciągu ostatniego tygodnia w 5-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 („wcale”) do 4 („bardzo”). Wynik został przekształcony w liczbę od 0 do 52, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniejsze zmęczenie i lepsze funkcjonowanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów bez nawrotów, • roczny wskaźnik nawrotów

Enspryng (satralizumab) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>na kilogram masy ciała na dobę), mykofenolanu mofetylu (maksymalnie 3000 mg na dobę) lub doustnych gl kokortykosteroidów (maksymalnie 15 mg ekwiwalentu prednizolonu dziennie) oprócz badanego leku. Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat mogli kontynuować otrzymywanie stałych dawek azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu z doustnymi gl kokortykosteroidami oprócz satralizumabu lub placebo. Stosowanie środków anti-CD20, w tym rytuksymabu, nie było dozwolone podczas badania i przez 6 miesięcy przed punktem początkowym. Zwiększenie dawki lub zmiany w leczeniu podstawowym nie były dozwolone podczas okresu podwójnie ślepej próby, ze względów bezpieczeństwa zezwolono na zmniejszenie dawki. W okresie przedłużenia pacjenci otrzymywali satralizumab z lub bez leczenia początkowego; wprowadzenie zmian lub zaprzestanie leczenia podstawowego było dozwolone.</p> <p>Plan badania został przedstawiony w załączniku niniejszego opracowania https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Plan_SAkuraSky.png</p> <p>Przeptyw pacjentów w badaniu SKuraSky stanowi załącznik do niniejszego opracowania https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Przep%C5%82yw_pacjent%C3%B3w_SAkuraSky.png</p>	<p>Kryteria wykluczenia dotyczące kwestii ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub laktacja • w wieku rozrodczym - pozytywny wyn k testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego lub niechęć do stosowania środków antykoncepcyjnych (bariera fizyczna [uczestniczki lub partner] w połączeniu z produktem plemnikobójczym, pigułką antykoncepcyjną, plasterem, wstrzyknięciami, wkładką domaciczną lub system wewnątrzmacicznym) w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku • dowolny zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem drobnych operacji) w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania • diagnoza innej choroby demielinizacyjnej lub postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) • poważne niekontrolowane choroby współistniejące, które mogą wykluczać udział uczestnika, zgodnie z opisem --> inne choroby układu nerwowego, choroby układu krążenia, choroby hematologiczne/hematopoezy, choroby układu oddechowego, choroby mięśni, choroby endokrynologiczne, choroby nerek/urologiczne, choroby układu pokarmowego, wrodzony lub nabyty ciężki niedobór odporności • aktywna infekcja (z wyłączeniem infekcji grzybiczych łożysk paznokci lub próchnicy zębów) w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania • potwierdzone przewlekłe aktywne zapalenie wątroby typu B lub C • nadużywanie narkotyków lub a alkoholu w ciągu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania 		<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyników w stosunku do wartości wyjściowej w odstępach 24-tygodniowych w następujących pomiarach (szczegółowe wyniki zostały zaprezentowane w załączniku do niniejszego opracowania): <ul style="list-style-type: none"> • 36-elementowa skrócona ankieta dotycząca stanu zdrowia (składająca się z ośmiu części, przy czym każda skala została przekształcona w skalę od 0 do 100 i niższe wyniki wskazujące na zwiększoną niepełnosprawność); • EuroQol 5 (ocenione w skali od -0,109 do 1, z wyższymi wynikami odzwierciedlającymi lepszy stan zdrowia); • zmodyfikowana Skala Rankina (ocena od 0 do 6, gdzie 0 oznacza brak objawów, a 6 oznacza, że pacjent nie żyje); • ocena obciążenia Zarit Burden (oceniony od 0 do 88, przy czym 0 oznacza brak obciążenia, a wyższe wyniki oznaczają większe obciążenie opiekunów); • EDSS (ocena od 0 do 10, przy czym 0 oznacza normalne badanie neurologiczne, a 10 oznacza śmierć z powodu NMOSD); • ostrość wzroku (wykres Snellena)

Enspryng (satralizumab) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie uchyłków, które zdaniem badacza może prowadzić do zwiększonego ryzyka powikłań, takich jak perforacja dolnego odcinka przewodu pokarmowego • czynna gruźlica (z wyłączeniem uczestników otrzymujących chemioprophylaktykę z powodu utajonego zakażenia gruźlicą) • czynna śródmiąższowa choroba płuc • otrzymanie jakiegokolwiek żywej lub żywej szczepionki atenuowanej w ciągu 6 tygodni przed przystąpieniem do badania • nowotwory złośliwe, rozpoznane w ciągu ostatnich 5 lat, w tym guzy łite, nowotwory hematologiczne i rak in situ (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy, który został całkowicie wycięty i wyleczony) • ciężkie reakcje alergiczne na środek biologiczny w wywiadzie (np. wstrząs, reakcje anafilaktyczne) • myśli samobójcze w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania lub historia próby samobójczej w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym <p>Kryteria nieprawidłowości laboratoryjnych w badaniu przesiewowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • białe krwinki $<3,0 \times 10^3$/mikrolitr (μl) • bezwzględna liczba neutrofilii $<2,0 \times 10^3$ /μL • bezwzględna liczba limfocytów $<0,5 \times 10^3$/μL • liczba płytek krwi $<10 \times 10^4$ /μL • aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) $>1,5$ górnej granicy normy. <p>Liczba pacjentów ogółem: 83 w grupie interwencji: 41 w grupie komparatora: 42</p>		

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji o badaniach klinicznych dotyczących satralizumabu w zespole Devica przeszukano bazę badań klinicznych zarejestrowanych w clinicaltrials.gov. Łącznie w bazie odnaleziono 4 badania, z których dwa to badania przedstawione w analizie siły interwencji.

- 1) wieloośrodkowe, jednoramiene badanie otwartej próby nad długoterminową skutecznością i bezpieczeństwem satralizumabu u pacjentów z NMOSD

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660539?term=satralizumab&cond=Devic+Disease&draw=2&rank=1>

- do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów
- dozwolone stosowanie azatiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz kortykosteroidów
- planowane zakończenie badania 30.04.2024

- 2) wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III nad skutecznością i bezpieczeństwem satralizumabu w monoterapii u pacjentów z NMOSD lub NMO

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073279?term=satralizumab&cond=Devic+Disease&draw=2&rank=2>

- badanie aktywne, nie prowadzące rekrutacji
- omówione jako Traboulsee 2020

- 3) wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III nad skutecznością i bezpieczeństwem satralizumabu jako terapia dodana do leczenia podstawowego u pacjentów z NMOSD lub NMO

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028884?term=satralizumab&cond=Devic+Disease&draw=2&rank=3>

- badanie aktywne, nie prowadzące rekrutacji
- omówione jako Yamamura 2019

- 4) badanie w celu oceny farmakokinetyki, skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji leczenia oraz farmakodynamiki satralizumabu u dzieci seropozytywnych w kierunku przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. z NMOSD

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05199688?term=satralizumab&cond=Devic+Disease&draw=2&rank=4>

- nowe badanie, nie prowadzące jeszcze rekrutacji
- wiek 2-11
- badanie bez grupy kontrolnej
- planowane zakończenie badania 28.02.2027

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Traboulee 2020

5.4.1.1. Ocena jakości wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie fazy III, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo w układzie grup równoległych

Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Dokonano oceny wiarygodności zgodnie z narzędziem opracowanym przez Cochrane. Wykazano, że badanie cechuje się pewnymi zastrzeżeniami, które dotyczą pomiaru pierwszorzędowego punktu końcowego. Pomimo szczegółowej oceny zaraportowanej w protokole, stwierdzenie że objawów charakteryzujących nawrót nie można przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych, wzbudza wątpliwości analityków Agencji, jak również zidentyfikowane przez EMA w procesie rejestracji nieścisłości i zastrzeżenia odnośnie procesu randomizacji i raportowania pierwszorzędowego punktu końcowego. Wobec tego uznano, że należy przypisać w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego pewne zastrzeżenia wiarygodności.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen, tym samym ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na „pewne zastrzeżenia”. Wykazano, że badanie cechuje się pewnymi zastrzeżeniami, które dotyczą pomiaru pierwszorzędowego punktu końcowego. Pomimo szczegółowej oceny zaraportowanej w protokole, stwierdzenie że objawów charakteryzujących nawrót nie można przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych, wzbudza wątpliwości analityków Agencji. Wobec tego uznano, że należy przypisać w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego pewne zastrzeżenia do pewności raportowanych danych.

5.4.1.2. Opis komparatora

placebo identyczne z interwencją

5.4.1.3. Opis punktów końcowych

Analizy skuteczności oparto na populacji z intencją wyleczenia. Analiza pierwotna została zaplanowana jako czas do wystąpienia 44 nawrotów zdefiniowanych jak w protokole, albo 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego pacjenta.

Rozważania dotyczące wielkości próby oparto na następujących siedmiu założeniach:

- dwustronny test log-rank;
- co najmniej 80% mocy na poziomie istotności 5%;
- współczynnik ryzyka (HR) satralizumabu w porównaniu z placebo przez pierwsze 2 miesiące od randomizacji wynosi 1,0;
- HR po pierwszych 2 miesiącach od randomizacji wynosi 0,25;
- czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego w protokole w ramieniu placebo zgodnie z rozkładem wykładniczym, ze współczynnikiem ryzyka przez 1 rok $h(t)=1,1295$;
- 2-letni wskaźnik rezygnacji wynoszący 10%;
- randomizacja 2:1 SAT vs PLC.

W oparciu o symulację Monte Carlo w założonych warunkach, liczba wymaganych pacjentów wyniosła 90.

Docelowy efekt 0,25 HR oszacowano na podstawie opisów przypadków u pacjentów z NMOSD, u których terapia anti-IL6 zmniejszyła liczbę nawrotów z całkowitej liczby od czterech do jednego wydarzenia na 6 miesięcy. Do oszacowania rozkładu czasu do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem dla każdej grupy zastosowano metodę Kaplana-Meiera.

Wskaźniki bez nawrotów (z 95% CI) i HR stosowano co 24 tygodnie w celu opisanego rozkładu czasu do pierwszego nawrotu zdefiniowanego w protokole. Zastosowano dwustronny test log-rank, stratyfikowany według wcześniejszej terapii w celu zapobiegania atakowi NMOSD (terapia zmniejszająca limfocyty B vs leki immunosupresyjne lub inne) oraz charakter ostatniego ataku w roku przed badaniem przesiewowym (pierwszy atak kliniczny pacjenta vs nawrót). Efekt leczenia wyrażono jako HR i 95% CI przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, ponownie stratyfikowanego według poprzedniej terapii (terapia zubażająca komórki B vs leki immunosupresyjne lub inne) oraz charakter ostatniego ataku w roku przed badaniem przesiewowym (pierwszy atak kliniczny vs nawrót).

