



IGNORANTIA NOCET

Enspryng[®] (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 10.09.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 10 września 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie WS.423.1.2024.ZZW.AZ.2 z dnia 26 sierpnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 czerwca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis ograniczeń i dyskusji • Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukanie baz dodatkowych • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis opracowań wtórnych • Opis charakterystyk badań włączonych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis opracowań wtórnych • Opis charakterystyk badań włączonych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukanie baz dodatkowych • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis opracowań wtórnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz głównych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	25
3.6. Badania włączone	29
3.6.1. Opracowania wtórne	32
3.6.2. Badania pierwotne	33
3.6.3. Dodatkowe publikacje	52
3.7. Ekstrakcja danych.....	53
3.8. Ocena jakości informacji	55
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	64
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu.....	69
4.1. Ocena skuteczności SAT+LP vs PLC+LP na podstawie badania <i>SAkuraSky</i>	69
4.1.1. Rzuty choroby	70

4.1.2. Nasilenie bólu w skali VAS.....	85
4.1.3. Nasilenie zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F	86
4.1.4. Jakość życia.....	88
4.1.5. Obciążenie opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita	90
4.1.6. Ocena stopnia niepełnosprawności	91
4.1.7. Ostrość widzenia.....	92
4.1.8. Konieczność stosowania terapii ratunkowej	93
4.2. Ocena skuteczności SAT vs PLC na podstawie badania <i>SAkuraStar</i>	95
4.2.1. Rzuty choroby	96
4.2.2. Nasilenie bólu w skali VAS.....	108
4.2.3. Nasilenie zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F	109
4.2.4. Jakość życia.....	111
4.2.5. Obciążenie opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita	113
4.2.6. Ocena stopnia niepełnosprawności	114
4.2.7. Ostrość widzenia.....	115
4.2.8. Wynik testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp)	116
4.2.9. Konieczność stosowania terapii ratunkowej	117
4.3. Długookresowa ocena skuteczności satralizumabu na podstawie fazy OLE badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i>	119
4.3.1. Ocena skuteczności SAT+LP.....	119
4.3.2. Ocena skuteczności SAT w monoterapii	128
4.4. Długookresowa ocena skuteczności satralizumabu na podstawie badania <i>SAkuraMoon</i>	136

4.4.1. Rzuty choroby	137
4.4.2. Ciężkie rzuty choroby	139
4.4.3. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	140
4.4.4. Utrzymujące się pogorszenie wyniku w skali EDSS	141
4.5. Ocena skuteczności satralizumabu na podstawie badania RWE.....	143
4.5.1. Rzuty choroby	143
4.5.2. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	146
4.5.3. Stosowanie doustnych kortykosteroidów.....	147
4.6. Ocena skuteczności satralizumabu na podstawie wyników badania postmarketingowego.....	147
4.6.1. Rzuty choroby	148
4.6.2. Stosowanie doustnych kortykosteroidów.....	149
4.7. Ocena bezpieczeństwa SAT+LP vs PLC+LP na podstawie badania <i>SAkuraSky</i> 150	
4.7.1. Zgony.....	151
4.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	151
4.7.3. Zdarzenia niepożądane.....	154
4.8. Ocena bezpieczeństwa SAT vs PLC na podstawie badania <i>SAkuraStar</i>	161
4.8.1. Zgony.....	161
4.8.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	162
4.8.3. Zdarzenia niepożądane.....	166
4.9. Długookresowa ocena bezpieczeństwa satralizumabu na podstawie fazy OLE badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i>	174

4.9.1. Ocena bezpieczeństwa SAT+LP	175
4.9.2. Ocena bezpieczeństwa SAT w monoterapii	185
4.10. Długookresowa ocena bezpieczeństwa satralizumabu na podstawie badania <i>SAkuraMoon</i>	195
4.11. Ocena bezpieczeństwa satralizumabu na podstawie badania postmarketingowego 200	
4.11.1. Zgony	200
4.11.2. Ciężkie działania niepożądane	201
4.11.3. Działania niepożądane	203
4.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	207
4.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	210
4.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	210
4.13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA	216
4.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	219
5. Ograniczenia	220
6. Podsumowanie i wnioski końcowe	222
7. Dyskusja	234
8. Załączniki	241
8.1. Ocena skuteczności na podstawie badania <i>SAkuraSky</i>	241
8.1.1. Analiza wrażliwości pierwszorzędnego punktu końcowego	241
8.1.2. Analiza wrażliwości – odsetek chorych wolnych od rzutu	242
8.2. Ocena skuteczności na podstawie badania <i>SAkuraStar</i>	242

8.2.1. Analiza wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego	242
8.2.2. Analiza wrażliwości – odsetek chorych wolnych od rzutu	244
8.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	246
8.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	247
8.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	247
8.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	249
8.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	258
8.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	264
8.8.1. Badanie <i>SAkuraSky</i>	264
8.8.2. Badanie <i>SAkuraStar</i>	271
8.8.3. Badanie <i>SAkuraMoon</i>	277
8.8.4. Badanie <i>Nakashima 2024</i>	279
8.8.5. Badanie <i>Yamamura 2024</i>	282
8.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	285
8.10. Skale oceny jakości badań	289
8.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	296
8.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	297
9. Spis tabel	299
10. Spis rysunków	306
11. Bibliografia.....	309
11.1. Publikacje włączone do analizy	309

11.2. Pozostałe referencje bibliograficzne	311
--	-----

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
AQP-4-Ab	ang. <i>aquaporin-4 antibodies</i> – przeciwciała przeciwko akwaporynie 4
AQP4-IgG	ang. <i>anti-aquaporin 4 antibodies</i> – przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie 4
ALT/AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczny wskaźnik rzutów
AST/AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – Aminotransferaza asparaginianowa
AZA/AZT	azatiopryna
b/d	brak danych
BOCF	ang. <i>baseline observation carried forward</i> – analiza danych polegająca na zastąpieniu brakującej wartości danego parametru wartością początkową
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEC	ang. <i>Clinical Endpoint Committee</i> – komitet ds. klinicznych punktów końcowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C-SSRS	ang. <i>The Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> – Skala Oceny Skłonności Samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niepełnosprawności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz wykorzystywany do badania jakości życia chorych
FACIT-F	ang. <i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych w odniesieniu do przewlekłego zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSS	ang. <i>Functional System Score</i> – ocena systemów funkcjonalnych
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus upośledzenia odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IDCC	ang. <i>Independent Data Coordinating Center</i> – Niezależne Centrum Koordynacji Danych
IDMC	ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i> – Niezależny Komitet Monitorowania Danych
IgG2	immunoglobulina G2
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – przedział międzykwartyłowy
IL-6	interleukina 6
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – zgodny z zaplanowanym leczeniem
IxRS	ang. <i>Interactive Web Response and Voice Response Systems</i> – interaktywne systemy odpowiedzi internetowej i odpowiedzi głosowej
LP	leczenie podtrzymujące
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna istotna klinicznie różnica
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – sumaryczny komponent psychiczny
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MMF	mykofenolan mofetylu
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
n/d	nie dotyczy
N/O	niemożliwe do obliczenia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMO	ang. <i>neuromyelitis optica</i> – zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych
NMOSD	ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i> – zespół chorób ze spektrum zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>numer needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OLE	ang. <i>open-label extension (study)</i> – otwarte przedłużenie (badania)
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OST	ang. <i>overall satralizumab treatment</i> – całkowite leczenie satralizumabem
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> – sumaryczny komponent fizyczny
PDR	ang. <i>protocol-defined relapses</i> – rzuty choroby definiowane zgodnie z protokołem
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PM	przeciwciało monoklonalne
PLC	placebo

Skrót	Rozwinięcie
PP	ang. <i>per protocol population</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i> – oparty na dowodach minimalny zestaw pozycji do raportowania w przeglądach systematycznych i metaanalizach
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>Real-World Evidence</i> – dowody ze świata rzeczywistego
SAE	ang. <i>Serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SAT	satralizumab
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SM	ang. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SOC	ang. <i>standard of care</i> – standardowa terapia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Enspryng® (satralizumab) stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 r.ż. leczeni z powodu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD), u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG).

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego B.138.FM.

Produkt leczniczy Enspryng® (satralizumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.138.FM „*Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)*” w populacji chorych w wieku powyżej 12. roku życia, z rozpoznaniem NMOSD z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 oraz wynikiem w skali EDSS od 0 do 6,5 włącznie. Chorzy nie mogą ponadto mieć przeciwwskazań do stosowania satralizumabu oraz nie mogą być uprzednio poddani terapii z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6.

Celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest przedłużenie decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM.

INTERWENCJA

Satralizumab w dawce zgodnej z zalecaną w *ChPL Enspryng®*.

Satralizumab może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z doustnymi kortykosteroidami, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu. Dawkowanie u młodzieży ≥ 12 r.ż. z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo, jak w przypadku dorosłych.

Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórną (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 podskórną co cztery tygodnie.

KOMPARATOR

Immunosupresyjne leczenie podtrzymujące: azatiopryna, doustne kortykosteroidy, mykofenolan mofetylu:

- AZA

Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Azathioprine Vis®: u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc¹.

- MMF

Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz®: zalecana dawka wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).²

- GKS p.o.

Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Meprelon®: dawka początkowa zależy od rodzaju i stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi na ogół od 4 do 12 mg metyloprednizolonu na dobę w leczeniu podtrzymującym³.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- ocena rzutów choroby
- ocena nasilenia bólu w skali VAS;
- ocena nasilenia zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F;
- ocena jakości życia;
- ocena obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita;
- ocena stopnia niepełnosprawności;
- ocena ostrości widzenia;
- ocena wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp).

BADANIA

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 12 przeglądów systematycznych (*Aungsumart 2023, Clardy 2024, Gao 2021, Kharel 2021, Kong 2021, Luo 2022, Velasco 2021, Wingerchuk 2022, Xu 2022, Xue 2020, Xue 2020a i Yin 2023*) spełniających kryterium populacji i interwencji.

Do analizy włączono także badania pierwotne:

- badanie *SAkuraSky* (publikacja *Yamamura 2019, EMA 2021, Kleiter 2022*), badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania satralizumabu względem placebo, stosowanych w skojarzeniu z immunosupresyjnym leczeniem podtrzymującym (AZA, MMF lub GKS p.o.) u chorych w wieku od 12. do 74. r.ż.;
- badanie *SAkuraStar* (publikacja *Traboulsee 2020, EMA 2021, Kleiter 2022*), badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania satralizumabu względem placebo stosowanych w monoterapii wyłącznie u chorych dorosłych.

¹ wskazano dawkowanie w przypadkach innych niż po przeszczepieniach. Dawkowanie zgodne z wytycznymi NEMOS 2024 i PTN 2023 (dawka docelowa: 2,5–3 g/kg m.c./d)

² MMF zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym stosowany jest w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u chorych, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby. W przypadku NMOSD jest refundowany we wskazaniu pozarejestracyjnym – zalecane dawkowanie przedstawiono dla wskazania rejestracyjnego (chorzy po przeszczepieniu serca; w przypadku chorych po przeszczepieniu nerki zalecana dawka jest niższa i wynosi 1 g, dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Zgodnie z wytycznymi PTN 2023 i NEMOS 2024 zalecana dawka wynosi 1000–2000 mg lub 750–1500 mg p.o. 2 ×/d. (średnia dawka: 1000 mg 2 ×/d.) Włączanie terapii: 500 mg 2 ×/d.

³ Dawkowanie zgodne z wytycznymi PTN 2023 i NEMOS 2024: Terapia pomostowa (początek terapii AZA/MMF/RTX): 1 mg/kg m.c./d. w 1 dawce przez 3–6 mies. + AZA/MMF lub 1–2 mies.+ RTX, potem powolny *tapering* przez 3–6 mies. Terapia dodana (w przypadku suboptymalnej odpowiedzi na AZA/MMF): 5–10 mg/d. w 1 dawce. Długotrwałe stosowanie: 1x/dzień, dawkowanie indywidualne (zalecane ≤7,5 mg/dzień)

Do analizy włączono także dwie publikacje pełnotekstowe zawierające wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu, zgromadzone na podstawie otwartej, przedłużonej fazy badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*:

- publikację *Kleiter 2022*, w której zawarto wyniki dotyczące długookresowej skuteczności satralizumabu;
- publikację *Yamamura 2022*, w której zawarto: wyniki dotyczące długookresowego bezpieczeństwa satralizumabu.

Wyniki uzupełniono o dane dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzone w badaniu *SAkuraMoon*, przedstawione na podstawie posterów konferencyjnych: *Palace 2023_poster*, *Bennett 2023_poster* i dodatkowo *Greenberg 2023_poster*. Do oceny charakterystyki badania dodatkowo wykorzystano także dane pochodzące z bazy clinicaltrials.gov (NCT04660539).

Do analizy włączono również 2 badania obserwacyjne:

- badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE): *Nakashima 2024*;
- postmarketingowe badanie *Yamamura 2024*.

Oba badania umożliwiły ocenę skuteczności praktycznej, a badanie *Yamamura 2024* stanowiło źródło wyników oceny profilu bezpieczeństwa praktycznego satralizumabu.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁴);
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje pełnotekstowe⁵;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Ocena skuteczności eksperymentalnej

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem (PDR) badania stanowił w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* pierwszorzędkowy punkt końcowy.

Zastosowanie terapii SAT+LP było związane z redukcją wartości HR o 69% dla wystąpienia PDR w porównaniu względem PLC+LP. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie.

W subpopulacji chorych z AQP4-IgG+ uzyskany efekt zdrowotny był jeszcze większy, tj. ryzyko wystąpienia PDR u chorych leczonych SAT+LP było o 79% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej. Analogiczne wyniki odnotowano na podstawie danych przedstawionych w badaniu *SAkuraStar*, w którym chorzy przyjmowali odpowiednio SAT i PLC w monoterapii. W okresie obserwacji obejmującym łącznie zaślepiiony etap badania i jego otwartą fazę przedłużoną (ok. 4 lat) odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 PDR wyniósł ok. 24% w badaniu *SAkuraSky* i 27% w badaniu *SAkuraStar*. Należy także podkreślić, że wraz z czasem terapii SAT, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym, rzuty choroby występowały u pojedynczych chorych. W przypadku chorych stosujących SAT po uprzednim otrzymywaniu PLC widoczna jest znaczna redukcja częstości występowania rzutów po rozpoczęciu stosowania SAT.

Wśród chorych ogółem poddanych terapii SAT+LP w czasie 12 tygodni wolnych od rzutu było 95% chorych, a w czasie 216 tygodni wyniósł on ok. 74%. W grupie kontrolnej odsetki chorych wolnych

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

⁵ dopuszczono włączenie do analizy danych pochodzących z konferencji naukowych, przedstawionych w postaci posterów/prezentacji konferencyjnych, jednak tylko w przypadku, kiedy zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji niż przedstawione we włączonych publikacjach pełnotekstowych dla SAT oraz zostały opublikowane nie wcześniej niż 2022 r.

od rzutu choroby wynosiły ok. 90% w czasie 12 tygodni i ulegały redukcji w czasie do 43,8% w tygodniu 168. **Wyniki uzyskane w podgrupie chorych z AQP4-IgG+ są jeszcze korzystniejsze w porównaniu do populacji ogółem i wskazują na znacznie wyższy odsetek chorych wolnych od rzutu w kolejnych punktach czasowych oceny w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.** Analogiczne wyniki uzyskano na podstawie wyników badania *SAkuraStar*. Dane długookresowe przedstawione dla populacji chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 wskazują, że w 192. tygodniu 71% chorych przyjmujących SAT+LP oraz 73% przyjmujących SAT w monoterapii pozostawało wolnych od rzutu. W badaniu *SAkuraMoon*, w którym chorzy przyjmowali SAT z lub bez immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego, wolnych od rzutu w 288. tygodniu (5,5 roku) badania pozostawało 72%, a wysoki odsetek chorych wolnych od rzutu choroby utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji, wynoszącym około 8,9 lat.

Analogiczne tendencje zaobserwowano w odniesieniu do występowania ciężkich rzutów choroby. Podczas podwójnie zaślepionej fazy badania *SAkuraSky* i *SAkuraStar* ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby u chorych leczonych SAT+LP było o 85% niższe, a u chorych leczonych SAT w monoterapii o 79% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej. Odsetek chorych, u których nie raportowano ciężkiego rzutu choroby w 96. tyg. obserwacji wyniósł 100% w grupie chorych przyjmujących SAT+LP i 76% w grupie chorych otrzymujących PLC+LP oraz 92% w grupie chorych przyjmujących SAT i 71% w grupie chorych otrzymujących PLC. Wyniki te jednoznacznie wskazują na przewagę i wysoką skuteczność terapii SAT w populacji chorych AQP4-IgG+. W przypadku grupy SAT+LP w 192. tygodniu 91% chorych pozostawało wolnych od ciężkiego rzutu, natomiast odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki PDR na koniec okresu obserwacji (mediana: 4,4 lata) wynosił 6,1%. W przypadku chorych przyjmujących SAT w monoterapii odsetki te wynosiły odpowiednio 90% i 9,7% (mediana: 4,0 lata). Na podstawie danych zgromadzonych do 8,9 roku terapii SAT+LP wykazano, że odsetek chorych, u których wystąpił ciężki rzut choroby utrzymywał się na niskim poziomie przez cały okres obserwacji po zakończeniu fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono analizę rocznego wskaźnika rzutów (ARR). Zarówno chorzy leczeni SAT+LP, jak i ci stosujący SAT w monoterapii uzyskiwali niższe roczne wskaźniki częstości rzutów w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wysoka skuteczność SAT wyrażona niskim wskaźnikiem rocznej częstości rzutów, utrzymywała się w długim okresie obserwacji, obejmującym podwójnie zaślepiiony etap, przedłużoną fazę badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky*, oraz badanie *SAkuraMoon*.

W ramach długookresowej oceny skuteczności SAT stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym oraz w monoterapii wykazano, że u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 pogorszenie wyniku w skali EDSS trwające ≥ 24 tygodnie raportowano u pojedynczych chorych. W badaniu *SAkuraMoon* w 288. tygodniu (5,5 roku) 83% chorych pozostało wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS. Ponadto, odsetek ten utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji, tj. do 432 tygodnia (ok. 8,9 lat) na zbliżonym poziomie.

Dokonano również oceny takich punktów końcowych jak ocena nasilenia bólu w skali VAS, ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F, jak również ocena jakości życia chorych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAT+LP oraz SAT stosowanego w monoterapii a grupami kontrolnymi w odniesieniu do redukcji bólu w skali VAS w czasie 24 tygodni. W okresie obserwacji wynoszącym 120 tyg. nasilenie bólu w skali VAS w grupie SAT+LP było niższe w porównaniu z grupą PLC+LP i porównywalne w grupie SAT w monoterapii względem PLC w monoterapii w czasie 144 tyg.

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAT+LP oraz SAT stosowanego w monoterapii a grupami kontrolnymi stwierdzono także w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F w czasie 24 tygodni.

Wyniki uzyskane w skali SF-36 oraz EQ-5D w czasie 24 tygodni świadczą o relatywnie niewielkim wpływie analizowanej interwencji na jakość życia, co z dużym prawdopodobieństwem wynika z okresu obserwacji, który był zbyt krótki, aby możliwe było zaobserwowanie korzystnego efektu z zastosowanej terapii. Jednocześnie znacznie korzystniejsze wyniki odnotowano w grupie chorych poddanych leczeniu SAT, co może sugerować negatywny wpływ leczenia immunosupresyjnego stosowanego w badaniu *SAkuraSky* na jakość życia chorych. W badaniu *SAkuraStar* wyniki uzyskane w skali SF-36 dla większości analizowanych zakresów danych były korzystniejsze w porównaniu z PLC.

Analiza wyników dotyczących zmiany obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita wykazała, że w przypadku SAT+LP w porównaniu z wyłącznie leczeniem podtrzymującym była ona porównywalna. Wyniki przedstawione dla satralizumabu stosowanego w monoterapii względem placebo w monoterapii świadczą o braku znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednak należy podkreślić, że wynik uzyskany w grupie badanej był niemal 2-krotnie lepszy.

Wyniki w skali EDSS i na podstawie skali Rankina odnoszące się do oceny niepełnosprawności przedstawione w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* świadczą o niewielkich redukcjach stopnia niepełnosprawności uzyskanych zarówno w grupie badanej, jak i w grupach kontrolnych w czasie 24 tygodni. Należy dodatkowo podkreślić, że w przypadku tak znacząco obciążonych chorych brak progresji niepełnosprawności należy traktować jako sukces terapeutyczny.

Ocena skuteczności praktycznej

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają wysoką skuteczność leczenia satralizumabem. Odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby był niski (około 5%) w czasie 360 dni okresu obserwacji. Roczny wskaźnik rzutów wyniósł 0,17, u chorych obserwowanych przez 360 dni. Raportowano także wysoki odsetek chorych bez rzutu choroby, u których możliwe było zmniejszenie dawki GKS lub leków immunosupresyjnych, co ma istotne znaczenie w kontekście ograniczania negatywnych skutków zdrowotnych wynikających z przewlekłego stosowania tych leków.

Porównanie wyników z badań obserwacyjnych z wynikami badań eksperymentalnych nie było możliwe z uwagi na rozbieżne definiowanie rzutu choroby, jednak możliwe jest sformułowanie uogólnionego wniosku o wysokiej skuteczności satralizumabu w warunkach praktyki klinicznej.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego

Wyniki dot. bezpieczeństwa odnoszące się do podwójnie zaślepionego okresu badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* oraz okresu OLE przedstawiono w populacji ogółem, natomiast zgodnie z podejściem autorów badań, długookresowe dane dot. bezpieczeństwa pochodzące z badania *SAkuraMoon* przedstawiono dla chorych AQP4-IgG+. Wyniki zgromadzono w większości dla chorych dorosłych, należy jednak podkreślić, że ekstrapolacja wniosków dotyczących oceny skuteczności uzyskanych w populacji dorosłych na populację młodzieży jest podejściem zaakceptowanym przez EMA, dlatego też wnioski z badań należy traktować jako obejmujące całą wnioskowaną populację.

Zarówno w badaniu *SAkuraSky*, jak i *SAkuraStar* podczas podwójnie zaślepionej fazy badania oraz przez okres OLE nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupie chorych przyjmujących satralizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym) oraz w grupie kontrolnej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u ok. 17% chorych leczonych SAT+LP oraz ok. 21% chorych otrzymujących PLC+LP oraz u 19% chorych leczonych satralizumabem w monoterapii oraz 15,6% chorych otrzymujących placebo. W fazie OLE w populacji chorych ogółem, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowana o ekspozycję ulegała redukcji wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji.

Najczęściej ($\geq 5\%$) raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (4,9% w grupie SAT+LP vs 7,1% w grupie PLC+LP oraz 9,5% w grupie SAT vs 9,4% w grupie PLC) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (2,4% w grupie SAT+LP vs 7,1% w grupie PLC+LP).

W odniesieniu do fazy OLE przedstawiono częstości występowania ciężkich zakażeń wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) u chorych stosujących SAT+PLC i SAT w monoterapii (zarówno otrzymujących SAT od początku badania oraz zmieniających leczenie z PLC), z czego do najczęstszych należały ciężkie zakażenia dolnych dróg oddechowych i ciężkie zakażenia dróg moczowych. W obydwu schematach leczenia SAT występowały one z mniejszą częstością skorygowaną o ekspozycję niż była obserwowana w grupie SAT+LP / SAT w okresie podwójnie zaślepionym (odpowiednio 0,6 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 1,3 zdarzeń / 100 pacjentolat w przypadku obydwu zdarzeń w dłuższym i krótszym okresie obserwacji dla SAT+LP oraz 0,9 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 1,7 zdarzeń / 100 pacjentolat i 1,2 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 1,7 zdarzeń / 100 pacjentolat w dłuższym i krótszym okresie obserwacji dla SAT w monoterapii). Dodatkowo, nie obserwowano wzrostu częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie do 7 lat obserwacji.

W okresie podwójnie zaślepionym najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ w obu grupach) były zapalenie nosogardzieli (24,4% w grupie SAT+LP vs 16,7% w grupie PLC+LP), zakażenie górnych dróg oddechowych (24,4% w grupie SAT+LP vs 14,3% w grupie PLC+LP), zakażenie dróg moczowych (17,1% w grupie SAT+LP vs 16,7% w grupie PLC+LP). W przypadku SAT stosowanego w monoterapii do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń w otwartej, przedłużonej fazie badania *SAkuraSky* i *SAkuraStar* była zbliżona do częstości występowania tych zdarzeń w fazie podwójnie zaślepionej, a stopień nasilenia większości z nich był łagodny lub umiarkowany. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia skorygowanych o ekspozycję, również była niska.

Na podstawie wyników badania *SakuraMoon* wskazano, że częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażeń ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem są niższe względem okresu podwójnie zaślepionego w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. Liczba zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję zmniejszała się wraz z czasem leczenia, co świadczy o korzystnym długoterminowym profilu bezpieczeństwa SAT. Dłuższa ekspozycja na satralizumab nie była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich (stopień ≥ 3 .) nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w porównaniu z okresem podwójnie zaślepionym. Ponadto, w badaniu *SAkuraMoon* nie odnotowano zgonów, reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem satralizumabu ani reakcji związanych ze wstrzyknięciem, które doprowadziły do przerwania (czasowego lub trwałego) leczenia.