Jako cenzurowane potraktowano:

- przerwanie okresu podwójnie ślepej próby;
- trwające leczenie w dacie odcięcia dla analiz;
- wejście w okres przedłużenia otwartej próby po wystąpieniu nawrotu klinicznego przed wdrożeniem wersji 5 protokołu (5 listopada 2015 r.), co wymagało, aby pacjenci mogli przejść do przedłużenia otwartej próby tylko po nawrocie zdefiniowanym w protokole.

W przypadku dwóch kluczowych analiz drugorzędowych określonych w protokole zastosowano ANCOVA, w tym grupę leczoną jako efekt stały z pomiarami wyjściowymi i czynnikami stratyfikacji (poprzednie leczenie [terapia zubażająca limfocyty B vs leki immunosupresyjne lub inne] oraz charakter ostatniego ataku [pierwszy kliniczny przypadek pacjenta atak vs nawrót]) jako współzmiennie. Brakujące dane zostały imputowane przy użyciu metody obserwacji bazowej; jeśli brakowało wartości pacjenta z 24 tygodnia, przypisywano wartość wyjściową. Wyniki przedstawiono jako średnie (95% CI).

Z wyjątkiem rocznego wskaźnika nawrotów, wszystkie dodatkowe analizy drugorzędowe zostały przeanalizowane przy użyciu metody powtarzanych pomiarów modelu efektów mieszanych, w tym grupy leczenia, wizyta określona w protokole i interakcja między wizytami jako efekty stałe, z pomiarami wyjściowymi i czynnikami stratyfikacji jako współzmiennymi i wizyta jako środek powtarzalny; W modelu przyjęto nieustrukturyzowaną macierz kowariancji. Roczny wskaźnik nawrotów obliczono jako całkowitą liczbę nawrotów doświadczanych przez pacjentów w każdym ramieniu leczenia podzieloną przez pacjento-lata ryzyka dla każdego roku okresu badania; 95% CI oparto na rozkładzie Poissona. Obliczono również roczny wskaźnik nawrotów na podstawie pacjento-lat ryzyka w całym okresie badania. Aby uwzględnić różne czasy trwania ekspozycji na leczenie w ramach badania wśród pacjentów, przekształcony logarytmicznie czas ekspozycji uwzględniono w modelu jako zmienną równoważącą.

5.4.1.4. Ocena innych elementów jakości badania

Inspekcje związane z nadzorem nad jakością ogólnej praktyki obydwu prowadzonych przez podmiot badań klinicznych wskazały na zastrzeżenia związane z trudnością skutecznego potwierdzenia doboru badaczy oceniających i leczących uczestników badania. Komitet CHMP stwierdził, że nawet jeśli dokumentacja nie była sporządzona z należytą starannością, **nie ma dowodów** na to, że doszło do odślepienia personelu.

Dodatkowe wykazane nieprawidłowości dotyczyły przeglądu oceny pierwszorzędnego punktu końcowego. Wnioskodawca przyznał dokonanie licznych zmian w formularzach oceny oraz w ocenie sekwencji zdarzeń:

- dostęp do systemu elektronicznej dokumentacji przez osoby mogące nie być uprawnionymi;
- zastosowanie procesu papierowego zamiast elektronicznego zbierania danych;
- niekompletne działanie naprawcze polegające na złożeniu pakietów zawierających informacje o nawrocie z zapytaniami, w których tekst został obciążony w niektórych ze względu na ograniczenia techniczne.

Ostatecznie uznano, że zmiany te były wymagane w celu zapewnienia kompletnych danych a przyznane uprawnienia były adekwatne.

5.4.1.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EMA oraz oceny jakości narzędziem RoB 2.0 zidentyfikowano ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Zastrzeżenia odnoszące się do pomiaru pierwszorzędnego punktu końcowego. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości podczas inspekcji GCP, należy mieć na uwadze, że pomimo złożenia wyjaśnień przez podmiot odpowiedzialny wyniki należy przyjąć z ograniczoną pewnością.
- Zastrzeżenia odnoszące się do utrzymania prawidłowego podwójnego zaślepienia podczas badania. W opinii CHMP nie zgromadzono materiału dowodowego pozwalającego na stwierdzenie odślepienia podczas badania.
- Rozbieżność między nawrotami zdiagnozowanymi przez lekarza a nawrotami określonymi w protokole budzi pewne wątpliwości co do wielkości efektu w rzeczywistej praktyce. Weryfikacja definicji i dokumentacji wskazuje, że nawroty potwierdzone klinicznie można uznać za bardziej odpowiednie wydarzenia. Ponadto, w badaniu BN40900 nawroty wymagające leczenia ratunkowego lub zmiany w leczeniu podstawowym były traktowane jako zdarzenia, zamiast prowadzić do cenzurowania. Po wyłączeniu tych pacjentów skuteczność kliniczna nie była już istotna statystycznie. **Wyniki analizy wrażliwości dla parametru HR pierwszorzędnego punktu końcowego zostały przedstawione w [dodatku](#) do publikacji źródłowej jako wykresy S5-S8.**
- Brak wykazania statystycznie istotnego wpływu leczenia na analizowane w badaniu kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, co może być spowodowane niskimi wartościami wyjściowymi i niewłaściwym pomiarem punktów czasowych — dane zebrane tylko od pacjentów bez nawrotów. Heterogeniczność badanych populacji może zwiększać reprezentatywność całej kohorty poprzez uwzględnienie większej ilości rzeczywistej zmienności NMOsD, jednak analizy podgrup nie mają mocy statystycznej.
- Brak reprezentatywności grupy pacjentów. Tylko czterech pacjentów w wieku 65 lat lub starszych brało udział w badaniach. Do dwóch głównych badań włączono 24 pacjentów seropozytywnych AQP4 (5 leczonych placebo, 19 satralizumabem) w wieku > 55 lat. W tych przypadkach wystąpiły 4 przypadki PDR (1 w satralizumabie) i 6 nawrotów leczonych terapią ratunkową (wszystkie w satralizumabie). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów i zdarzeń trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski w analizach podgrup, ale podobny trend obserwuje się u pacjentów w wieku powyżej 55 lat, jak u młodszych pacjentów.

5.4.1.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych w głównej mierze dotyczą metodologii raportowania skuteczności w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego. Wyjaśnienia zostały szczegółowo przedstawione wyżej.

5.4.2. Yamamura 2019

5.4.2.1. Ocena jakości wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Dokonano oceny wiarygodności zgodnie z narzędziem opracowanym przez Cochrane. Wykazano, że badanie cechuje się pewnymi zastrzeżeniami, które dotyczą pomiaru pierwszorzędnego punktu końcowego. Pomimo szczegółowej oceny zaraportowanej w protokole, stwierdzenie że objawów charakteryzujących nawrót nie można przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych, wzbudza wątpliwości analityków Agencji, jak również zidentyfikowane przez EMA w procesie rejestracji nieścisłości i zastrzeżenia odnośnie procesu randomizacji i raportowania pierwszorzędnego punktu końcowego. Wobec tego uznano, że należy przypisać w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego pewne zastrzeżenia wiarygodności.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen, tym samym ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na „pewne zastrzeżenia”. Wykazano, że badanie cechuje się pewnymi zastrzeżeniami, które dotyczą pomiaru pierwszorzędnego punktu końcowego. Pomimo szczegółowej oceny zaraportowanej w protokole, stwierdzenie że objawów charakteryzujących nawrót nie można przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych, wzbudza wątpliwości analityków Agencji. Wobec tego uznano, że należy przypisać w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego pewne zastrzeżenia do pewności raportowanych danych.

5.4.2.2. Opis komparatora

placebo identyczne z interwencją, stosowane wraz z terapią podstawową

5.4.2.3. Opis punktów końcowych

Analizy skuteczności oparto na populacji z intencją wyleczenia. Analiza pierwotna została zaplanowana jako czas do wystąpienia 44 nawrotów zdefiniowanych jak w protokole, albo 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego pacjenta.

Rozważania dotyczące wielkości próby oparto na następujących założeniach:

- dwustronny test log-rank;
- co najmniej 80% mocy na poziomie istotności 5%;
- 66,5% zmniejszenie ryzyka nawrotu, tj. czas do pierwszego zdefiniowanego protokołem ryzyka nawrotu satralizumabu w porównaniu z placebo wynosi 0,335;

- czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego w protokole w ramieniu placebo zgodnie z rozkładem wykładniczym, ze współczynnikiem ryzyka przez 1 rok $h(t)=0,4184$;
- 2-letni wskaźnik rezygnacji wynoszący 10%.

W oparciu o symulację Monte Carlo w założonych warunkach, liczba wymaganych pacjentów wyniosła 70. Do oszacowania rozkładu czasu do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem dla każdej grupy zastosowano metodę Kaplana-Meiera.

W przypadku dwóch kluczowych analiz drugorzędowych określonych w protokole zastosowano ANCOVA, w tym grupę leczoną jako efekt stały z pomiarami wyjściowymi i czynnikami stratyfikacji (poprzednie leczenie [terapia zubażająca limfocyty B vs leki immunosupresyjne lub inne] oraz charakter ostatniego ataku [pierwszy kliniczny przypadek pacjenta atak vs nawrót]) jako współzmiennne. Brakujące dane zostały imputowane przy użyciu metody obserwacji bazowej; jeśli brakowało wartości pacjenta z 24 tygodnia, przypisywano wartość wyjściową. Wyniki przedstawiono jako średnie (95% CI).

Z wyjątkiem rocznego wskaźnika nawrotów, wszystkie dodatkowe analizy drugorzędowe zostały przeanalizowane przy użyciu metody powtarzanych pomiarów modelu efektów mieszanych, w tym grupy leczenia, wizyta określona w protokole i interakcja między wizytami jako efekty stałe, z pomiarami wyjściowymi i czynnikami stratyfikacji jako współzmiennymi i wizyta jako środek powtarzalny; W modelu przyjęto nieustrukturyzowaną macierz kowariancji. Roczny wskaźnik nawrotów obliczono jako całkowitą liczbę nawrotów doświadczanych przez pacjentów w każdym ramieniu leczenia podzieloną przez pacjento-lata ryzyka dla każdego roku okresu badania; 95% CI oparto na rozkładzie Poissona. Obliczono również roczny wskaźnik nawrotów na podstawie pacjento-lat ryzyka w całym okresie badania. Aby uwzględnić różne czasy trwania ekspozycji na leczenie w ramach badania wśród pacjentów, przekształcony logarytmicznie czas ekspozycji uwzględniono w modelu jako zmienną równoważącą.

5.4.2.4. Ocena innych elementów jakości badania

Inspekcje związane z nadzorem nad jakością ogólnej praktyki obydwu prowadzonych przez podmiot badań klinicznych wskazały na zastrzeżenia związane z trudnością skutecznego potwierdzenia doboru badaczy badających i leczących uczestników badania. W odpowiedzi na prośbę zespołu inspekcyjnego, wnioskodawca dokonał przeglądu tych kwestii i we współpracy z CRO i personelem ośrodków dostarczył potwierdzenie dla rozdzielenia ról wszystkich oprócz 6 z 86 wskazanych, których nie można było rozwiązać z powodu zamknięcia ośrodka lub zmiany personelu. CHMP stwierdził, że nawet jeśli dokumentacja mająca na celu zapewnienie, że badacze badający i leczący zostali rozdzieleni w niektórych przypadkach, nie była optymalna, **nie ma dowodów** na to, że doszło do odślepienia personelu oceniającego.

Dodatkowe wykazane nieprawidłowości dotyczyły przeglądu składu Komitetu właściwego do oceny Punktów Końcowych powołanego przez Sponsora, zapytań kierowanych do badaczy i zmiany formularzy do oceny nawrotu. W zintegrowanym raporcie zidentyfikowano jedno wiodące zastrzeżenie.

Ponadto odnotowano liczne dostępy do systemu elektronicznego (VCAS) używanego do zarządzania formularzami oceny nawrotów. W odpowiedzi na pismo zespołu inspekcyjnego wnioskodawca przyznał dokonanie licznych zmian w formularzach pakietów oraz wykazał ograniczenia w ocenie czasowej sekwencji zdarzeń:

- zastosowanie procesu papierowego zamiast elektronicznego zbierania danych
- niekompletne działanie naprawcze polegające na złożeniu pakietów zawierających informacje o nawrocie z zapytaniami w eTMF, tekst został obcięty w niektórych zapytaniach ze względu na ograniczenia techniczne.

W ramach odpowiedzi przeprowadzono wewnętrzny przegląd po zablokowaniu bazy danych w celu zidentyfikowania i oceny wpływu poprawek dokumentacji nawrotów. Z raportu wynika, że kwerendy danych były odpowiednio uruchamiane i w razie potrzeby powodowały korekty formularzy. Co więcej, ocena ważności wszystkich wprowadzonych zmian, przy użyciu danych klinicznych dostępnych w pełnej dokumentacji nawrotu, może zidentyfikować uzasadnienie dla każdej wprowadzonej modyfikacji. W trakcie ustnych wyjaśnień potwierdzono, że cała dokumentacja została skompletowana i złożona we wskazanej kolejności, a działania naprawcze zostały rozwiązane. Ostateczne stanowisko wnioskodawcy było takie, że zmiany te były wymagane w celu zapewnienia kompletnych danych. Jeśli dostęp do VCAS był wielokrotny, wnioskodawca dokonał

stosownego przeglądu wykazu dostępu przez użytkowników i potwierdził, że uprawnienia zostały przyznane w odpowiedni sposób.

5.4.2.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EMA oraz oceny jakości narzędziem RoB 2.0 zidentyfikowano ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Zastrzeżenia odnoszące się do pomiaru pierwszorzędnego punktu końcowego. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości podczas inspekcji GCP, należy mieć na uwadze, że pomimo złożenia wyjaśnień przez podmiot odpowiedzialny wyniki należy przyjąć z ograniczoną pewnością.
- Zastrzeżenia odnoszące się do utrzymania prawidłowego podwójnego zaślepienia podczas badania. W opinii CHMP nie zgromadzono materiału dowodowego pozwalającego na stwierdzenie odślepienia podczas badania.
- Rozbieżność między nawrotami zdiagnozowanymi przez lekarza a nawrotami określonymi w protokole budzi pewne wątpliwości co do wielkości efektu w rzeczywistej praktyce. Weryfikacja definicji i dokumentacji wskazuje, że nawroty potwierdzone klinicznie można uznać za bardziej odpowiednie wydarzenia. Ponadto, w badaniu BN40900 nawroty wymagające leczenia ratunkowego lub zmiany w leczeniu podstawowym były traktowane jako zdarzenia, zamiast prowadzić do cenzurowania. Po wyłączeniu tych pacjentów skuteczność kliniczna nie była już istotna statystycznie. **Wyniki analizy wrażliwości dla parametru HR pierwszorzędnego punktu końcowego zostały przedstawione w [dodatku](#) do publikacji źródłowej jako wykresy S5-S8.**
- Brak wykazania statystycznie istotnego wpływu leczenia na analizowane w badaniu kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, co może być spowodowane niskimi wartościami wyjściowymi i niewłaściwym pomiarem punktów czasowych → dane zebrane tylko od pacjentów bez nawrotów. Heterogeniczność badanych populacji może zwiększać reprezentatywność całej kohorty poprzez uwzględnienie większej ilości rzeczywistej zmienności NMOSD, jednak analizy podgrup nie mają mocy statystycznej.
- Brak reprezentatywności grupy pacjentów. Tylko czterech pacjentów w wieku 65 lat lub starszych brało udział w badaniach. Do dwóch głównych badań włączono 24 pacjentów seropozytywnych AQP4 (5 leczonych placebo, 19 satralizumabem) w wieku > 55 lat. W tych przypadkach wystąpiły 4 przypadki PDR (1 w satralizumabie) i 6 nawrotów leczonych terapią ratunkową (wszystkie w satralizumabie). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów i zdarzeń trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski w analizach podgrup, ale podobny trend obserwuje się u pacjentów w wieku powyżej 55 lat, jak u młodszych pacjentów.

5.4.2.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych w głównej mierze dotyczą metodologii raportowania skuteczności w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego. Wyjaśnienia zostały szczegółowo przedstawione wyżej.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Traboulee 2020

Enspryng oceniono na podstawie badania RCT o umiarkowanej jakości, z uwagi na zidentyfikowane uchybienia, które wpływają na niepewność wnioskowania. W oparciu o ocenę jakości narzędziem RoB 2.0 dla badań z randomizacją zidentyfikowano pewne zastrzeżenia odnoszące się do ryzyka błędów systematycznych w pomiarze punktów końcowych. Ponadto zidentyfikowano zastrzeżenia związane z utrzymaniem podwójnego zaślepienia w trakcie trwania badania, heterogeniczność populacji badanej, zastrzeżenia związane z trudnością skutecznego potwierdzenia doboru badaczy badających i leczących uczestników badania, liczne dostępy do systemu elektronicznego związanego z przydzieleniem do grup oraz dokonanie licznych zmian w formularzach pakietów do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego. Uwzględniając powyższe wnioskowanie na temat skuteczności ocenianego leku może być obarczone niepewnością.

Yamamura 2019

Enspryng oceniono na podstawie badania RCT o umiarkowanej jakości, z uwagi na zidentyfikowane uchybienia, które wpływają na niepewność wnioskowania. W oparciu o ocenę jakości narzędziem RoB 2.0 dla badań z randomizacją zidentyfikowano pewne zastrzeżenia odnoszące się do ryzyka błędów systematycznych w pomiarze punktów końcowych. Ponadto zidentyfikowano zastrzeżenia związane z utrzymaniem podwójnego zaślepienia w trakcie trwania badania, heterogeniczność populacji badanej, zastrzeżenia związane z trudnością skutecznego potwierdzenia doboru badaczy badających i leczących uczestników badania, liczne dostępy do systemu elektronicznego związanego z przydzieleniem do grup oraz dokonanie licznych zmian w formularzach pakietów do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego. Uwzględniając powyższe wnioskowanie na temat skuteczności ocenianego leku może być obarczone niepewnością.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	Trabousee, 2020						
Punkt końcowy czas do nawrotu							
Charakterystyka populacji	monoterapia satralizumabem, populacja ogólna						
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)						
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie						
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy						
Nazwa punktu końcowego	czas do nawrotu zdefiniowanego przez protokół						
Parametr	Parametr względny						
Typ parametru	HR						
Wartość parametru	0.4500						
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.2300						
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.8900						
Wykres Kaplana-Meiera	<p>HR 0.45 (95% CI 0.23-0.89)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number at risk</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>32 23 22 19 19 13 9 3 2 1 1 1</td> </tr> <tr> <td>Satralizumab</td> <td>63 56 54 49 46 43 30 16 12 10 3 0</td> </tr> </tbody> </table>	Number at risk		Placebo	32 23 22 19 19 13 9 3 2 1 1 1	Satralizumab	63 56 54 49 46 43 30 16 12 10 3 0
Number at risk							
Placebo	32 23 22 19 19 13 9 3 2 1 1 1						
Satralizumab	63 56 54 49 46 43 30 16 12 10 3 0						
Komentarz	Na wykresie zamieszczono również informacje o odsetku pacjentów wolnych od nawrotu w 48., 96. oraz 144. tygodniu obserwacji. Dla interwencji tempo zmian dla zadanych ram czasowych kształtowało się w następujący sposób: 76%, 72%, 63%. W przypadku grupy przyjmującej placebo 62%, 51% i 34%. Krzywe wykazują wyraźny trend różnicy między grupami, bez przecinania się lub zmiany efektu w którymkolwiek punkcie analizy.						