Ocena bezpieczeństwa praktycznego

Na podstawie badania *Yamamura 2024* możliwa była ocena praktycznego bezpieczeństwa satralizumabu w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Satralizumab stosowany w praktyce klinicznej stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną, na co wskazuje niewielki odsetek raportowanych ciężkich działań niepożądanych ogółem (5,1%). Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 20,7% chorych. Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych i zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W dokumencie EMA 2021 i EMA RMP 2021 określono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Enspryng® stosowanego w leczeniu chorych na NMO/NMOSD oceniono jako pozytywny.

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem satralizumabu zaliczono ciężkie zakażenia. Pomimo ograniczonych danych dot. bezpieczeństwa stosowania SAT związanych z niewielką liczebnością grupy otrzymującą terapię uznano, że satralizumab jest dobrze tolerowany przez chorych.

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Enspryng®*, *FDA 2022*, baz *ADRReports 2024* i *WHO UMC 2024*.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach *ADRReports*, czy *WHO UMC* określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia satralizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

WNIOSKI

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego należą do grupy chorób rzadkich o zazwyczaj ciężkim naturalnym przebiegu i niekorzystnym rokowaniu wynikającym z nawrotowego charakteru choroby. Choroba oddziałuje negatywnie na jakość życia chorych, co wynika przede wszystkim z postępującej niepełnosprawności, bólu czy występowania zaburzeń psychicznych takich jak lęk czy depresja. Z kolei objawy te przekładają się na zmniejszoną zdolność do pracy zawodowej lub wykonywania codziennych czynności.

Satralizumab w listopadzie 2022 r. został objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach Programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych

i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”. Satralizumab został objęty refundacją w ramach Funduszu Medycznego jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności. Objęcie satralizumabu refundacją umożliwiło leczenie chorych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną i zaleceniami ekspertów klinicznych. Przedmiot wniosku dotyczy przedłużenia decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM.

Wykazano, iż stosowanie satralizumabu jest związane z uzyskiwaniem przez chorych wymiernych korzyści zdrowotnych, związanych m.in. z zapobieganiem występowaniu rzutów choroby, a tym samym ograniczeniem jej progresji. Skuteczność satralizumabu obserwowana w podwójnie zaślepienych okresach badań utrzymywała się podczas fazy przedłużonej, a także po zakończeniu badań. Po niemal 9 latach leczenia wysoki odsetek chorych pozostawał wolny od rzutów, ciężkich rzutów, pogorszenia stopnia niepełnosprawności neurologicznej mierzonej skalą EDSS, przy niezmiennie niskim ARR. Jednocześnie uzyskane wyniki wskazują na korzystny długookresowy profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa satralizumabu stosowanego w populacji docelowej.

Należy podkreślić, że satralizumab jest pierwszym i jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu lekowego B.138.FM. Tym samym w Polsce leczenie satralizumabem stanowi standard postępowania w terapii NMOSD. Przedłużenie decyzji dot. finansowania satralizumabu ze środków publicznych będzie stanowiło odpowiedź na potrzebę medyczną chorych na NMOSD polegającą na zabezpieczeniu dostępu do skutecznej i bezpiecznej w długim okresie obserwacji terapii satralizumabem. Kontynuacja finansowania terapii satralizumabem w populacji chorych objętych zapisami Programu lekowego w świetle przedstawionych w niniejszej analizie danych pozostaje zatem w pełni uzasadniona i poparta wysokiej jakości dowodami klinicznymi z badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych a dodatkowo danymi pochodzącymi od polskich chorych włączonych do Programu lekowego B.138.FM.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Enspryng® (satralizumab) stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa satralizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁶ (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniano w skali NICE [Formularz NICE]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* [Higgins 2023].

W załączniku 8.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (NMOSD) oraz interwencji badanej (satralizumab).

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, dzięki czemu strategia była bardzo czuła. Na tym etapie przeglądu poszukiwano danych dotyczących badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla satralizumabu.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt,

kw – słowa kluczowe oraz w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla satralizumabu w leczeniu NMOSD, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.5.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 r.ż. leczeni z powodu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego B.138.FM.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci poniżej 12 r.ż., chorzy na inne choroby autoimmunologiczne OUN
Interwencja	<p>Satralizumab w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Enspryng®.</p> <p>Satralizumab jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z doustnymi kortykosteroidami, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu.</p> <p>Dawkowanie u młodzieży ≥ 12 r.ż. z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo, jak u dorosłych.</p> <p><u>Dawki nasycające</u></p> <p>Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnym (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.).</p> <p><u>Dawki podtrzymujące</u></p> <p>Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnym co cztery tygodnie.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory^{7,8}	<p>Immunosupresyjne leczenie podtrzymujące: azatiopryna, doustne kortykosteroidy, mykofenolan mofetylu.</p> <p>1) <u>AZA</u></p> <p>Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Azathioprine Vis®: u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc.</p> <p>Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc.⁹</p>	Niezgodny z założonymi

⁷ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁸ dane o dawkowaniu pochodzą z wytycznych klinicznych oraz zostały uzupełnione o dane przedstawione w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych

⁹ wskazano dawkowanie w przypadkach innych niż po przeszczepieniach. Dawkowanie zgodne z wytycznymi NEMOS 2024 i PTN 2023 (dawka docelowa: 2,5–3 g/kg m.c./d)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	2) <u>MMF</u> Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz®: zalecana dawka wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g). ¹⁰ 3) <u>GKS p.o.</u> Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Meprelon®: dawka początkowa zależy od rodzaju i stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi na ogół od 4 do 12 mg metyloprednizolonu na dobę w leczeniu podtrzymującym. W leczeniu ostrych, ciężkich postaciach chorób dawki powinny być większe niż w leczeniu przewlekłym (od 4 mg do 48 mg na dobę). Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalona indywidualnie w zależności od rodzaju choroby i reakcji chorego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami ¹¹ .	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • ocena rzutów choroby; • ocena nasilenia bólu w skali VAS; • ocena nasilenia zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F; • ocena jakości życia; • ocena obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita; • ocena stopnia niepełnosprawności; • ocena ostrości widzenia; • ocena wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp). 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe

¹⁰ MMF zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym stosowany jest w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u chorych, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby. W przypadku NMOSD jest refundowany we wskazaniu pozarejestracyjnym – zalecane dawkowanie przedstawiono dla wskazania rejestracyjnego (chorzy po przeszczepieniu serca; w przypadku chorych po przeszczepieniu nerki zalecana dawka jest niższa i wynosi 1 g, dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Zgodnie z wytycznymi PTN 2023 i NEMOS 2024 zalecana dawka wynosi 1000–2000 mg lub 750–1500 mg p.o. 2 ×/d. (średnia dawka: 1000 mg 2 ×/d.) Włączenie terapii: 500 mg 2 ×/d.

¹¹ Dawkowanie zgodne z wytycznymi PTN 2023 i NEMOS 2024: Terapia pomostowa (początek terapii AZA/MMF/RTX): 1 mg/kg m.c./d. w 1 dawce przez 3–6 mies. + AZA/MMF lub 1–2 mies.+ RTX, potem powolny *tapering* przez 3–6 mies. Terapia dodana (w przypadku suboptymalnej odpowiedzi na AZA/MMF): 5–10 mg/d. w 1 dawce. Długotrwałe stosowanie: 1x/dzień, dawkowanie indywidualne (zalecane ≤7,5 mg/dzień)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹²).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: dopuszczono włączenie do analizy danych pochodzących z konferencji naukowych, przedstawionych w postaci posterów/prezentacji konferencyjnych, jednak tylko w przypadku, kiedy zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji niż przedstawione we włączonych publikacjach pełnotekstowych dla SAT oraz zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2022 r.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki, itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

¹² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 921 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

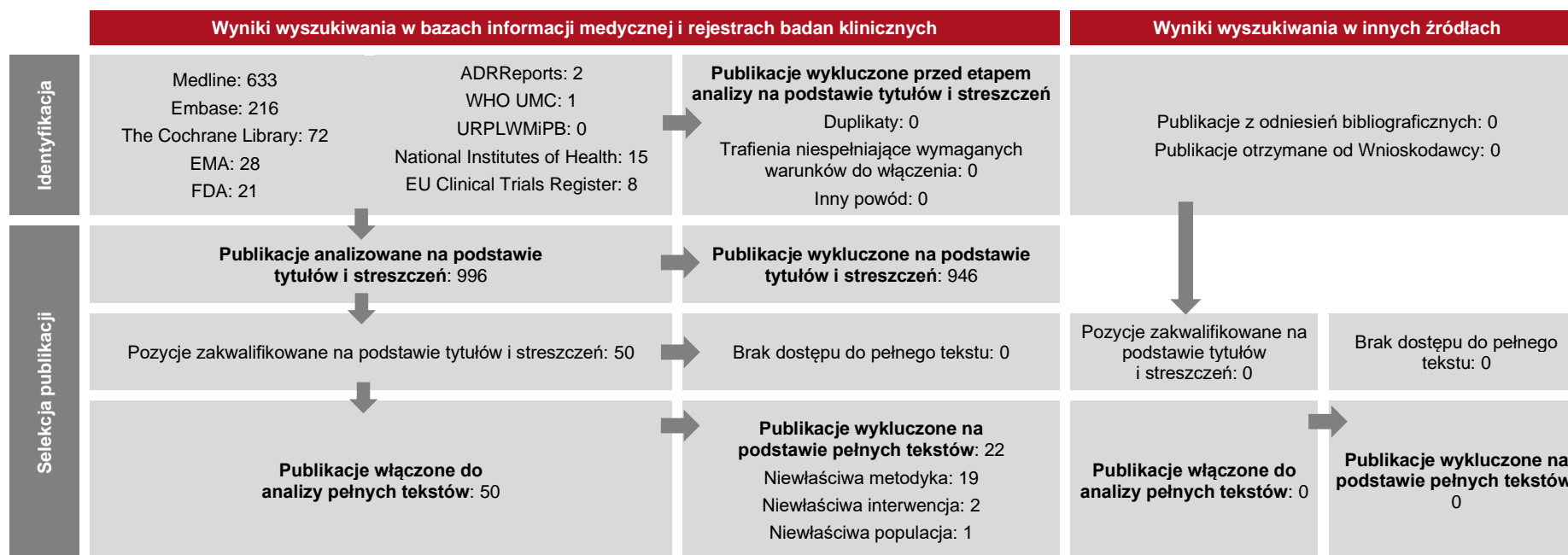
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 21 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 28 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 28 publikacji, w tym 12 przeglądów systematycznych, 9 publikacji odnoszących się do eksperymentalnych badań pierwotnych *SAkuraSky* i *SAkuraStar*, wraz z ich otwartymi przedłużeniami i długookresowym badaniem *SAkuraMoon*, 2 publikacje do badań obserwacyjnych, oraz 6 publikacji odnoszących się do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (w tym dokument *EMA 2021*, wykorzystany do ekstrakcji wyników).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹³ (Tabela 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 1.1.1.

¹³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Tabela 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla satralizumabu





¹⁴ Dane wykorzystane uzupełniająco wyłącznie w charakterystyce badania

¹⁵ Dokument *EMA 2021* wykorzystano zarówno w ekstrakcji wyników, jak i w ocenie stosunku korzyści do ryzyka, dlatego też na diagramie wykazano go dwa razy, jednak w łącznej sumie publikacji włączonej do analizy został zliczony jako 1 publikacja

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 12 przeglądów systematycznych (*Aungsumart 2023, Clardy 2024, Gao 2021, Kharel 2021, Kong 2021, Luo 2022, Velasco 2021, Wingerchuk 2022, Xu 2022, Xue 2020, Xue 2020a i Yin 2023*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Do 9 przeglądów (*Aungsumart 2023, Clardy 2024, Gao 2021, Kharel 2021, Kong 2021, Xue 2020a, Wingerchuk 2022, Yin 2023, Xu 2022*) włączono 2 badania RCT dla wnioskowanej interwencji, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: *SAkuraStar* (NCT02073279) i *SAkuraSky* (NCT02028884). Z kolei 2 przeglądy (*Velasco 2021, Xue 2020*) obejmowały dla badanej interwencji wyłącznie badanie *SAkuraSky*, a badanie *Luo 2022* obejmowało badanie *SAkuraStar*.

W większości przeglądów systematycznych satralizumab porównywano z innymi interwencjami, niestanowiącymi komparatorów w niniejszej analizie. Wyniki dla satralizumabu przedstawiono na podstawie badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*, włączonych do niniejszej analizy.

W przeglądach systematycznych *Aungsumart 2023, Luo 2022, Xu 2022* autorzy wskazują, iż przeciwciała monoklonalne, **w tym satralizumab** wykazują znacznie niższe ryzyko rzutu choroby niż standardowe leczenie.