Punkt końcowy czas do nawrotu populacja seronegatywna																																								
Charakterystyka populacji	monoterapia satralizumabem, populacja seronegatywna AQP-4																																							
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																							
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie																																							
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy																																							
Nazwa punktu końcowego	czas do nawrotu zdefiniowanego przez protokół - analiza w podgrupie																																							
Parametr	Parametr względny																																							
Typ parametru	HR																																							
Wartość parametru	1.1900																																							
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.3000																																							
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.7800																																							
Wykres Kaplana-Meiera	<p>Number at risk</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>72</th> <th>96</th> <th>120</th> <th>144</th> <th>168</th> <th>192</th> <th>216</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>..</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Satralizumab</td> <td>22</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>14</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Baseline	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216	Placebo	9	8	8	7	7	5	5	1	0	Satralizumab	22	18	17	14	12	12	10	5	3	2	2	0
	Baseline	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216																												
Placebo	9	8	8	7	7	5	5	1	0																												
Satralizumab	22	18	17	14	12	12	10	5	3	2	2	0																												
Komentarz	Grupa pacjentów seronegatywnych stanowiła 1/3 badanej populacji, dla analizy wykazano brak istotnej statystycznie różnicy efektu w redukcji czasu do pierwszego nawrotu. W odróżnieniu od danych dla populacji ogólnej jak i seropozytywnej w przypadku populacji seronegatywnej uwagę zwraca utrzymujący się trend wyższych odsetków pacjentów wolnych od nawrotu w populacji przyjmującej placebo, jednak w przypadku analizy po 144 tygodniach obserwacji - żaden z pacjentów w grupie kontrolnej nie był już obserwowany (odnotowano 4 nawroty i 5 ocenzorowań). Krzywe przecinają się, w związku z czym ocena skuteczności na podstawie parametru HR jest ograniczona.																																							

Punkt końcowy czas do nawrotu populacja seropozytywna																																								
Charakterystyka populacji	monoterapia satralizumabem, populacja seropozytywna AQP-4																																							
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																							
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie																																							
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy																																							
Nazwa punktu końcowego	czas do nawrotu zdefiniowanego przez protokół - analiza w podgrupie																																							
Parametr	Parametr względny																																							
Typ parametru	HR																																							
Wartość parametru	0.2600																																							
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.1100																																							
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.6300																																							
Wykres Kaplana-Meiera	<p>HR 0.26 (95% CI 0.11-0.63)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (Weeks)</th> <th>Placebo (n=23)</th> <th>Satralizumab (n=41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>23</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>15</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>14</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>12</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>12</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>8</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>96</td> <td>4</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>120</td> <td>2</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>144</td> <td>2</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>168</td> <td>1</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>192</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>216</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Time (Weeks)	Placebo (n=23)	Satralizumab (n=41)	Baseline	23	41	12	15	38	24	14	37	36	12	35	48	12	34	72	8	31	96	4	20	120	2	11	144	2	9	168	1	8	192	1	1	216	1	0
Time (Weeks)	Placebo (n=23)	Satralizumab (n=41)																																						
Baseline	23	41																																						
12	15	38																																						
24	14	37																																						
36	12	35																																						
48	12	34																																						
72	8	31																																						
96	4	20																																						
120	2	11																																						
144	2	9																																						
168	1	8																																						
192	1	1																																						
216	1	0																																						
Komentarz	W porównaniu do populacji ogólnej dla pacjentów z przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4 odnotowano bardziej stabilne wyniki w przypadku interwencji i grupy kontrolnej. Należy również wskazać że dla tej subpopulacji zachowano proporcję pacjentów jak w populacji ogólnej (2:1). Wyniki dla odsetka pacjentów wolnych od nawrotu w ramach trzech ram czasowych wyglądały następująco 83%, 77% i 77% w przypadku interwencji oraz 55%, 41% i 41% w przypadku kontroli.																																							

Punkt końcowy odsetek pacjentów bez nawrotów	
Charakterystyka populacji	monoterapia satralizumabem, populacja ogólna
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	odsetek pacjentów bez nawrotów [rama czasowa: 96 tydzień obserwacji]
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek [%]
Parametr interwencja	72.0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	59.0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	82.0000
Parametr_komparator	51.0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	32.0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	67.0000
Punkt końcowy roczny wskaźnik rzutów	
Charakterystyka populacji	monoterapia satralizumabem, populacja ogólna
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	ARR
Parametr	Inny
Typ parametru	roczny wskaźnik rzutów
Wartość parametru	0.4100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.2100
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.7900

Parametr interwencja	0.1700
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.1000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.2600
Parametr_komparator	0.4100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.2400
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.6700
Komentarz	wynik dla ARR nie jest wartością różnicy wartości w ostatnim punkcie czasowym analizy w porównaniu do wartości początkowej, w związku z czym należy zachować ostrożność w interpretacji
Punkt końcowy zmiana wyniku oceny bólu	
Charakterystyka populacji	monoterapia satralizumabem, populacja ogólna
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	zmiana wyniku oceny bólu w wizualnej skali analogowej (VAS) [rama czasowa: 24 tydzień obserwacji]
Typ parametru	średnia różnica
Wartość parametru	3.2100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-5.0900
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	11.5200
Parametr interwencja	-2.7400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-11.2000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5.7300
Parametr_komparator	-5.9500
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-15.5500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3.6500

<p>Wykres</p>	<p>Change from baseline, mean (95% CI)</p> <p>Baseline Week 24 Week 48 Week 72 Week 96 Week 120 Week 144</p> <p>Placebo (n=32) Satralizumab (n=63)</p> <p>Placebo, N 21 20 17 13 8 3 2 Satralizumab, N 53 52 45 42 30 16 12</p>
<p>Komentarz</p>	<p>Szacunki pochodzą z analizy opartej na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów przy użyciu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji. Minimalna istotna klinicznie różnica w skali VAS dla bólu przewlekłego nie została osiągnięta. Przegląd systematyczny skali bólu VAS wykazał medianę bezwzględnego MCID wynoszącą 23 mm (zakres międzykwartylowy 12–39).</p>
<p>Punkt końcowy zmiana wyniku oceny zmęczenia</p>	
<p>Charakterystyka populacji</p>	<p>monoterapia satralizumabem, populacja ogólna</p>
<p>Poziom dowodów naukowych</p>	<p>B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)</p>
<p>Kategoria punktów końcowych</p>	<p>Punkty końcowe zastępcze/surogaty</p>
<p>Typ punktu końcowego</p>	<p>Drugorzędowy</p>
<p>Nazwa punktu końcowego</p>	<p>zmiana wyniku oceny zmęczenia w skali funkcjonalnej oceny przewlekłej choroby (FACIT) [rama czasowa: 24 tydzień obserwacji]</p>
<p>Typ parametru</p>	<p>średnia różnica</p>
<p>Wartość parametru</p>	<p>2.1100</p>
<p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p>	<p>-1.0100</p>
<p>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</p>	<p>5.2200</p>
<p>Parametr interwencja</p>	<p>5.7100</p>
<p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p>	<p>2.5100</p>
<p>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</p>	<p>8.9100</p>
<p>Parametr_komparator</p>	<p>3.6000</p>
<p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p>	<p>-0.0100</p>
<p>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</p>	<p>7.2200</p>

<p>Wykres Kaplana-Meiera</p>	<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Placebo, N</th> <th>Satralizumab, N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>21</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Week 24</td> <td>20</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Week 48</td> <td>18</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Week 72</td> <td>13</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Week 96</td> <td>8</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Week 120</td> <td>3</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Week 144</td> <td>2</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	Placebo, N	Satralizumab, N	Baseline	21	53	Week 24	20	53	Week 48	18	45	Week 72	13	42	Week 96	8	30	Week 120	3	16	Week 144	2	12
Time Point	Placebo, N	Satralizumab, N																							
Baseline	21	53																							
Week 24	20	53																							
Week 48	18	45																							
Week 72	13	42																							
Week 96	8	30																							
Week 120	3	16																							
Week 144	2	12																							
<p>Komentarz</p>	<p>Szacunki pochodzą z analizy opartej na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów przy użyciu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji. Minimalna istotna klinicznie różnica w skali FACIT dla odczuwania zmęczenia, w przypadku ramienia interwencji została osiągnięta. Przegląd systematyczny wykazał MCID wynoszącą 3,0 - 8,3. Dla porównania grup nie wykazano istotnej statystycznie różnicy, a wielkość średniej jest poniżej wskazanego zakresu MCID.</p>																								

Badanie 2	Yamamura, 2019																																										
Punkt końcowy czas do nawrotu																																											
Charakterystyka populacji	satralizumab jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego, populacja ogólna																																										
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																										
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie																																										
Typ punktu końcowego	Pierwszorządowy																																										
Nazwa punktu końcowego	czas do nawrotu zdefiniowanego przez protokół																																										
Parametr	Parametr względny																																										
Typ parametru	HR																																										
Wartość parametru	0.3800																																										
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.1600																																										
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.8800																																										
Wykres Kaplana-Meiera	<p>Hazard ratio for relapse, 0.38 (95% CI, 0.16-0.88)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk</th> <th>Base-line</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>72</th> <th>96</th> <th>120</th> <th>144</th> <th>168</th> <th>192</th> <th>216</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Satralizumab</td> <td></td> <td>41</td> <td>37</td> <td>29</td> <td>25</td> <td>24</td> <td>22</td> <td>20</td> <td>19</td> <td>14</td> <td>9</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td></td> <td>42</td> <td>34</td> <td>30</td> <td>22</td> <td>19</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	No. at Risk		Base-line	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216	Satralizumab		41	37	29	25	24	22	20	19	14	9	2	1	Placebo		42	34	30	22	19	16	16	12	9	4	0	—
No. at Risk		Base-line	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216																														
Satralizumab		41	37	29	25	24	22	20	19	14	9	2	1																														
Placebo		42	34	30	22	19	16	16	12	9	4	0	—																														
Komentarz	Na wykresie zamieszczono również informacje o odsetku pacjentów wolnych od nawrotu w 48., 96. oraz 144. tygodniu obserwacji. Dla interwencji tempo zmian dla zadanych ram czasowych kształtowało się w następujący sposób: 89%, 78%, 74%. W przypadku grupy przyjmującej placebo 62%, 59% i 49%. Krzywe wykazują wyraźny trend różnicy między grupami, bez przecinania się lub zmiany efektu w którymkolwiek punkcie analizy.																																										

Punkt końcowy czas do nawrotu populacja seronegatywna																																											
Charakterystyka populacji	satralizumab jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego, populacja seronegatywna AQP-4																																										
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																										
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie																																										
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy																																										
Nazwa punktu końcowego	czas do nawrotu zdefiniowanego przez protokół - analiza w podgrupie																																										
Parametr	Parametr względny																																										
Typ parametru	HR																																										
Wartość parametru	0.6600																																										
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.2000																																										
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.2400																																										
Wykres Kaplana-Meiera	<p>Hazard ratio for relapse, 0.66 (95% CI, 0.20-2.24)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk</th> <th>Base-line</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>72</th> <th>96</th> <th>120</th> <th>144</th> <th>168</th> <th>192</th> <th>216</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Satralizumab</td> <td></td> <td>14</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td></td> <td>14</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	No. at Risk		Base-line	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216	Satralizumab		14	13	10	10	9	7	6	6	4	2	0		Placebo		14	11	10	9	9	8	8	7	4	2	0	
No. at Risk		Base-line	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216																														
Satralizumab		14	13	10	10	9	7	6	6	4	2	0																															
Placebo		14	11	10	9	9	8	8	7	4	2	0																															
Komentarz	Grupa pacjentów seronegatywnych stanowiła 1/3 badanej populacji, dla analizy wykazano brak istotnej statystycznie różnicy efektu w redukcji czasu do pierwszego nawrotu. W odróżnieniu od danych dla populacji ogólnej jak i seropoztywnej w przypadku populacji seronegatywnej uwagę zwraca niejednoznaczny trend odsetków pacjentów wolnych od nawrotu w populacji przyjmującej placebo. Krzywe przecinają się, w związku z czym ocena skuteczności na podstawie parametru HR jest ograniczona.																																										

Punkt końcowy czas do nawrotu populacja seropozytywna																																											
Charakterystyka populacji	satralizumab jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego, populacja seropozytywna AQP-4																																										
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																																										
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie																																										
Typ punktu końcowego	Pierwszorządowy																																										
Nazwa punktu końcowego	czas do nawrotu zdefiniowanego przez protokół - analiza w podgrupie																																										
Parametr	Parametr względny																																										
Typ parametru	HR																																										
Wartość parametru	0.2100																																										
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.0600																																										
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.7500																																										
Wykres Kaplana-Meiera	<p>Hazard ratio for relapse, 0.21 (95% CI, 0.06-0.75)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk</th> <th>Base-line</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>72</th> <th>96</th> <th>120</th> <th>144</th> <th>168</th> <th>192</th> <th>216</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Satralizumab</td> <td></td> <td>27</td> <td>24</td> <td>19</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td></td> <td>28</td> <td>23</td> <td>20</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	No. at Risk		Base-line	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216	Satralizumab		27	24	19	15	15	14	14	13	10	7	2	1	Placebo		28	23	20	13	10	8	8	5	5	2	0	—
No. at Risk		Base-line	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216																														
Satralizumab		27	24	19	15	15	14	14	13	10	7	2	1																														
Placebo		28	23	20	13	10	8	8	5	5	2	0	—																														
Komentarz	W porównaniu do populacji ogólnej dla pacjentów z przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4 odnotowano bardziej stabilne wyniki w przypadku interwencji. Należy również wskazać że dla tej subpopulacji zachowano proporcję pacjentów jak w populacji ogólnej (1:1). Wyniki dla odsetka pacjentów wolnych od nawrotu w ramach trzech ram czasowych wyglądały następująco 92%, 92% i 85% w przypadku interwencji oraz 60%, 53% i 53% w przypadku kontroli.																																										

Punkt końcowy odsetek pacjentów bez nawrotów	
Charakterystyka populacji	satralizumab jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego, populacja ogólna
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	odsetek pacjentów bez nawrotów [rama czasowa: 96 tydzień obserwacji]
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek [%]
Parametr interwencja	77.6000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	58.1000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	88.8000
Parametr_komparator	58.7000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	39.9000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	73.4000
Punkt końcowy roczny wskaźnik rzutów	
Charakterystyka populacji	satralizumab jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego, populacja ogólna
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	wyleczenie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	ARR
Typ parametru	roczny wskaźnik rzutów, różnica oraz wartości dla grup badanych
Wartość parametru	0.3400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.1500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.7700

Parametr interwencja	0.1100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.0500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.2100
Parametr_komparator	0.3200
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.1900
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.5100
Komentarz	wynik dla ARR nie jest wartością różnicy wartości w ostatnim punkcie czasowym analizy w porównaniu do wartości początkowej, w związku z czym należy zachować ostrożność w interpretacji
Punkt końcowy zmiana wyniku oceny bólu	
Charakterystyka populacji	satralizumab jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego, populacja ogólna
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	zmiana wyniku oceny bólu w wizualnej skali analogowej (VAS) [rama czasowa: 24 tydzień obserwacji]
Parametr	Inny
Typ parametru	średnia różnica, różnica między grupami
Wartość parametru	4.0800
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-8.4400
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	16.6100
Wartość p	0,3653
Parametr interwencja	0.3500
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-8.5090
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	9.2090
Wartość p	0,9383

Parametr_komparator	-3.7300																					
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-11.8050																					
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.3450																					
Wartość p	0,3653																					
Wykres Kaplana-Meiera	<table border="1"> <caption>Data for VAS (mm) [mean(SD)]</caption> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Placebo (mean)</th> <th>Satralizumab (mean)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>~35</td> <td>~28</td> </tr> <tr> <td>Week 24</td> <td>~30</td> <td>~28</td> </tr> <tr> <td>Week 48</td> <td>~32</td> <td>~24</td> </tr> <tr> <td>Week 72</td> <td>~32</td> <td>~27</td> </tr> <tr> <td>Week 96</td> <td>~42</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>Week 120</td> <td>~32</td> <td>~22</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	Placebo (mean)	Satralizumab (mean)	Baseline	~35	~28	Week 24	~30	~28	Week 48	~32	~24	Week 72	~32	~27	Week 96	~42	~20	Week 120	~32	~22
Time Point	Placebo (mean)	Satralizumab (mean)																				
Baseline	~35	~28																				
Week 24	~30	~28																				
Week 48	~32	~24																				
Week 72	~32	~27																				
Week 96	~42	~20																				
Week 120	~32	~22																				
Komentarz	<p>Szacunki pochodzą z analizy opartej na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów przy użyciu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji. Minimalna istotna klinicznie różnica w skali VAS dla bólu przewlekłego nie została osiągnięta. Przegląd systematyczny skali bólu VAS wykazał medianę bezwzględnego MCID wynoszącą 23 mm (zakres międzykwartylowy 12–39).</p>																					
Punkt końcowy zmiana wyniku oceny zmęczenia																						
Charakterystyka populacji	satralizumab jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego, populacja ogólna																					
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)																					
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty																					
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																					
Nazwa punktu końcowego	zmiana wyniku oceny zmęczenia w skali funkcjonalnej oceny przewlekłej choroby (FACIT) [rama czasowa: 24 tydzień obserwacji]																					
Typ parametru	średnia różnica																					
Wartość parametru	-3.1000																					
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-8.3800																					
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.1800																					
Wartość p	0,0813																					

Parametr interwencja	0.0200																					
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-3.9000																					
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3.9400																					
Wartość p	0,9920																					
Parametr_komparator	3.1200																					
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0.3880																					
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	6.6280																					
Wartość p	0,0813																					
Wykres Kaplana-Meiera	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline</th> <th>Week 24</th> <th>Week 48</th> <th>Week 72</th> <th>Week 96</th> <th>Week 120</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo, N</td> <td>42</td> <td>29</td> <td>18</td> <td>15</td> <td>16</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Satralizumab, N</td> <td>41</td> <td>29</td> <td>24</td> <td>23</td> <td>21</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>		Baseline	Week 24	Week 48	Week 72	Week 96	Week 120	Placebo, N	42	29	18	15	16	10	Satralizumab, N	41	29	24	23	21	20
	Baseline	Week 24	Week 48	Week 72	Week 96	Week 120																
Placebo, N	42	29	18	15	16	10																
Satralizumab, N	41	29	24	23	21	20																
Komentarz	<p>Szacunki pochodzą z analizy opartej na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów przy użyciu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji. Minimalna istotna klinicznie różnica w skali FACIT dla odczuwania zmęczenia, w przypadku ramienia kontrolnego została osiągnięta. Przegląd systematyczny wykazał MCID wynoszącą 3,0 - 8,3. Dla porównania grup nie wykazano istotnej statystycznie różnicy, jednak wie kość średniej jest powyżej wskazanego zakresu MCID.</p>																					

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Traboulee 2020

Wskaźnik zdarzeń niepożądanych wyniósł 473,9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie badanej technologii i 495,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej, a odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych był podobny w obu grupach. Jeden pacjent w każdej grupie wycofał się z leczenia (w 271 dniu w grupie placebo i 202 dniu w grupie interwencji) z powodu zdarzenia niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych.

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a wyższy odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie interwencji (32,1 zdarzenia na 100 pacjento-lat) niż w grupie placebo (9,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie satralizumabu zostały rozmieszczone w różnych klasach układów narządowych z niewielką liczbą w każdej kategorii; większość (27 [73%] z 37 zdarzeń) została uznana przez badaczy za niezwiązaną z leczeniem w ramach badania. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do przerwania leczenia badanym lekiem, z wyjątkiem jednego ciężkiego zdarzenia zapalenia płuc w grupie satralizumabu. Ogólny wskaźnik zakażeń i ciężkich zakażeń był podobny w grupach satralizumabu i placebo, przy czym nie zgłoszono żadnych zakażeń oportunistycznych u pacjentów leczonych satralizumabem.

Podobne częstości reakcji związanych z wstrzyknięciem wystąpiły w grupach satralizumabu i placebo, w tym ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem u czterech pacjentów w grupie satralizumabu i jednego w grupie placebo. Większość reakcji związanych z wstrzyknięciem ustępowała bez przerywania w przyjmowaniu badanego leku. Do chwili obecnej nie było żadnych zgonów ani reakcji anafilaktycznych w całym badaniu, w tym w okresie przedłużenia otwartej próby.

Yamamura 2019

W okresie podwójnie ślepej próby u 37 pacjentów (90%) w grupie satralizumabu i 40 (95%) w grupie placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Ogólnie liczba zdarzeń na 100 pacjentolat, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych, zakażeń i poważnych zakażeń (zdefiniowanych zgodnie z MedDR, wersja 16.1), była podobna. Nie było zgonów ani reakcji anafilaktycznych w żadnej z grup podczas okresu podwójnie ślepej próby lub przez średnio 126 tygodni leczenia satralizumabem. Reakcje związane z iniekcją były częstsze w grupie satralizumabu niż w grupie placebo, żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu reakcji związanych z iniekcją. Profil bezpieczeństwa był podobny wśród młodzieży i dorosłych.