Wnioski autorów sformułowane na podstawie wyników badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky* są zbieżne z wnioskami zaprezentowanymi w ramach niniejszej analizy. Stwierdzono, że leczenie SAT u chorych z NMOSD opóźnia oraz redukuje częstość występowania rzutów choroby. Badania kliniczne wykazały, że SAT jest dobrze tolerowany. Większość zdarzeń niepożądanych występowała w stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego, a zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia odnotowywano z niską częstością.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 8.6 i 8.7.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Zidentyfikowano 2 badania randomizowane:

- badanie *SAkuraSky* (publikacja *Yamamura 2019* oraz uzupełniająco *EMA 2021*, *Kleiter 2022*), dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania satralizumabu względem placebo stosowanych w skojarzeniu z immunosupresyjnym leczeniem podtrzymującym (AZA, MMF lub GKS p.o.) u chorych w wieku od 12. do 74. r.ż.;
- badanie *SAkuraStar* (publikacja *Traboulsee 2020* oraz uzupełniająco *EMA 2021*, *Kleiter 2022*), dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania satralizumabu względem placebo stosowanych w monoterapii u chorych wyłącznie dorosłych.

Włączone badania są badaniami wysokiej jakości. Obydwa uzyskały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5 punktów). Ze względu m.in. na zróżnicowaną populację uczestników (dzieci i dorośli vs wyłącznie dorośli) oraz zastosowaną interwencję (SAT+LP vs SAT w monoterapii) wyniki obydwu badań przedstawiono rozdzielnie.

Wskazane badania obejmują szeroką populację osób z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. W celu przeprowadzenia wyczerpującej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji zdecydowano o przedstawieniu zarówno wyników zaprezentowanych przez autorów publikacji dla pełnej populacji chorych uczestniczących w badaniach, jak również dla podgrup chorych, ze szczególnym uwzględnieniem tych wyróżnionych ze względu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4¹⁶.

W badaniach zastosowano testowanie hierarchiczne – istotność statystyczną punktu końcowego będącego dalszym w hierarchii oceniano w przypadku osiągnięcia istotności statystycznej punktu końcowego znajdującego się wyżej w hierarchii.

¹⁶ zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jak również zapisami Programu lekowego populację wnioskowaną stanowią chorzy, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AQP4

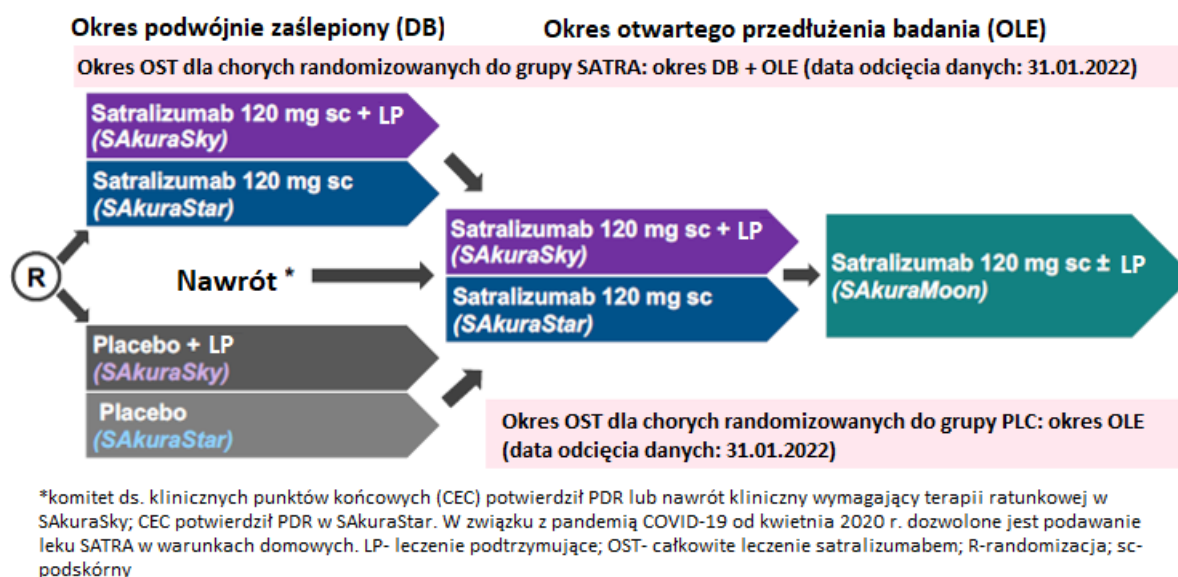
Do analizy włączono także dwie publikacje pełnotekstowe zawierające wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu, zgromadzone na podstawie otwartej, przedłużonej fazy (OLE, ang. *open-label extension*) badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. W ramach fazy OLE wszyscy chorzy biorący udział w badaniu przyjmowali satralizumab, odpowiednio w skojarzeniu z immunosupresyjnym leczeniem podtrzymującym i w monoterapii, a dane zaprezentowano z uwzględnieniem tego podziału. Długookresowe dane dotyczące fazy OLE badań przedstawiono na podstawie:

- publikacji *Kleiter 2022*: wyniki dotyczące długookresowej skuteczności satralizumabu;
- publikacji *Yamamura 2022*: wyniki dotyczące długookresowego bezpieczeństwa satralizumabu.

Chorzy, którzy ukończyli terapię satralizumabem podczas podwójnie zaślepionej fazy i / lub fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*, zostali włączeni do jednoramiennego, otwartego badania *SAkuraMoon*, w ramach którego kontynuowali przyjmowanie SAT w dawce 120 mg Q4W w skojarzeniu z immunosupresyjnym leczeniem podtrzymującym lub w monoterapii. Wyniki obejmujące ocenę długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzoną w badaniu *SAkuraMoon* przedstawiono w oparciu o dwa postery konferencyjne: *Palace 2023_poster* oraz *Bennett 2023_poster*, a uzupełniając także o dane z posteru *Greenberg 2023_poster*. Do oceny charakterystyki badania dodatkowo wykorzystano także dane pochodzące z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04660539) (NCT04660539). Wyniki przedstawiono do 432. tygodnia leczenia, co przekłada się na dane obejmujące w sumie niemal 9 lat obserwacji.

Schemat badania *SAkuraSky*, *SAkuraStar*, faz OLE tych badań oraz badania *SAkuraMoon* przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 1.
Schemat badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* wraz z fazą OLE i badaniem *SAkuraMoon*



Źródło: *SAkuraMoon* (Bennett 2023_poster)

Do analizy włączono również 2 badania obserwacyjne:

- badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE): *Nakashima 2024*;
- postmarketingowe badanie *Yamamura 2024*.

Oba badania umożliwiły ocenę skuteczności praktycznej, a badanie *Yamamura 2024* stanowiło źródło wyników oceny profilu bezpieczeństwa praktycznego satralizumabu.

Oba badania oceniano na 7 na 8 punktów w skali NICE. Oba badania zostały przeprowadzone w Japonii. Badanie *Yamamura 2024* jest badaniem trwającym – w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki opublikowane dla pierwszych 6 miesięcy obserwacji.

W badaniach uczestniczyli chorzy otrzymujący satralizumab w ramach standardowej praktyki klinicznej po zarejestrowaniu leku. W badaniu *Nakashima 2024* dane pozyskiwano ze szpitalnych rejestrów medycznych. Większość chorych w badaniach otrzymywało standardowe leczenie podtrzymujące GKS i/lub lekami immunomodulującymi.

W obu badaniach uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem NMOSD. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym SAT, chorzy włączani do leczenia w ramach rzeczywistej praktyki powinni mieć stwierdzoną obecność przeciwciał przeciwko AQP4.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 8.8.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
SAkuraSky	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: niskie ryzyko	Faza podwójnie zaślepienia trwała do chwili wystąpienia 26 rzutów choroby definiowanych zgodnie z protokołem (PDR, ang. <i>protocol-defined relapses</i>) Mediana czasu trwania leczenia SAT w fazie zaślepienia badania wynosiła 107,4 tygodnia (zakres: 2; 224), a PLC 32,5 tygodnia (zakres: 0; 180) ¹⁷ Mediana czasu leczenia SAT łącznie w fazie zaślepienia i w czasie kontynuacji badania wyniosła 143,1 tyg. (zakres: 15; 224), data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r. Całkowity okres leczenia satralizumabem (OST) obejmował chorych otrzymujących ≥1 dawkę SAT w okresach fazy podwójnie zaślepienia i/lub OLE (data odcięcia danych: 22 lutego 2021 r.).	Populację stanowili chorzy w wieku 12-74 lat z rozpoznaniem NMO lub NMOSD, po co najmniej 2 udokumentowanych rzutach (w tym po co najmniej 1 rzucie choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy).	Grupa badana: N=41 Grupa kontrolna: N=42	SAT s.c. 120 mg w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako terapia dodana do leczenia immunosupresyjnego (leczenie podtrzymujące) w ustabilizowanych dawkach, które obejmowało leczenie AZA, MMF lub GKS p.o.	PLC w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako terapia dodana do leczenia immunosupresyjnego (leczenie podtrzymujące) w ustabilizowanych dawkach, które obejmowało leczenie AZA, MMF lub GKS p.o.
			Leczenie wspomagające: Oprócz leczenia podtrzymującego dozwolone było stosowanie terapii ratunkowej w przypadku rzutu klinicznego (zastosowanie terapii ratunkowej prowadziło do zakończenia okresu podwójnie ślepej próby), dożylnych kortykosteroidów podawanych pulsacyjnie, dożylną immunoglobulinę i/lub aferezy (w tym wymiana osocza i plazmafereza).				

¹⁷ w części publikacji *Yamamura 2019* dotyczącej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo informację, iż średni czas leczenia (SD) w okresie podwójnie ślepej próby wyniósł 94,1 (72,6) tygodnia w grupie satralizumabu i 66,0 (61,4) tygodnia w grupie placebo.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			Bezpieczeństwo oceniano oddzielnie podczas fazy podwójnie zaślepionej i OST.			Chorzy mogli stosować leki przeciwbólowe, w tym między innymi pregabalinę, gabapentynę, karbamazepinę, klonazepam, duloksetynę, tramadol/acetaminofen, pod warunkiem, że dawka była stabilna przez cały okres trwania fazy podwójnie zaślepionej badania.	
<i>SakuraStar</i>	RCT, podwójnie zaślepione, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: niskie ryzyko	Czas trwania badania był uzależniony od występowania zdarzeń (44 potwierdzone rzuty lub upływanie 1,5 roku od randomizacji ostatniego włączonego do badania chorego w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej). Mediana czasu trwania leczenia SAT i PLC wynosiła odpowiednio 92,3 tygodnia (zakres: 0; 202 tygodnie; IQR: 40,3; 120,4) oraz 54,6 tygodnia (zakres: 2; 216 tygodni; IQR: 15,2; 94,9). Mediana czasu leczenia SAT łącznie w fazie zaślepionej i w czasie kontynuacji badania wyniosła 95,9 tyg. (zakres: 5; 206 tyg.; IQR: 71,9; 164,6), data odcięcia danych: 12 października 2018 r. Całkowity okres leczenia satralizumabem (OST) obejmował chorych otrzymujących ≥1 dawkę	Populację stanowili chorzy w wieku ≥18 r.ż. z rozpoznaniem NMO z AQP4-IgG+/ z AQP4-IgG- lub NMOSD z AQP4-IgG+, po co najmniej 1 udokumentowany atak..	Grupa badana: N=63 Grupa kontrolna: N=32	SAT s.c. 120 mg w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako monoterapia.	PLC w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako monoterapia.
						Leczenie wspomagające: kortykosteroidy oraz dożylnie immunoglobuliny były dopuszczone do stosowania, ale jedynie jako terapia ratunkowa w przypadku wystąpienia rzutu choroby. Dodatkowo dozwolone były środki przeciwbólowe.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			SAT w okresach fazy podwójnie zaślepionej i/lub OLE (data odcięcia danych: 22 lutego 2021 r.). Bezpieczeństwo oceniano oddzielnie podczas fazy podwójnie zaślepionej i OST.				
SAkuraMoon	Eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, fazy III, trwające Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy zostali włączani kolejno, brak analizy podgrup)	Mediana (zakres) czasu trwania ekspozycji na SAT: 5,9 (0,1; 8,9) lat – <i>Palace 2023_poster</i> 5,0 (0,1; 7,9) lat – <i>Bennett 2023_poster</i> ok. 5,9 lat – <i>Greenberg 2023_poster</i>	Populację stanowili chorzy w wieku ≥18 r.ż. z rozpoznaniem NMO z AQP4-IgG+ uczestniczący uprzednio w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar.	<i>Palace 2023_poster.</i> N=111 <i>Greenberg 2023_poster.</i> N=166 <i>Bennett 2023_poster.</i> N=106	SAT s.c. w dawce 120 mg Q4W	n/d
						Leczenie wspomagające: dozwolona immunoterapia supresyjna., tj.: AZA w maksymalnej dawce 3 mg/kg/dobę lub MMF 3000 mg/dobę lub GKS p.o. (odpowiednik prednizolonu) w maksymalnej dawce 15 mg/dobę.	
Nakashima 2024	Obserwacyjne, retrospektywne (dane z rejestru chorych), jednoramienne, Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy zostali włączani kolejno)	≥360 dni; Mediana (IQR) czasu leczenia: 197,0 (57,0; 351,0) dni.	Chorych włączano z rejestru hospitalizacji w Japonii, którzy rozpoczęli leczenie SAT między 08.2020 r. a marcem 2022 r., z rozpoznaniem G36.0	N=131	Satralizumab [^]	
						Leczenie wspomagające: Większość chorych w momencie rozpoczęcia leczenia SAT otrzymywała leczenie wspomagające (GKS i/lub immunosupresanty).	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Yamamura 2024	obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, postmarketingowe, jednoramiennie, trwające (badanie zaplanowane z datą końcową 28.02.2027 r.) Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy zostali włączani kolejno)	6 miesięcy (dane cząstkowe) Mediana czasu leczenia (min.; max.): 171,0 (1; 540) dni	Chorzy na NMOSD z AQP4-IgG+*	N=570	Satralizumab s.c.*	Leczenie wspomagające: Większość chorych w momencie rozpoczęcia leczenia SAT otrzymywała leczenie wspomagające (GKS i/lub immunosupresanty).

^w publikacji nie podano szczegółowych kryteriów włączania chorych do leczenia SAT, a także informacji na temat dawkowania i sposobu podania leku. Niemniej z uwagi na charakter badania (rejestr kliniczny chorych kwalifikujących się do leczenia po zarejestrowaniu leku), przyjęto, iż zarówno populacja jak i dawkowanie leku było zgodne ze standardową praktyką kliniczną

*w publikacji nie podano szczegółowych kryteriów włączania chorych do leczenia SAT, a także informacji na temat dawkowania leku. Niemniej z uwagi na charakter badania (badanie w ramach nadzoru nad stosowaniem leków – ang. *All Patient Surveillance*), przyjęto, iż zarówno populacja jak i dawkowanie leku było zgodne z rzeczywistą praktyką kliniczną po zarejestrowaniu leku

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 8.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
<p>Czas do pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem (PDR)</p>	<p>SAkuraSky SAkuraStar, SAkuraMoon</p>	<p>Czas do pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem (PDR, ang. <i>protocol-defined relapse</i>) stanowił w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności.</p> <p>Czas do wystąpienia rzutu definiowano jako czas od daty pierwszego podania badanego leku do pierwszego wystąpienia rzutu w fazie podwójnie zaślepionej badania, w którym chory doświadcza jakiegokolwiek nowego lub pogarszającego się neurologicznego NMO dającego objawy kliniczne. Czas do pierwszego PDR stanowi alternatywny punkt końcowy dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR), będącego statystyczną miarą częstości rzutów stosowanego w ocenie skuteczności terapii w stwardnieniu rozsianym.</p> <p>W badaniach SAkuraSky i SAkuraStar podkreślono, że jedną z głównych zalet stosowania tego punktu końcowego z etycznego punktu widzenia jest w szczególności radzenie sobie z klinicznymi konsekwencjami rzutu, którego doświadczają chorzy z NMO/NMOSD. Chorzy, u których wystąpił rzut choroby w fazie podwójnie zaślepionej mogą od razu otrzymać odpowiednie leczenie.</p> <p>Jak wskazano w badaniu SAkuraSky, czas trwania badania zależał od częstości rzutów, ponieważ faza podwójnie zaślepiona zakończyła się, gdy łącznie stwierdzono 26 PDR. Z kolei w badaniu SAkuraStar czas trwania badania był uzależniony od występowania zdarzeń (44 potwierdzone rzuty lub upływanie założonego a priori 1,5 roku od randomizacji ostatniego włączonego do badania chorego w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej).</p> <p>W badaniach SAkuraSky i SAkuraStar rzut choroby zdefiniowany zgodnie z protokołem (PDR) określono jako nowe lub pogarszające się zmiany neurologiczne obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost wyniku w skali EDSS o $\geq 1,0$ od wyniku na początku leczenia większego niż 0 lub wzrost wyniku na początku leczenia w skali EDSS o $\geq 2,0$ od wyniku równego 0 lub; 	<p>Im dłuższy czas do pierwszego PDR oraz im mniej chorych, u których odnotowano PDR tym wyższa skuteczność terapii.</p>	<p>Jak wskazano w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar obecnie nie ma zatwierdzonych punktów końcowych do oceny skuteczności terapii w leczeniu NMO lub NMOSD.</p> <p>W przypadku braku takich punktów końcowych, czas do pierwszego PDR został wybrany jako główna miara skuteczności terapii.</p> <p>Należy podkreślić, że w przypadku naturalnego przebiegu NMO każdy rzut choroby może być dla chorego katastrofalny w skutkach i często towarzyszy mu długotrwałe upośledzenie neurologiczne [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p> <p>Wykazano, że rzuty powodujące wzrost wyniku w skali EDSS o ≥ 2 punkty często skutkują trwałą niepełnosprawnością [Kleiter 2022].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z NMO/NMOSD.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> wzrost o co najmniej 2,0 w jednej odpowiedniej punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawu dla układu piramidowego, układu mózdkowego, pnia mózgu, układu czuciowego, jelita lub pęcherza moczowego lub oka lub; wzrost o co najmniej 1,0 dla więcej niż jednego wyniku dla układu funkcjonalnego specyficznego dla objawu z wynikiem na początku leczenia wynoszącym co najmniej 1,0 lub; wzrost o co najmniej 1,0 punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawu w jednym oku z wynikiem na początku badania co najmniej 1,0 [Yamamura 2019, Traboulsee 2020]. <p>Ponadto, w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> w ramach fazy podwójnie zaślepionej oceniano także czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby.</p> <p>Ciężki rzut choroby został zdefiniowany jako ≥ 2-punktowy wzrost wyniku w skali EDSS podczas oceny rzutu choroby, niezależnie od wyniku przed rzutem, w porównaniu z ostatnią zaplanowaną oceną przed rzutem [Kleiter 2022].</p> <p>W ramach długookresowej skuteczności czas do pierwszego PDR oceniano także w otwartej przedłużonej fazie badań (OLE).</p> <p>Ponadto, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem oceniany przez badacza (iPDR, ang. <i>Investigator-assessed Protocol Defined Relapse</i>) oceniano także w ramach badania <i>SAkuraMoon</i>.</p>		
Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby	<i>SAkuraSky</i> , <i>SAkuraStar</i> , <i>SAkuraMoon</i>	<p>W ramach fazy podwójnie zaślepionej w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> oceniano odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu choroby.</p> <p>W ramach otwartej długookresowej fazy badań <i>SAkuraSky</i> skuteczność SAT w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym i badania <i>SAkuraStar</i> skuteczność SAT u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 oceniono na podstawie odsetka chorych wolnych od rzutu choroby oraz wolnych od ciężkiego rzutu choroby.</p> <p>Ponadto w fazie OLE oceniano liczbę chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut/ ciężki rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR).</p> <p>Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby oceniano również w badaniu <i>SAkuraMoon</i></p>	Im wyższy odsetek chorych wolnych od rzutu choroby tym wyższa skuteczność leczenia.	<p>Jak wskazano w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> obecnie nie ma zatwierdzonych punktów końcowych do oceny skuteczności terapii w leczeniu NMO lub NMOSD [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p> <p>Należy podkreślić, że w przypadku naturalnego przebiegu NMO każdy rzut choroby może być dla chorego katastrofalny w skutkach i często towarzyszy mu</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Ponadto, w badaniu <i>SAkuraMoon</i> oceniano także odsetek chorych, u których w czasie badania wystąpił ciężki rzut choroby, zdefiniowany jako iPDR związany z ≥ 2 -punktowym wzrostem wyniku w skali EDSS od ostatniej zaplanowanej oceny przed rzutem do pierwszej oceny po nawrocie [Palace 2023_poster].		długotrwałe upośledzenie neurologiczne [Yamamura 2019, Traboulsee 2020]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z NMO/NMOSD.
	<i>Nakashima 2024</i>	Rzut choroby definiowano jako spełnienie 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • podanie choremu metyloprednizolonu w dawce ≥ 500 mg lub w postaci ekwiwalentu steroidów i.v. przez ≥ 3 kolejne dni; • przeprowadzenie plazmaferezy u chorego; • podanie immunoglobulin w celu leczenia zapalenia nerwu wzrokowego przez ≥ 5 kolejnych dni. W badaniu <i>Nakashima 2024</i> jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano redukcję dawki GKS do 0 mg/dobę bez wystąpienia rzutu choroby w 360 dniu okresu obserwacji. Oceniano również redukcję dawek leków immunosupresyjnych oraz leków przeciwbólowych bez wystąpienia rzutu choroby.		
	<i>Yamamura 2024</i>	W badaniu <i>Yamamura 2024</i> oceniano częstość występowania rzutów choroby oraz czas do wystąpienia rzutu u chorych. Rzut choroby definiowany był na podstawie decyzji klinicysty (bez wskazania predefiniowanych kryteriów).		
Roczny wskaźnik częstości rzutów (ARR)	<i>SAkuraSky, SAkuraStar, SAkuraMoon</i>	Roczny wskaźnik częstości rzutów (ARR, ang. <i>annualized relapse rate</i>) stanowił w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> dodatkowy, drugorzędowy punkt końcowy. Epizody rzutów choroby dla każdego kwalifikującego się chorego rejestrowano przez cały okres trwania badania. ARR jest obliczany jako stosunek całkowitej liczby doświadczanych rzutów do osoblat ryzyka dla każdego rocznego okresu w badaniu [Yamamura 2019, Traboulsee 2020]. W ramach długookresowej skuteczności ARR oceniano także w otwartej przedłużonej fazie badań (OLE). Ponadto, ARR oceniano także w ramach badania <i>SAkuraMoon</i> .	Im niższa wartość ARR tym wyższa skuteczność leczenia.	ARR jest szeroko stosowane do opisu aktywności SM oraz do oceny skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby i skuteczności w badaniach klinicznych i ich stosowania w codziennej praktyce. Wynik ARR koreluje z jakością życia chorych związaną z chorobą, niska jakość życia została wykazana jako niezależny czynnik prognostyczny długotrwałe
	<i>Nakashima 2024</i>	W badaniu <i>Nakashima 2024</i> oceniano również wskaźnik rzutów, ARR oraz czas do wystąpienia rzutu, z uwzględnieniem definicji rzutu jako spełnienie 1 z poniższych kryteriów:		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> podanie choremu metyloprednizolonu w dawce ≥ 500 mg lub w postaci ekwiwalentu steroidów i.v. przez ≥ 3 kolejne dni; <ul style="list-style-type: none"> przeprowadzenie plazmaferezy u chorego; podanie immunoglobulin w celu leczenia zapalenia nerwu wzrokowego przez ≥ 5 kolejnych dni. 		niepełnosprawności [Jongen 2017].
Zmiana nasilenia bólu w skali VAS	SAkuraSky SAkuraStar	<p>Pierwszym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar była zmiana nasilenia bólu mierzona skalą VAS w czasie 24 tyg.</p> <p>Skala VAS mierzona dla określenia stopnia nasilenia bólu jest subiektywną miarą, w której wartość początkowa oznacza „brak bólu”, a końcowa „ból tak silny, jak to możliwe”. Chorzy proszeni byli o ocenę bólu poprzez umieszczenie znaku na linii odpowiadającego ich obecnemu odczuciu bólu. Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na większy ból [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p>	Ujemna wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im niższy wynik, tym mniejszy stopień nasilenia bólu.	W badaniach SAkuraSky i SAkuraStar nie uzgodniono minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) w punktacji VAS dla bólu przewlekłego. Przegląd systematyczny skali bólu VAS wykazał medianę bezwzględnego MCID wynoszącą 23 mm (przedział międzykwartylowy: 12; 39) [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F	SAkuraSky SAkuraStar	<p>Drugim kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar była zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F w 24 tyg.</p> <p>Skala składa się z 13 pytań, które mają na celu zmierzenie subiektywnego poczucia zmęczenia/osłabienia wśród chorych na przewlekłe, zagrażające życiu choroby. Za pomocą 5–punktowej skali Likerta chory określa swój stan zdrowia biorąc pod uwagę ostatni tydzień choroby, gdzie 0 oznacza „wcale”, a 4 „bardzo”. Wynik (możliwy zakres 0-52) obliczany jest przez uśrednienie zgromadzonych wyników, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejsze zmęczenie [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p>	Im większa częstość występowania poprawy wyniku w podskali FACIT-F tym większa skuteczność leczenia.	Punkt końcowy istotny klinicznie. Skala FACIT-F to instrument zaprojektowany w celu oceny wpływu zmęczenia na wykonywanie codziennych czynności i funkcjonowanie w wielu stanach przewlekłych. Za istotną klinicznie zmianę przyjmuje się zmianę wyniku o 3 punkty [KIReports 2020]. MCID dla w wyniku FACIT-F zawiera się w przedziale od 3 do 8,3 [Nordin 2016].
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36	SAkuraSky SAkuraStar	<p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar była zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 po 24 tygodniach terapii.</p> <p>Kwestionariusz SF-36 jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Składa się on z 8 domen, a każdy wynik jest</p>	Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej zmiany (MCID) dla SF-36 u chorych na NMO/S. Wartości MCID oszacowane na podstawie danych dla chorych na stwardnienie rozsiane