Łącznie 3 pacjentów (7%) w grupie satralizumabu i 10 (24%) w grupie placebo przerwało stosowanie leku w badaniu podczas okresu podwójnie ślepej próby. W grupie satralizumabu 3 pacjentów (7%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie ślepej próby, w porównaniu z 5 pacjentami (12%) w grupie placebo. Spośród 65 pacjentów, którzy byli oceniani w połączonych okresach, 6 pacjentów (9%) otrzymujących satralizumab przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Siła interwencji satralizumabem była badana w dwóch badaniach fazy III, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo w układzie grup równoległych, co do których wiarygodności były pewne zastrzeżenia. Szczególnie zastrzeżenia dotyczyły definicji pierwszorzędnego punktu końcowego, który w opinii EMA budził na tyle istotne wątpliwości, że zażądano kontroli praktyki prowadzenia badania klinicznego. Potwierdzono liczne zmiany w formularzu oceny nawrotu choroby, z niejednoznacznym wpływem na wyniki końcowe. Badania skonstruowano dla satralizumabu w monoterapii, kiedy stosowanie immunosupresji było zabronione oraz jako terapia dodana (add-on) do standardu terapeutycznego opartego o azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz doustną sterydoterapię. W każdym z badań byli uczestnicy z ośrodków polskich stanowiąc odpowiednio 8% i 28% badanych populacji.

Monoterapia

Włączono 95 (57%) ze 168 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu, losowo przydzielonych do leczenia satralizumabem (n=63) lub placebo (n=32) między 5 sierpnia 2014 r. a 2 kwietnia 2017 r. Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby zakończył się zgodnie z planem, 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego pacjenta. Historia choroby i charakterystyka wyjściowa były ogólnie dobrze zbalansowane, z wyjątkiem płci: 77 (81%) z 95 uczestników stanowiły kobiety (46 [73%] z 63 w grupie SAT vs 31 [97%] w grupie PLC). Średnie wyniki dotyczące bólu i zmęczenia na początku badania były niskie w obu grupach. Mediana czasu trwania leczenia w okresie podwójnie ślepej próby wyniosła 92,3 tygodnie (zakres 0–202 tygodnie; IQR 40,3–120,4) w grupie satralizumabu oraz 54,6 tygodni (2–216 tygodni; IQR 15,2–94,9) w grupie placebo. Mediana czasu trwania leczenia dla wszystkich pacjentów otrzymujących satralizumab w okresie podwójnie ślepej próby i przedłużenia wyniosła 95,9 tygodni (5–206 tygodni; IQR 71,9–164,6).

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem w okresie podwójnie ślepej próby oceniany do 216 tygodnia obserwacji. HR wyniósł 0,45, 95% CI 0,23; 0,89; p=0,018. Wyniki interwencji wskazują na wyższą skuteczność w grupie seropozytywnej AQP-4. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe nie wskazują na istotnie statystyczne różnice w skuteczności.

Terapia dodana

Łącznie 83 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy badanej - 41 do grupy satralizumabu i 42 do grupy placebo. Pacjenci byli rekrutowani w 34 ośrodkach w 11 krajach, jednak w 5 ośrodkach nie zakwalifikowano żadnych pacjentów. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna w obu grupach. Mediana czasu trwania leczenia w okresie podwójnie ślepej próby wyniosła 107,4 tygodnia (zakres od 2 do 224) w grupie satralizumabu i 32,5 tygodnia (zakres od 0 do 180) w grupie placebo. Pacjenci w grupie placebo mieli krótszy czas do nawrotu i częstsze przypadki wycofania się z badania niż w grupie satralizumabu. Mediana czasu trwania leczenia wśród wszystkich pacjentów otrzymujących satralizumab w okresie podwójnie ślepej próby i przedłużenia wyniosła 143,1 tygodnia (zakres od 15 do 224).

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem w okresie podwójnie ślepej próby oceniany do 216 tygodnia obserwacji. HR wyniósł 0,38, 95% CI 0,16; 0,88; p=0,02. Wyniki interwencji wskazują na wyższą skuteczność w grupie seropozytywnej AQP-4. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe nie wskazują na istotnie statystyczne różnice w skuteczności.

Analizy wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazują na niestabilność wyników w przypadku monoterapii (przedstawione w materiałach dodatkowych).

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.). Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.
- Enspryng jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Do wyliczeń kosztu terapii założono, że lek jest przyjmowany jako terapia ciągła przez 365 dni.
- W kosztach terapii uwzględniono wyłącznie koszt samego leku, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Koszty diagnostyki przy kwalifikacji do programu lekowego mogą być niższe lub zbliżone do kosztów diagnostyki w programie leczenia immunoglobulinami chorób neurologicznych (B.67). Koszt diagnostyki w tym programie zgodnie z zarządzeniem [Prezesa NFZ wynosi obecnie 1 406,08 zł](#) (162/2020/DGL, załącznik 11, kod 5.08.08.0000075, publikacja 9.09.2021 r., dostęp 27.01.2022 r.). Należy zwrócić uwagę, że MRI potwierdzający rozpoznanie NMOSD oraz badanie potwierdzające obecność przeciwciał anti-AQP4 nie muszą być powtarzane w czasie kwalifikacji do programu leczenia satralizumabem. Koszt komercyjnego badania przeciwciał anti-AQP4 wynosi od [140](#) do [188 zł](#) (dostęp 27.01.2022 r.).
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2022 r., dane o cenie leku Enspryng były dostępne dla [] krajów europejskich tj. [] gdzie lek jest refundowany. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku [], która była najniższa. Dostępna cena była ceną hurtową *Wholesale price (in local currency)*. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na cenę hurtową brutto na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r. wynoszącego 4,5303 PLN za 1 EUR (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

7.2.2. Wyniki

Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na podanie	Dawka dzienna	Liczba cykli w roku	Dawka roczna	Cena za 1 mg	Koszt roczny terapii
[dni]		[mg]	[mg]		[mg]	[PLN]	[PLN]
1	1	120	-	14	1 680	[]	[]

7.2.3. Podsumowanie

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że roczny koszt płatnika, uwzględniając pełny rok terapii zgodnie ze standardowym dawkowaniem, wyniesie []. Jest to koszt oszacowany jako maksymalny schemat dawkowania, bez uwzględnienia dodatkowych aspektów mogących wpływać na obniżenie oszacowania.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) we wskazaniu monoterapia lub w skojarzenie z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-25r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dot. satralizumabu.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) we wskazaniu monoterapia lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
The National Institute Clinical Excellence NICE 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10544	zapobieganie nawrotom w chorobach ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego	w trakcie	Podmiot poinformował NICE, że nie przedstawi analiz dot. satralizumabu. Ocena została czasowo zawieszona.
Der Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA 2022 Niemcy https://www.g-ba.de/beschluesse/5229	w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u pacjentów w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG)	pozytywna	G-BA dopuszcza stosowanie leku Enspryng we wskazaniu monoterapia lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u pacjentów w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG). Badanie kliniczne oceniające skuteczność satralizumabu wskazuje na niewielką dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, którego dotyczy wskazanie.

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2021 Kanada https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0663%20Enspryng%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20April%2023%2C%202021_for%20posting.pdf	monoterapia lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG)	pozytywna warunkowa	CADTH rekomenduje refundowanie leku Enspryng w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG), tylko po spełnieniu pewnych warunków, min.: <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 1 nawrót NMOSD w ciągu ostatnich 12 miesięcy, • ≤6,5 punktów w skali EDSS, • nie należy rozpoczynać stosowania leku w trakcie epizodu nawrotu, • ocena w skali EDSS co 6 miesięcy (leczenie należy zakończyć, gdy EDSS ≥ 8 punktów), • redukcja ceny leku. Satralizumab będzie opłacalny kosztowo w porównaniu z brakiem leczenia lub lekami immunosupresyjnymi po obniżce cen o 80% do 89%.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową. Niemieckie G-BA dopuszcza stosowanie leku Enspryng, ze względu na jego dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, którego dotyczy wskazanie. Kanadyjskie CADTH rekomenduje pozytywnie finansowanie leku Enspryng, pod warunkiem redukcji jego ceny. Odnaleziono także informacje o trwającej w toku ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, w związku z czym nie przygotowano modelu farmakoekonomicznego w przypadku satralizumabu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową. Niemieckie G-BA dopuszcza stosowanie leku Enspryng, ze względu na jego dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, którego dotyczy wskazanie. Kanadyjskie CADTH rekomenduje pozytywnie finansowanie leku Enspryng, pod warunkiem redukcji jego ceny. Odnaleziono także informacje o trwającej w toku ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Badanie zostało zaprojektowane z pewnymi uchybieniami dotyczącymi definicji pierwszorzędowego punktu końcowego. Zgodnie z oceną dokonaną wg Cochrane badanie charakteryzują pewne zastrzeżenia odnośnie wiarygodności. Inspekcje związane z nadzorem nad jakością ogólnej praktyki badań klinicznych wskazały na zastrzeżenia związane z trudnością skutecznego potwierdzenia doboru badaczy badających i leczących uczestników badania, liczne dostępy do systemu elektronicznego związanego z przydzieleniem do grup oraz dokonanie licznych zmian w formularzach pakietów do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

W badaniach istotny odsetek stanowili pacjenci z polskich ośrodków, w związku z czym można uznać, że wyniki skuteczności będą adekwatne dla populacji polskiej. Nie odnaleziono danych z analizy w podgrupach ze względu na kraj ośrodka prowadzącego pacjentów.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogły by wpływać na wnioskowanie. Ocenę oparto głównie o dane z badań w oparciu które przeprowadzono rejestrację, zwrócono również uwagę na dane z dokumentacji rejestracyjnej.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. W związku z brakiem odpowiednich danych, odstąpiono od konstrukcji modelu. W związku z czym brak możliwości oceny założeń.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. W związku z brakiem odpowiednich danych, odstąpiono od konstrukcji modelu. W związku z czym brak możliwości oceny założeń.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Skuteczność satralizumabu została przeprowadzona w oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań, w których testowano technologię jako monoterapię lub jako leczenie skojarzone z podstawową immunosupresją stosowaną standardowo. Wykazano ograniczenia związane z raportowaniem pierwszorzędowego punktu końcowego, które przekładają się na wnioskowanie dotyczące skuteczności i ocenę siły interwencji. Z uwagi na ramy metodologiczne opracowania nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych. Uwagę zwraca odsetek polskiej populacji uczestniczącej w badaniach rejestracyjnych 8% i 28% wszystkich pacjentów.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci dorośli i młodzież w wieku od 12 lat ze zdiagnozowanymi zaburzeniami ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a), u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) – populacja seropozytywna.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- czas do wystąpienia rzutu
- częstość rzutów

definicja rzutu – wystąpienie jednego z poniższych:

- wzrost o **≥1,0 pkt. EDSS** od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącym więcej niż 0 (lub wzrost o **≥2,0 pkt. EDSS** od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0)
- wzrost o **≥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)
- wzrost o **≥1,0 pkt.** w więcej niż 1 punktowym wyniku **układu funkcjonalnego** dla danego objawu, z wartością wyjściową wynoszącą co najmniej 1,0
- wzrost o **≥1,0 pkt.** w wyniku punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla **objawów pojedynczego oka** z wynikiem początkowym wynoszącym co najmniej 1,0

objawy muszą utrzymywać się przez **>24 godziny** i nie można ich przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych (np. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, ADR)

- jakość życia – wg VAS/FACIT/SF-36/EQ-5D
- czas do zgonu

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- czas do rzutu
 - 77% pacjentów stosujących monoterapię wolnych od rzutu w ciągu pierwszych 3 lat terapii
 - 85% pacjentów stosujących skojarzenie wolnych od rzutu w ciągu pierwszych 3 lat terapii
- roczny wskaźnik rzutów
 - 0.17 (95% CI 0.10; 0.26) wśród pacjentów stosujących monoterapię
 - 0.11 (95% CI 0.05; 0.21) wśród pacjentów stosujących skojarzenie z immunosupresją

Dla pozostałych punktów oceny skuteczności nie osiągnięto w badaniach klinicznych progu istotności statystycznej różnic dla porównań z placebo lub terapią standardową.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Traboulee 2020	<p>Traboulee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.</p> <p>https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474-4422(20)30078-8</p>
Yamamura 2019	<p>Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID: 31774956.</p> <p>https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901747?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed</p>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NEMOS 2014	<p>Trebst C. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), <i>J Neurol.</i> 2014 Jan;261(1):1-16. doi:10.1007/s00415-013-7169-7.</p>
CADTH 2021	<p>CADTH Reimbursement Recommendation (Final) Satralizumab (Enspryng) For the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, Ver. 1.0, April 2021</p> <p>SR0663 Enspryng - CDEC Final Recommendation April 23, 2021 for posting.pdf (cadth.ca)</p>
G-BA 2022	<p>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)</p>
AWMF 2021	<p>Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.</p> <p>https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL-Report_Multiple_Sklerose_2021.pdf</p>
Pozostałe publikacje	
Gospodarczyk-Szot 2016	<p>Gospodarczyk-Szot K. et al., Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devisa (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO, <i>Pol. Przegl. Neurol</i> 2016;12(4):196-205.</p>

11. ZAŁĄCZNIKI

EPAR Enspryng – dane do oszacowania populacji

s.11

2.1.2. Epidemiology Epidemiological studies of the uncommon disorder neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) may be difficult to interpret because of the evolving nature of diagnostic criteria, differences in the definition and accuracy of NMOSD diagnosis, the completeness of case ascertainment, and variability in assays for the disease-specific biomarker aquaporin-4 immunoglobulin G antibody (AQP4-IgG). A significant increase in yearly incidence rate has been reported over time. In recent European epidemiological studies on NMO(SD), the incidence rate was found to be 0.07-0.079 per 100 000 and the prevalence 1.04-1.09 per 100 000 (e.g. Jonsson et al. 2019; Asgari et al. 2019). Standard treatment is based on the use of steroids and immunosuppressive drugs and aims to control the severity of acute attacks and to prevent relapses of the disease (Bruscolini et al. 2018). Disability and mortality are associated with the severity of these acute attacks and frequency of relapses. While NMO(SD) prognosis has improved over the last decades, it remains a severely debilitating disease with a significant proportion of patients suffering from neurological sequelae after the initial period of the disease and after relapses. A female predominance is observed in many published cohorts, with a female to male ratio ranging from 3:1 in France to 10:1 in Japan (Jacob et al. 2013). NMO(SD) occurs at all ages, with a mean age of onset around the age of 40, resulting in a high level of disability adjusted life years (DALYs). In a recently published study from Sweden, 49% and 75% of NMO(SD) patients had a relapse within 5 and 10 years respectively, and 2.4% died within the follow up (mean time of 8 years) (Jonsson et al. 2019).

s.119

3.1.1. Disease or condition NMO and NMOSD are autoimmune inflammatory disorders of the CNS, predominantly targeting the spinal cord and optic nerve but also the brain. They often lead to substantial neurological disability, mainly through relapses, and an increased mortality. The reported incidence rates range is 0.07-0.079: 100 000 and the prevalence 1.04-1.09: 100 000. Serum AQP4-IgG, a highly disease-specific feature, are present in 70-80% of patients. IL-6 seems to have a central mediating role in the immunopathogenesis of NMO/NMOSD. After the first attack, patients with NMOSD experience unpredictable relapses that may lead to permanent and accumulating neurological damage and disability. The clinical symptoms include visual and mobility impairment,

Informacja o wstępnych wynikach Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2021

Stan i struktura ludności Polski

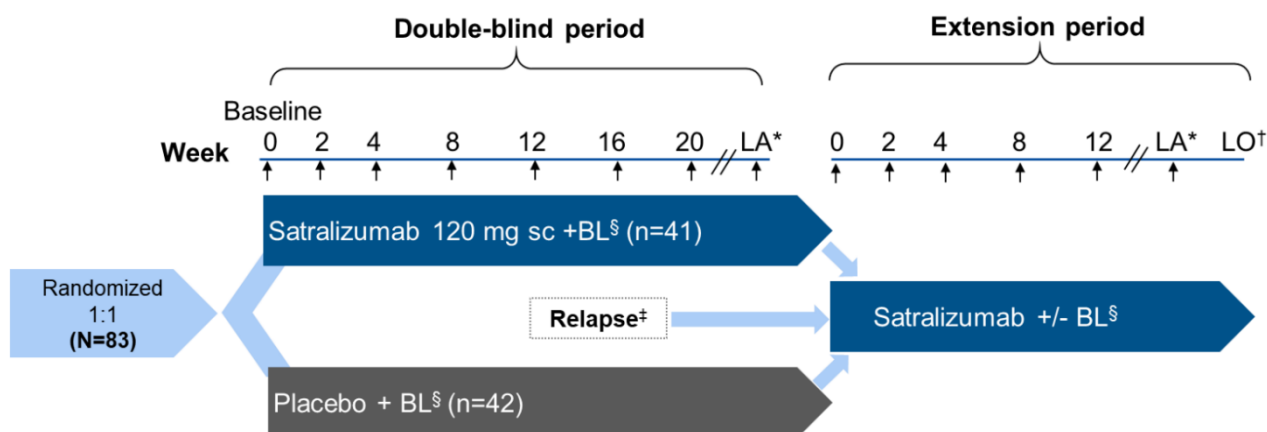
Według wstępnych wyników Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2021, w Polsce 31 marca 2021 r. mieszkało 38179,8 tys. osób (48,5% populacji stanowili mężczyźni, a 51,5% kobiety).

W porównaniu z wynikami Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011 liczba ludności zmniejszyła się w 2021 r. o ok. 332 tys., tj. o 0,9%. Liczba kobiet uległa zmniejszeniu o 187,8 tys. (tj. 0,9%), a mężczyźni – o 144,4 tys. (tj. 0,8%). W okresie międzyspisywym nie uległy zasadniczej zmianie proporcje według płci.

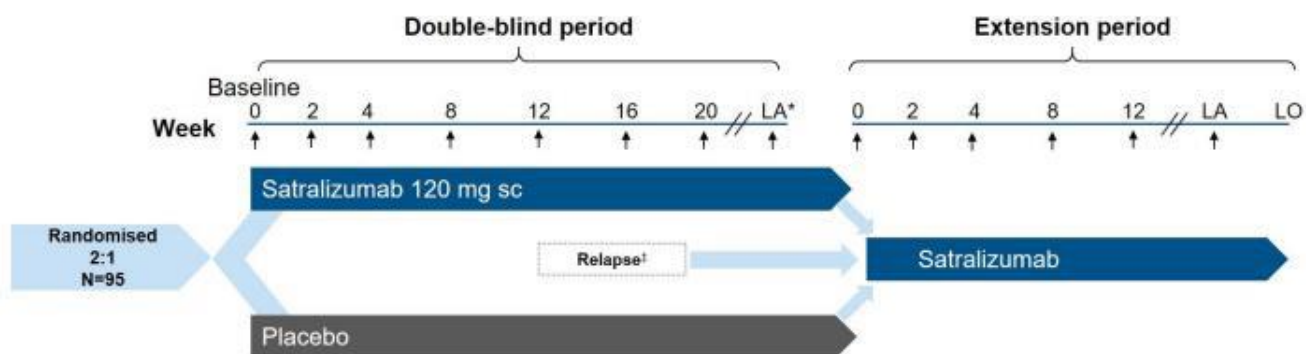
Tablica 1. Ludność według płci (stan w dniu 31 marca)

1) Wyszczególnienie	2011		2021		
	w tys.	w %	w tys.	w %	2011=100
Ogółem	• 38511,8	• 100,0	• 38179,8	• 100,0	• 99,1
Kobiety	• 19868,0	• 51,6	• 19680,2	• 51,5	• 99,1
Mężczyźni	• 18643,9	• 48,4	• 18499,5	• 48,5	• 99,2