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		przekształcany na skalę od 0 do 100, przy czym niższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność. Wyniki kwestionariusza SF-36 można przedstawić w formie sumarycznego komponentu fizycznego (PCS, ang. <i>Physical Component Summary</i>), na który składają się domeny funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowych i ogólnego stanu zdrowia oraz sumarycznego komponentu psychicznego (MCS, ang. <i>Mental Component Summary</i>), na który składają się domeny vitalności, funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych i stanu zdrowia psychicznego [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].	Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego	wyniosły dla domeny funkcjonowania fizycznego – zakres: 4-9 pkt, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego – zakres: 6-8 pkt i funkcjonowania społecznego – zakres: 6-7 pkt oraz dla PCS – 6 pkt [CADTH 2020].
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D	SAkuraSky SAkuraStar	Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar była zmiana wyniku EQ-5D względem wartości początkowych po 24 tyg. terapii. Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym stosowanym u osób powyżej 12. roku życia, który ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Wyniki zawierają się w przedziale od -0,109 do 1, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia. EQ-5D to wystandaryzowane narzędzie stosowane jako miara wyniku zdrowotnego, przeznaczone głównie do samodzielnego wypełnienia przez respondentów [AOTMiT 2019, Yamamura 2019, Traboulsee 2020].	Wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia chorych, tj. świadczą o większej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej zmiany (MCID) dla EQ-5D u chorych na NMOSD [CADTH 2020]. Oszacowana średnia wartość najmniejszej istotnej zmiany (MCID) dla EQ-5D w Polsce wynosi 0,080±0,030 [Henry 2020].
Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina	SAkuraSky SAkuraStar	Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Zmodyfikowana skala Rankina jest powszechnie stosowaną skalą do pomiaru stopnia niepełnosprawności lub zależności w codziennych czynnościach u osób, które przeszły udar mózgu lub z niepełnosprawnością neurologiczną z innych przyczyn. Wyniki na zmodyfikowanej skali Rankina zawierają się w przedziale od 0 (brak objawów) do 6 (zgon) [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].	Niższe wyniki wskazują na niższą niepełnosprawność chorych, tj. świadczą o większej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej zmiany (MCID) dla zmiany wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina u chorych na NMOSD i SM. Równocześnie wskazano, że zmodyfikowana skala Rankina stanowi niezawodne i wiarygodne narzędzie oceny u chorych niepełnosprawnością po udarze [CADTH 2020].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita	SAkuraSky SAkuraStar	<p>Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Wyniki wywiadu wg Zarita (ang. <i>Zarit Burden Interview</i>), który ocenia obciążenie opiekuna, zawierają się w przedziale od 0 (brak obciążenia) do 88 (poważne obciążenie), przy czym wyższe wyniki wskazują na większe obciążenie opiekunów [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p>	Niższe wyniki wskazują na mniejsze obciążenie opiekuna, tj. świadczą o większej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej zmiany (MCID) dla zmiany oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita u chorych na NMOSD.
Zmiana wyniku w skali EDSS	SAkuraSky SAkuraStar, SAkuraMoon	<p>Zmiana wyniku wg Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniach SAkuraSky i SAkuraStar.</p> <p>EDSS jest często używany jako ilościowa miara niepełnosprawności oraz do oceny ciężkości rzutu u chorych ze stwardnieniem rozsianym, jak również z NMO [Yamamura 2019, Traboulsee 2020]. Skala składa się z podskal funkcjonalnych pozwalających na ocenę funkcji wzroku, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzku, układu czucia, zwieraczy i wyższych czynności mózgowych, jak też obejmuje ocenę zdolności poruszania się i samoobsługi [Walczak 2017]. Na podstawie standardowego badania neurologicznego wynik w skali EDSS określa ilościowo niepełnosprawność w układach funkcjonalnych i umożliwia neurologom przypisanie FSS¹⁸ w każdym z nich. Każdy z FSS jest porządkową oceną kliniczną w zakresie od 0 do 5 lub 6. Ocena FFS w połączeniu z obserwacjami i informacjami dotyczącymi sposobu chodu oraz użycia urządzeń wspomagających jest następnie wykorzystywana do oceny wyniku w skali EDSS. EDSS jest skalą porządkową o wartościach od 0 pkt (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 pkt (zgon), rosnących co 0,5 pkt [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p> <p>W ramach otwartej długookresowej fazy badań SAkuraSky skuteczność SAT w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym i badania SAkuraStar skuteczność SAT u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 oceniono na podstawie odsetka</p>	Niższe wyniki wskazują na niższą niepełnosprawność chorych, tj. świadczą o większej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej zmiany (MCID) dla wyniku w skali EDSS u chorych na NMOSD. Na podstawie danych chorych na stwardnienie rozsiane oszacowano, że minimalna istotna zmiana (MCID) wyniku EDSS wynosi 1,5 pkt [CADTH 2020].

¹⁸ ang. *Functional System Score* – Ocena Systemów Funkcjonalnych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS.</p> <p>Ponadto, w badaniu <i>SAkuraMoon</i> również oceniano odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS.</p> <p>Utrzymujące się pogorszenie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS zdefiniowano jako wzrost wyniku w skali EDSS o: ≥ 2 punkty, jeśli wyjściowy wynik chorego wynosi 0 lub ≥ 1 punkt, jeśli wyjściowy wynik chorego wynosi 1-5, lub $\geq 0,5$ punktu, jeśli wyjściowy wynik chorego wynosi $\geq 5,5$ i jest potwierdzony przez ≥ 24 tygodnie po początkowym pogorszeniu [Palace 2023_poster].</p>		
Zmiana ostrości widzenia	<i>SAkuraSky</i> <i>SAkuraStar</i>	<p>Zmiana ostrości widzenia w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Badanie ostrości widzenia przeprowadzono przy użyciu tablic okulistycznych. Do badania ostrości widzenia do dali wykorzystano tablice Snellena z odległością od tablicy wynoszącą 20 stóp (ok. 6 m). Badanie wykonywano oddzielnie dla prawego i lewego oka, chorzy mogli korzystać ze swoich okularów do dali lub soczewek kontaktowych. Ta sama metoda badania ostrości widzenia była stosowana podczas wszystkich wizyt kontrolnych u każdego chorego [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p> <p>W badaniu <i>SAkuraStar</i> w ramach oceny ostrości widzenia dodatkowo oceniano zmianę ostrości widzenia przy niskim kontraście korzystając z zestawów liter z trzech tablic z tłem 100%, 2,5% oraz 1,25% (tablica liter Sloan z niskim kontrastem) [Traboulsee 2020].</p>	Zwiększenie ostrości widzenia świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	<p>Nie odnaleziono informacji jaką minimalną zmianę w ostrości widzenia należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>W dokumencie <i>CADTH 2020</i> wskazano, że obliczenie MCID dla ostrości widzenia na podstawie wyniku FSS i EDSS jest niemożliwe [CADTH 2020].</p>
Zmiana wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp).	<i>SAkuraStar</i>	<p>Zmiana wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) w badaniu <i>SAkuraStar</i> stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Test szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) jest miarą oceny zdolności chodzenia. Mierzy się czas (w sekundach), jaki zajmuje choremu przejście 25 stóp. Średnią zmianę ilości czasu potrzebnego do pokonania dystansu względem wartości początkowej analizowano co 24 tygodnie po wizycie początkowej [Traboulsee 2020].</p>	Krótszy czas potrzebny na przejście dystansu świadczy o skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej zmiany (MCID) dla zmiany wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m u chorych na NMOSD.
Konieczność stosowania terapii ratunkowej	<i>SAkuraSky</i> , <i>SAkuraStar</i>	Konieczność stosowania terapii ratunkowej z powodu wystąpienia rzutu choroby w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> oceniano w	Im niższy odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie terapii	Jak wskazano w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> obecnie nie ma zatwierdzonych punktów końcowych do oceny

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		ramach fazy podwójnie zaślepionej oraz w ramach otwartego przedłużenia.	ratunkowej, tym wyższa skuteczność leczenia.	skuteczności terapii w leczeniu NMO lub NMOSD [Yamamura 2019, Traboulsee 2020]. Terapia ratunkowa konieczna jest do zastosowania u chorych, u których wystąpił rzut choroby [Kleiter 2022]. Należy podkreślić, że w przypadku naturalnego przebiegu NMO każdy rzut choroby może być dla chorego katastrofalny w skutkach i często towarzyszy mu długotrwałe upośledzenie neurologiczne [Yamamura 2019, Traboulsee 2020]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z NMO/NMOSD.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	SAkuraSky SAkuraStar, SAkuraMoon Yamamura 2024	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p> <p>Dodatkowo w obu badaniach monitorowano parametry życiowe (temperatura, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz częstość tętna), badania fizykalne, kliniczne testy laboratoryjne (hematologia, chemia i analiza moczu), 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram oraz</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>skłonności samobójcze (ocena w skali C-SSRS¹⁹) [Yamamura 2019, Traboulsee 2020].</p> <p>W badaniu <i>SAkuraMoon</i> w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażeń ogółem oraz ciężkich zakażeń skorygowanych o ekspozycję [<i>SAkuraMoon (Bennett 2023_poster)</i>, <i>SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)</i>].</p> <p>W badaniu <i>Yamamura 2024</i> analizowano częstość występowania zgonów, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją <i>Internation Conference for Regulatory Activities Japanese edition version 25.1</i>.</p>		

¹⁹ ang. *The Columbia-Suicide Severity Rating Scale* – Skala Oceny Skłonności Samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 3 publikacje EMA [EMA 2021, ChPL Enspryng®, EMA RMP 2021];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2024];
- 1 publikacja FDA [FDA 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2024].

Nie zidentyfikowano komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej opublikowanych przez URPLW MiPB.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badanie kliniczne, będące w fazie rekrutacji uczestników – badanie *SAkuraMoon*. Wyniki tego badania zostały częściowo opublikowane i włączone do niniejszej analizy. W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano również rekordy dla badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*, jednak ze względu na fakt, iż wyniki obydwu tych badań zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu, odstąpiono od przedstawiania ich w załączniku. Charakterystykę zidentyfikowanego badania *SAkuraMoon* przedstawiono w tabeli w rozdziale 8.3.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Enspryng®]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.11);
- jako nadrzędne źródło danych w przypadku podwójnie zaślepionych faz badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* traktowano publikacje pełnotekstowe *Yamamura 2019* oraz *Traboulosee 2020*, a następnie publikację *Kleiter 2022* i dokument *EMA 2021*. W przypadku fazy OLE ww. badań nadrzędne źródła danych obejmowały publikacje *Kleiter 2022* w ocenie skuteczności i *Yamamura 2022* w ocenie bezpieczeństwa, natomiast ze względu na brak publikacji pełnotekstowej nadrzędne źródła danych w badaniu *SAkuraMoon* stanowiły postery *Palace 2023_poster* i *Bennet 2023_poster*, a następnie *Greenberg 2023_poster*;
- w badaniu *SAkuraSky* i *SAkuraStar* autorzy zastosowali testowanie hierarchiczne. Oznacza to, że istotność statystyczną punktu końcowego będącego dalszym w hierarchii oceniano w przypadku osiągnięcia istotności statystycznej punktu końcowego znajdującego się wyżej w hierarchii;
- w badaniu *SAkuraSky* analizę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa dla ilorazu ryzyka oraz dwustronnego testu log-rank dla wartości p, stratyfikowanej według początkowego rocznego odsetka rzutów i regionu geograficznego. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla hazardu względnego (HR) wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania;
- w badaniu *SAkuraSky* do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. Wartości kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS i zmiana wyniku FACIT-F) przedstawiono jako skorygowane średnie, które oparto na analizie kowariancji z losową wielokrotną imputacją nieparametryczną (ang. *hot-deck imputation*) z 100-krotną iteracją;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy,

na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony odsetek był jak najbardziej zbliżony do wartości wskazanej przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;

- nie ekstrahowano danych przedstawionych jedynie dla jednej grupy chorych (brak danych dla drugiej grupy);
- ze względu na rozbieżności w czasie leczenia między grupami w przypadku oceny bezpieczeństwa ekstrahowano zarówno zdarzenia wyrażone jako n (%) oraz częstość zdarzeń skorygowaną o czas ekspozycji na lek;
- dane z wykresów ekstrahowano wyłącznie w przypadku opisanych wartości liczbowych (danych z wykresów nie odczytywano samodzielnie);
- w badaniu *SAkuraStar* do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. W przypadku wyników dla podgrup wyrażonych jako średnia (95% CI), w celu dokonania obliczeń własnych dokonano przeliczenia przedziału ufności na wartość SD w celu obliczenia różnicy średnich (MD) wraz z 95% przedział ufności za pomocą programu RevMan 5.3 (nie dokonywano przeliczenia 95% CI na SD w przypadku punktów końcowych, dla których autorzy przedstawili wynik analizy statystycznej);
- nie ekstrahowano danych dla analizy zbiorczej (ang. *pooled analysis*) badań *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar* przedstawionych w dokumencie *EMA 2021*. Wyniki badań zostały przedstawione osobno, ze względu m.in. na różnicę w zastosowanych interwencjach (w badaniu *SAkuraSky* satralizumab i placebo podawano chorym w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym, natomiast w badaniu *SAkuraStar* satralizumab i placebo podawano jako monoterapię);
- nie obliczano różnic pomiędzy odsetkami chorych wolnych od rzutu choroby. Dane te traktowano uzupełniająco względem pierwszorzędowego punktu końcowego;
- w ramach oceny konieczności stosowania terapii ratunkowej w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* podanego w publikacji *Kleiter 2022* dla okresu podwójnie zaślepionego ww. badań, przedstawiono wartość parametru OR wraz z p -wartością opublikowanymi przez autorów badania. Odstąpiono od obliczania wartości parametru RD i NNT/NNH, ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia OR;

- nie przedstawiono wartości badań laboratoryjnych przedstawionych w publikacji *Yamamura 2020*, ponieważ zaprezentowano tam dane wyłącznie dla parametrów, które uległy pogorszeniu względem wartości początkowych;
- w ramach publikacji jako nadrzędne traktuje się dane umieszczone w tabelach względem danych podanych w opisie tekstowym;
- odstąpiono od zaprezentowania w analizie wykresów dotyczących rzutów choroby z badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky* przedstawionych w posterze *Bennett 2023* - umieszczono w analizie wykresy dla tego samego punktu końcowego i tego samego okresu obserwacji przedstawione w pełnotekstowej publikacji *Kleiter 2022*. Przyjęto założenie o nadrzędności publikacji pełnotekstowej nad doniesieniami konferencyjnymi;
- w przypadku posteru *SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)* ekstrahowano wyłącznie wyniki dla satralizumabu pochodzące z badań klinicznych. Odstąpiono od przedstawienia danych zgromadzonych na podstawie danych postmarketingowych, z uwagi przede wszystkim na brak wystarczających informacji na temat tych danych i brak ich publikacji w postaci pełnotekstowej. Dane postmarketingowe skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu przedstawiono natomiast na podstawie publikacji pełnotekstowej *Yamamura 2024*;
- w przypadku badania *Nakashima 2024* ekstrahowano dane dla najdłuższych okresów obserwacji dla danej podgrupy. Nie ekstrahowano danych dla okresu przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem. Nie ekstrahowano również danych jednostkowych;
- odstąpiono od ekstrakcji profilu bezpieczeństwa z badania *Yamamura 2024* w podziale na dane demograficzne chorych (wyniki w podgrupach), a także od szczegółowego przedstawiania czasów do wystąpienia poszczególnych zdarzeń u chorych.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 8.10.

Zarówno w badaniu *SAkuraSky*, jak i *SakurStar* w związku z losowym przydziałem chorych do grup oraz randomizacją przeprowadzoną centralnie ryzyko błędu wynikającego z selekcji oceniono jako niskie. Ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wykluczeniem dla obu ocenianych badań również określono jako niskie.

W związku z przedstawieniem wyników dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w obu ocenianych badaniach oraz zaślepieniem badaczy i personelu ośrodków na przydział leczenia, ryzyko błędu związanego z oceną punktów końcowych oraz związanego z raportowaniem określono jako niskie.

Szczegółowej ocenie poddano pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *SAkuraSky* i *SakurStar*, tj. czas do wystąpienia rzutu choroby. Nie zidentyfikowano uzasadnienia przeprowadzenia odmiennej oceny w przypadku pozostałych punktów końcowych – wystąpienie oraz stopień nasilenia rzutów choroby stanowił kluczowy czynnik warunkujący ocenę pozostałych punktów końcowych, w tym odsetka chorych wolnych od rzutu choroby, rocznego wskaźnika częstości rzutów, konieczności stosowania terapii ratunkowej z powodu wystąpienia rzutu choroby, czy związanych z oceną jakości życia, np. zmiany nasilenia bólu, poczucia osłabienia / zmęczenia, stopnia niepełnosprawności, ostrości widzenia czy obciążenia opiekunów. Należy przy tym podkreślić, że metody pomiaru wyników były odpowiednie dla ocenianych punktów końcowych.

W raporcie AOTMiT przygotowanym dla produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) jako technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności także została przeprowadzona ocena jakości informacji dla badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky*. Wskazano w nim na zastrzeżenia dotyczące pomiaru pierwszorzędowego punktu końcowego, polegające na wątpliwościach co do tego, że objawów charakteryzujących nawrót nie można przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych pomimo szczegółowej oceny zaraportowanej w protokole [AOTMiT 2022]. Należy jednak podkreślić, że w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego w obydwu tych badaniach oceniano występowanie rzutów, które były zdefiniowane w protokole nowymi lub pogarszającymi się obiektywnymi objawami neurologicznymi. Co więcej, oceniane w badaniach dla satralizumabu punkty końcowe zostały uznane przez EMA za właściwe dla adekwatnej oceny skuteczności analizowanej interwencji. Wskazano, że w związku z tym, iż postęp niepełnosprawności następuje w wyniku kolejnych rzutów choroby, wybór czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego protokołem jako pierwszorzędowego punktu końcowego jest uzasadnione.

Nie zidentyfikowano innego rodzaju błędów, w związku z czym ryzyko występowania innych błędów systematycznych również określono jako niskie dla obu badań.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* (okres podwójnie zaślepiiony) wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>SAkuraSky</i>	<i>SAkuraStar</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)			
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	T chorzy zrandomizowani do grup w stosunku 1:1, stratyfikację przeprowadzono według wyjściowego rocznego wskaźnika rzutów (1 vs. >1) i regionu geograficznego (Azja vs. Europa lub inne).	T chorzy zrandomizowaniu do grup w stosunku 2:1, stratyfikację przeprowadzono według wcześniejszej terapii stosowanej w celu zapobiegania rzutom (terapia zubożająca limfocyty B vs. terapia immunosupresyjna vs. inna terapia) oraz charakteru ostatniego ataku w czasie roku poprzedzającym badanie przesiewowe (pierwszy atak kliniczny vs. nawrót).
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnych systemów odpowiedzi internetowej i odpowiedzi głosowej (IxRS, ang. <i>Interactive Web Response and Voice Response Systems</i>).	T randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnych systemów odpowiedzi internetowej i odpowiedzi głosowej (IxRS, ang. <i>Interactive Web Response and Voice Response Systems</i>).
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N Charakterystyka chorych na początku badania była podobna w obu grupach.	N Historia choroby i charakterystyka wyjściowa były ogólnie dobrze zrównoważone między grupami.
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencją przypisano im podczas badania?	N badanie podwójnie zaślepiione. Chorzy, badacze i personel medyczny nie znali przydziału chorych do	N badanie podwójnie zaślepiione. Chorzy, badacze i personel medyczny nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	SAkuraSky	SAkuraStar
		<p>grup przez cały okres badania (od momentu randomizacji do momentu zamknięcia bazy danych).</p> <p>W celu utrzymania zaślepienia zastosowano następujące metody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane dotyczące randomizacji były ściśle poufne do momentu odśledzenia; • interwencja kontrolna i badana były identyczne pod względem opakowania, etykiety, wyglądu oraz harmonogramu dawkowania; • nawrót choroby oceniała niezależna osoba, inna niż odpowiedzialna za opiekę nad chorym. <p>Odtajnienie kodu randomizacji mogło nastąpić w przypadku nagłej sytuacji medycznej (jeśli wiedza o stosowanej interwencji mogła wpłynąć na leczenie), wymogu regulacyjnego, na prośbę jednostek monitorowania danych (IDMC/IDCC) lub zarządzania próbkami w laboratorium dla celów oceny farmakokinetyki i immunogenności.</p>	<p>badania (od momentu randomizacji do momentu zamknięcia bazy danych).</p> <p>W celu utrzymania zaślepienia zastosowano następujące metody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane dotyczące randomizacji były ściśle poufne do momentu odśledzenia; • interwencja kontrolna i badana były identyczne pod względem opakowania, etykiety, wyglądu oraz harmonogramu dawkowania; • nawrót choroby oceniała niezależna osoba, inna niż odpowiedzialna za opiekę nad chorym. <p>Odtajnienie kodu randomizacji mogło nastąpić w przypadku nagłej sytuacji medycznej (jeśli wiedza o stosowanej interwencji mogła wpłynąć na leczenie), wymogu regulacyjnego, na prośbę jednostek monitorowania danych (IDMC/IDCC) lub zarządzania próbkami w laboratorium dla celów oceny farmakokinetyki i immunogenności.</p>
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	<p>N</p> <p>badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i personel medyczny nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania (od momentu randomizacji do momentu zamknięcia bazy danych).</p>	<p>N</p> <p>badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i personel medyczny nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania (od momentu randomizacji do momentu zamknięcia bazy danych).</p>
2.3	<p><i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?</p>	n/d	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i>	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	SAkuraSky	SAkuraStar
	Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?		
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	<p>T</p> <p>analizy skuteczności oparto na populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem oraz na modelu sterowanym zdarzeniami (ang. <i>event-driven design</i>). Populacje uwzględnione w analizie skuteczności obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intent-to-treat</i>), która obejmuje wszystkich chorych zrandomizowanych do fazy podwójnie zaślepionej w badaniu; populację zgodną z protokołem (ang. <i>Per-Protocol Set</i>), obejmującą wszystkich chorych w populacji ITT, którzy otrzymali co najmniej 3 dawki badanego leku, którzy nie naruszyli protokołu w sposób znaczny, tj. mający wpływ na skuteczność; populację wszystkich leczonych chorych (ang. <i>All-Patients-Treated Population</i>), zdefiniowana jako wszyscy włączeni chorzy, którzy w dowolnym momencie przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. <p>Ponadto wszystkie zmienne bezpieczeństwa były analizowane na podstawie populacji bezpieczeństwa (SAF, ang. <i>Safety Population</i>) obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Dodatkowo, w badaniu przeprowadzono analizę dla populacji nastolatków, którą definiowano jako wszyscy chorzy w</p>	<p>T</p> <p>do populacji ITT zostali włączeni wszyscy chorzy stosujący satralizumab lub placebo</p>

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	SAkuraSky	SAkuraStar
		wieku młodzieńczym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)			
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	PT Dane od chorych, którzy przegrali badanie, którzy otrzymali terapię ratunkową, u których nastąpiło zwiększenie lub zmiana leczenia podstawowego lub którzy kontynuowali badanie w dniu odcięcia danych, były traktowane jako cenzurowane. Aby ocenić wpływ wczesnego cenzurowania, przeprowadzono 4 analizy post hoc z zastosowaniem wielokrotnej imputacji dla chorych z ocenzurowanymi danymi, z wyłączeniem chorych, którzy nadal uczestniczyli w badaniu w dniu odcięcia danych, i zostały one przedstawione wraz z główną analizą pierwotnego wyniku.	PT łącznie z badania utracono 11 (11,5%) z 95 zrandomizowanych chorych.
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	SAkuraSky	SAkuraStar
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)*			
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	<p>N</p> <p>pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był pierwszy nawrót zdefiniowany w protokole w okresie podwójnie ślepej próby w analizie czasu do zdarzenia. Rzuty zdefiniowane w protokole były nowymi lub pogarszającymi się obiektywnymi objawami neurologicznymi z jednym z poniższych: wzrostem o $\geq 1,0$ w skali EDSS od wyniku wyjściowego >0 (lub wzrostem o $\geq 2,0$ od wyniku wyjściowego 0); wzrostem o $\geq 2,0$ w jednej odpowiedniej punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów dla układu piramidowego, układu mózdzku, pnia mózgu, układu czuciowego, jelit lub pęcherza moczowego lub pojedynczego oka; wzrost o $\geq 1,0$ w więcej niż jednej punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów przy punktacji wyjściowej $\geq 1,0$; lub wzrost o $\geq 1,0$ w punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów w pojedynczym oku przy punktacji wyjściowej $\geq 1,0$.</p>	<p>N</p> <p>pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był pierwszy nawrót zdefiniowany w protokole w okresie podwójnie ślepej próby w analizie czasu do zdarzenia. Rzuty zdefiniowane w protokole były nowymi lub pogarszającymi się obiektywnymi objawami neurologicznymi z jednym z poniższych: wzrostem o $\geq 1,0$ w skali EDSS od wyniku wyjściowego >0 (lub wzrostem o $\geq 2,0$ od wyniku wyjściowego 0); wzrostem o $\geq 2,0$ w jednej odpowiedniej punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów dla układu piramidowego, układu mózdzku, pnia mózgu, układu czuciowego, jelit lub pęcherza moczowego lub pojedynczego oka; wzrost o $\geq 1,0$ w więcej niż jednej punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów przy punktacji wyjściowej $\geq 1,0$; lub wzrost o $\geq 1,0$ w punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów w pojedynczym oku przy punktacji wyjściowej $\geq 1,0$.</p>
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	<p>N</p> <p>wstępnie określone analizy skuteczności opierały się na populacji z zamiarem leczenia i projekcie opartym na zdarzeniach. Podstawową analizę przeprowadzono po wystąpieniu 26 zdefiniowanych w protokole rzutów, jak opisano w planie analizy statystycznej.</p>	<p>N</p> <p>wstępnie określone analizy skuteczności opierały się na populacji z zamiarem leczenia i projekcie opartym na zdarzeniach. Podstawową analizę przeprowadzono po wystąpieniu 26 zdefiniowanych w protokole rzutów, jak opisano w planie analizy statystycznej.</p>