Plan badania SAKuraSky

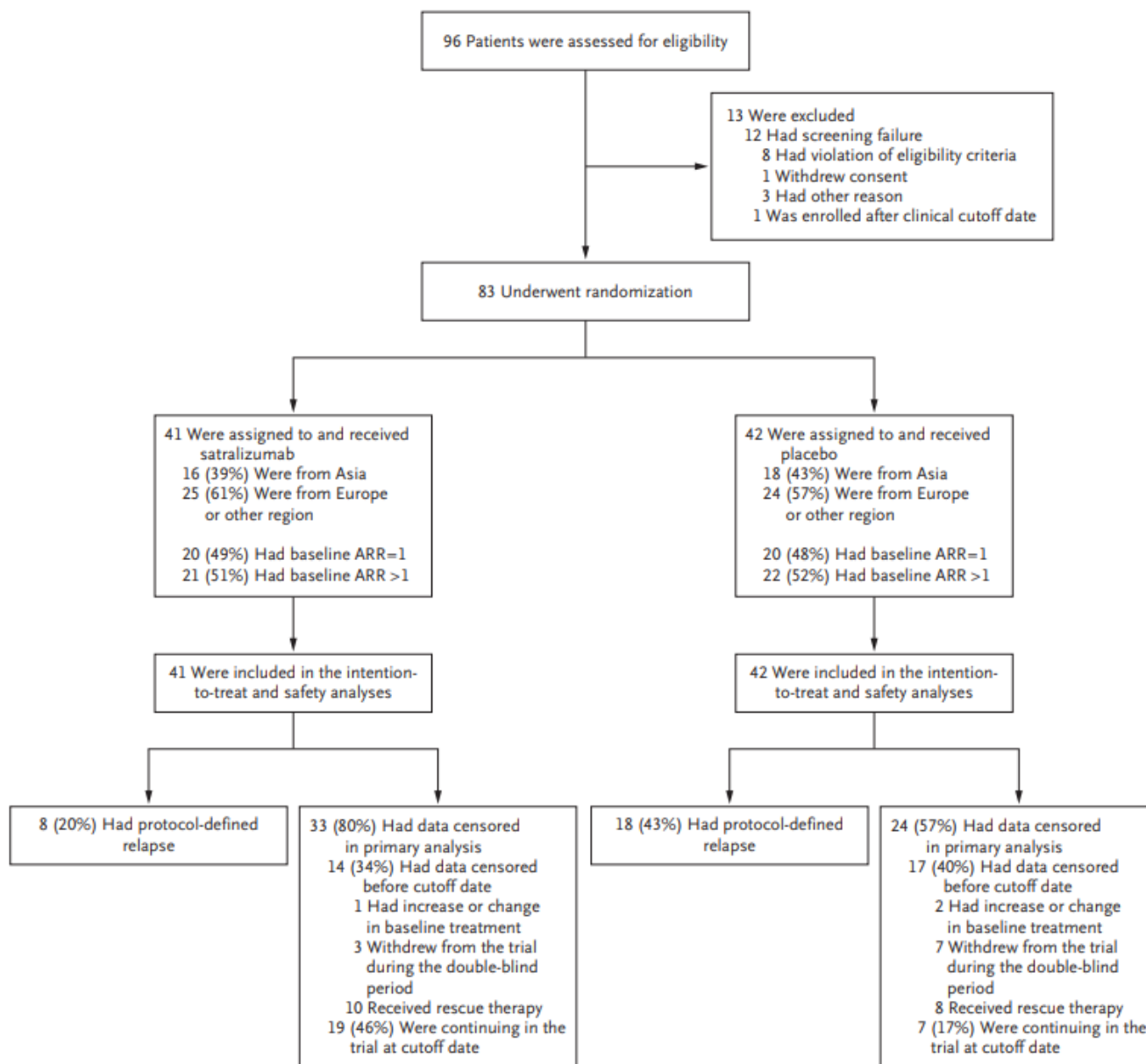


Plan badania SAKuraStar

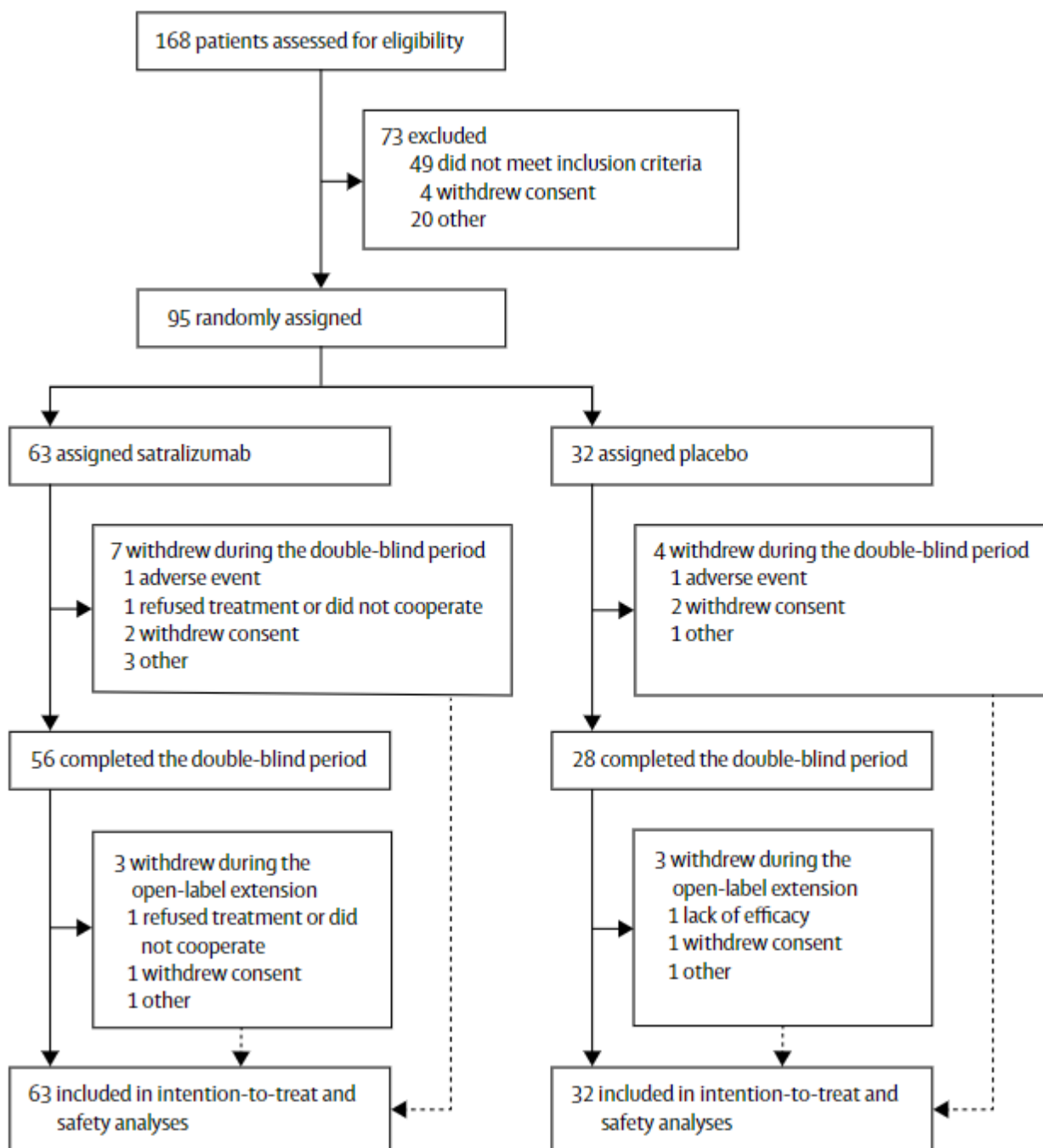


*Last administration. †Last observation. ‡Relapse adjudicated by CEC. †=administration of satralizumab or placebo. CEC=Clinical Endpoint Committee. LA=last administration. LO=last observation. sc=subcutaneous.

Przeływ badania pacjentów SAKuraSky



Przebieg badania pacjentów SAKuraStar



Wyniki drugorzędowych punktów końcowych SAKuraSky

Zmiana wyniku	SAT		PLC	
	Liczba pacjentów	Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej (95% CI)	Liczba pacjentów	Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej (95% CI)
SF-36				
Komponent fizyczny ogółem	29	1,10	28	2,46
Komponent mentalny ogółem	29	-0,03	28	2,28
Domena fizycznej sprawności	29	0,54	29	3,07
Domena ról fizycznych	29	2,85	28	3,77
Domena odczuwania bólu	29	-0,03	29	2,12
Domena dla zdrowia ogółem	29	-0,65	29	1,53
Domena witalności	29	1,45	29	2,05
Domena dla pełnienia ról społecznych	29	0,06	29	0,37
Domena ról emocjonalnych	29	-0,21	28	2,71
Domena zdrowia mentalnego ogółem	29	0,59	29	4,54
EQ-5D	28	-0,002	29	0,04
Skala Rankina	29	-0,03	29	-0,05
ocena obciążenia Zarit Burden	7	-6,97	9	-7,06
EDSS	29	-0,10	29	-0,21
ostrość wzroku				
Snellena – oko prawe	29	0,04	29	-0,06
Snellena – oko lewe	29	0,06	29	-0,01

Wyniki drugorzędowych punktów końcowych SAKuraStar

Zmiana wyniku	SAT		PLC	
	Liczba pacjentów	Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej (95% CI)	Liczba pacjentów	Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej (95% CI)
SF-36				
Komponent fizyczny ogółem	54	2,54 (0,26; 4,82)	20	3,59 (0,63; 6,55)
Komponent mentalny ogółem	54	4,84 (1,54; 8,13)	20	1,39 (-2,86; 5,65)
Domena fizycznej sprawności	54	3,59 (0,86; 6,31)	20	4,24 (1,02; 7,46)
Domena ról fizycznych	54	4,31 (0,97; 7,64)	20	4,89 (0,64; 9,14)
Domena odczuwania bólu	54	0,90 (-2,40; 4,20)	20	0,43 (-3,66; 4,51)
Domena dla zdrowia ogółem	54	3,24 (-0,07; 6,54)	20	2,69 (-1,23; 6,61)
Domena vitalności	54	5,81 (2,33; 9,28)	20	3,35 (-1,05; 7,75)
Domena dla pełnienia ról społecznych	54	4,89 (1,05; 8,73)	20	4,60 (-0,32; 9,52)
Domena ról emocjonalnych	54	5,08 (0,98; 9,18)	20	0,98 (-4,44; 6,39)
Domena zdrowia mentalnego ogółem	54	3,56 (0,82; 6,30)	20	2,07 (-1,51; 5,64)
EQ-5D	53	0,03 (-0,03; 0,10)	20	0,04 (-0,05; 0,12)
prędkość marszu na dystansie 25 stóp	53	0,0004 (-0,0118; 0,0127)	19	0,0006 (-0,0137; 0,0150)
Skala Rankina	54	-0,03 (-0,29; 0,23)	19	-0,19 (-0,52; 0,13)
ocena obciążenia Zarit Burden	4	-6,24 (-31,78; 19,29)	6	-3,61 (-19,47; 12,25)
EDSS	53	-0,34 (-0,62; -0,05)	20	-0,17 (-0,52; 0,19)
ostrość wzroku				
Snellena – oko prawe	53	0,01 (-0,15; 0,17)	20	-0,10 (-0,32; 0,12)
Snellena – oko lewe	53	0,04 (-0,19; 0,27)	20	0,08 (-0,19; 0,34)
Sloan 100%	49	0,6 (-3,8; 5,1)	19	-0,4 (-4,8; 4,0)
Sloan 2,5%	49	4,2 (-1,7; 10,1)	19	0,7 (-5,4; 6,7)
Sloan 1,25%	49	-1,4 (-6,4; 3,7)	19	-4,0 (-9,7; 1,7)