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	SAkuraSky	SAkuraStar
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i personel medyczny nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania (od momentu randomizacji do momentu zamknięcia bazy danych). Nawrót choroby oceniała niezależna osoba, inna niż odpowiedzialna za opiekę nad chorym.	N badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i personel medyczny nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania (od momentu randomizacji do momentu zamknięcia bazy danych).
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)*			
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezależnych danych końcowych?	T pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był pierwszy nawrót zdefiniowany w protokole w okresie podwójnie ślepej próby w analizie czasu do zdarzenia.	T pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był pierwszy nawrót zdefiniowany w protokole w okresie podwójnie ślepej próby w analizie czasu do zdarzenia.
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	N wynik można zmierzyć tylko w jeden sposób, na jednej skali	N wynik można zmierzyć tylko w jeden sposób, na jednej skali

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	SAkuraSky	SAkuraStar
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N pomiar można analizować tylko w jeden sposób	N pomiar można analizować tylko w jeden sposób
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Ogólna ocena RoB

- Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach
- Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen
- Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)²⁰ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

²⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w czasie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

W analizie przedstawiono również częstość zdarzeń skorygowaną o ekspozycję na lek wyrażoną w postaci pacjentolat (zdarzenia/100 pacjentolat). Parametr ten uwzględnia zarówno liczbę chorych w badaniu jak i czas uczestnictwa każdego chorego w badaniu. Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego wyniosła 8,0 zdarzeń/100 pacjentolat. Oznacza to, iż 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród

100 chorych w czasie 1 roku ekspozycji na lek lub 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród 50 chorych w czasie 2 lat ekspozycji na lek. W przypadku zdarzeń/100 pacjentolat wielokrotne wystąpienie tego samego zdarzenia u 1 chorego było liczone wielokrotnie.

4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu

4.1. Ocena skuteczności SAT+LP vs PLC+LP na podstawie badania *SAkuraSky*

Skuteczność satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (SAT+LP) względem placebo stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (PLC+LP) została oceniona na podstawie randomizowanego, wielośrodkowego, międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania *SAkuraSky* względem następujących punktów końcowych:

- ocena rzutów choroby (czas do wystąpienia rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem – pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek chorych wolnych od rzutu oraz roczna częstość rzutów);
- ocena nasilenia bólu w skali VAS (drugorzędowy punkt końcowy);
- ocena nasilenia zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F (drugorzędowy punkt końcowy);
- ocena jakości życia (na podstawie kwestionariuszy SF-36 oraz EQ-5D);
- ocena obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita;
- ocena stopnia niepełnosprawności (w zmodyfikowanej skali Rankina oraz w skali EDSS);
- ocena ostrości widzenia.

Faza podwójnie zaślepienia badania trwała do wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem u 26 chorych. W publikacji nie wskazano okresu obserwacji, podano natomiast informację że mediana czasu trwania leczenia SAT+LP i PLC+LP wynosiła odpowiednio 107,4 tygodnia (zakres: 2; 224) oraz 32,5 tygodnia (zakres: 0; 180). Jako datę odcięcia danych wskazano 6 czerwca 2018 r. Po fazie podwójnie zaślepionej choroby mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania. Mediana czasu leczenia SAT łącznie w fazie zaślepionej i w czasie kontynuacji badania wyniosła 143,1 tyg. (zakres: 15; 224).

W ramach analizy skuteczności kluczowa była ocena wyników uzyskiwanych przez chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4 – są one wykrywane u większości chorych z NMOSD oraz zgodnie z zapisami Programu lekowego, do leczenia satralizumabem kwalifikują się chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko AQP4, co definiuje populację docelową. Ze względu na fakt, iż nie dla wszystkich punktów końcowych przedstawiono wyniki w tej subpopulacji, przedstawiono również wyniki dla populacji ogółem. Wyniki uzyskane w subpopulacji chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4 są znacznie korzystniejsze niż w populacji ogółem, dlatego należy uznać zastosowane podejście za konserwatywne.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.1.1. Rzuty choroby

4.1.1.1. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem)

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem badania (PDR, ang. *Protocol Defined Relapse*) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności. Wyniki przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których w czasie podwójnie zaślepionej fazy badania odnotowano rzut choroby wraz z oszacowanym parametrem HR.

PDR odnotowano u 19,5% chorych otrzymujących satralizumab, w porównaniu z 42,9% chorych otrzymujących placebo. Wartość parametru HR wyniosła 0,38. Świadczy to o dużej sile badanej interwencji, oznacza bowiem, że podanie chorym satralizumabu zmniejszy ryzyko wystąpienia rzutu choroby o 62% w porównaniu z zastosowaniem samego leczenia podtrzymującego. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Analizy wrażliwości przeprowadzone z zastosowaniem wielokrotnych imputacji dla danych cenzurowanych dla pierwszorzędowego punktu końcowego, które wykluczały chorych kontynuujących udział w badaniu w chwili odcięcia danych, wykazały współczynniki ryzyka w zakresie od 0,34 do 0,44 i również wykazały znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami.

Wśród chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 rzut wystąpił u ok. 11% w grupie chorych przyjmujących SAT+LP i u ok. 43% w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wyniosła 0,21, co oznacza, że ryzyko wystąpienia

rzutu choroby u chorych leczonych SAT+LP jest o 79% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej²¹. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie. Nie stwierdzono natomiast istotnie statystycznej różnicy pomiędzy SAT+LP i PLC+LP w podgrupie chorych AQP4-IgG-, w której rzut choroby odnotowano odpowiednio u 36% i 43% chorych.

W sytuacji, kiedy wynik obejmował zarówno rzuty zdefiniowane w protokole badania, jak również zdarzenia takie jak zastosowanie terapii ratunkowej oraz zmiana terapii podstawowej, pierwszy rzut stwierdzono u 46,3% i 66,7% chorych stosujących odpowiednio SAT+LP i PLC+LP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W dokumencie *EMA 2021* przedstawiono dodatkowe dane w podgrupach w ramach analizy wrażliwości dla pierwszorzędowego punktu końcowego, które zaprezentowano w załączniku 8.1.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

²¹ przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem zarówno rzutów zdefiniowanych, jak i niezdefiniowanych protokołem badania. Jej wynik był spójny z tym uzyskanym z uwzględnieniem wyłącznie rzutów zdefiniowanych protokołem

Tabela 7.

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		HR* (95% CI)	IS*	
			n (%)	N	n (%)	N			
Rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania) – populacja ITT									
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: • SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) • PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Ogółem	8 (19,5)	41	18 (42,9)	42	0,38 (0,16; 0,88)	TAK p=0,02^^	
		Analiza wrażliwości	Populacja wg modelu 1**	b/d	b/d	b/d	b/d	0,34 (0,14; 0,78)	TAK p=0,01
			Populacja wg modelu 2**	b/d	b/d	b/d	b/d	0,37 (0,16; 0,86)	TAK p=0,03
			Populacja wg modelu 3**	b/d	b/d	b/d	b/d	0,44 (0,20; 0,95)	TAK p=0,04
			Populacja wg modelu 4**	b/d	b/d	b/d	b/d	0,35 (0,15; 0,81)	TAK p=0,02
			Chorzy AQP4-IgG+^{^^^}	3 (11,1)^	27	12 (42,9)^	28	0,21 (0,06; 0,75)	TAK
		Chorzy AQP4-IgG-	5 (35,7)^	14	6 (42,9)^	14	0,66 (0,20; 2,24)	NIE	
Rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania) – populacja PP									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: • SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) • PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Ogółem	8 (22,9)	35	18 (46,2)	39	0,40 (0,17; 0,93)	TAK p=0,0286	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		HR* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
Rzut choroby (z uwzględnieniem rzutu zdefiniowanego w protokole badania oraz zastosowania terapii ratunkowej oraz zmiany terapii podstawowej) – populacja ITT								
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: • SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) • PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Ogółem	19 (46,3)	41	28 (66,7)	42	0,60 (0,33; 1,08)	NIE p=0,0847

*wartości podane przez autorów publikacji

**w modelu 1 zastosowano wielokrotną imputację z modelem Kaplana-Meiera na podstawie Hsu i Taylora ze 100-krotną iteracją; w modelu 2 zastosowano wielokrotną imputację z modelem proporcjonalnych zagrożeń Coxa na podstawie Jacksona i wsp. ze 100-krotną iteracją; w modelu 3 zastosowano wielokrotną imputację z modelem Kaplana-Meiera na podstawie Lipkovicha i wsp. ze 100-krotną iteracją; w modelu 4 zastosowano wielokrotną imputację z modelem proporcjonalnych zagrożeń Coxa na podstawie Lipkovich i wsp. ze 100-krotną iteracją

^liczba n obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

^^w EMA 2021 podano p=0,0184

^^pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby oceniono również w podgrupach. Wyniki przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których w czasie podwójnie zaślepionej fazy badania odnotowano rzut choroby wraz z oszacowanym parametrem HR.

Znamiennie statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść SAT+LP odnotowano w podgrupach chorych ≥ 18 r.ż., u chorych na NMO, na NMO i AQP4-IgG+ oraz na NMO/NMOSD i AQP4-IgG+. Wyniki przedstawione dla pozostałych podgrup chorych pomimo wyraźnie wyższych odsetków chorych, u których odnotowano rzut w grupie kontrolnej, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR – analiza w podgrupach

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		SAT+LP		PLC+LP		HR* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
Pierwszy rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania)									
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Wiek	<18 r.ż.	1 (25,0)	4	1 (33,3)	3	0,00 (0,00; n/o)	N/O
			≥18 r.ż.	7 (18,9)	37	17 (43,6)	39	0,362 (0,149; 0,878)	TAK
		Rozpoznanie	NMO	6 (18,2)	33	12 (42,9)	28	0,314 (0,115; 0,852)	TAK
			NMOSD	2 (25,0)	8	6 (42,9)	14	0,628 (0,118; 3,329)	NIE
			NMO i AQP4-IgG-	5 (35,7)	14	6 (42,9)	14	0,663 (0,197; 2,235)	NIE
			NMO i AQP4-IgG+	1 (5,3)	19	6 (42,9)	14	0,092 (0,010; 0,827)	TAK
			NMO/NMOSD i AQP4-IgG+***	3 (11,1)	27	12 (42,9)	28	0,208 (0,058; 0,750)	TAK
		Leczenie podtrzymujące w czasie rozpoczęcia terapii SAT+LP	AZA	5 (31,3)	16	7 (53,8)	13	0,621 (0,188; 2,051)	NIE
			MMF	1 (25,0)	4	2 (25,0)	8	0,00 (0,00; n/o)	N/O
			GKS p.o.	1 (5,9)	17	8 (40,0)	20	0,152 (0,018; 1,231)	NIE
			AZA + GKS p.o.	1 (33,3)	3	0 (0,0)	0	n/o (n/o; n/o)	N/O
			MMF + GKS p.o.	0 (0,0)	1	1 (100,0)	1	0,00 (0,00; n/o)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		SAT+LP		PLC+LP		HR* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
		Region	Azja	1 (6,3)	16	7 (38,9)	18	0,150 (0,018; 1,231)	NIE**
			Europa / inny	7 (28,0)	25	11 (45,8)	24	0,495 (0,191; 1,263)	NIE
		ARR	1	3 (15,0)	20	8 (40,0)	20	0,354 (0,094; 1,341)	NIE
			>1	5 (23,8)	21	10 (45,5)	22	0,396 (0,134; 1,167)	NIE
		Rasa	Japończycy	0 (0,0)	11	3 (30,0)	10	0,00 (0,00; n/o)	N/O
			Inna niż Japończycy	8 (26,7)	30	15 (46,9)	32	0,514 (0,213; 1,244)	NIE

*wartości podane przez autorów publikacji

**autorzy publikacji oprócz wartości parametru HR (95%CI) przedstawili również p-wartość, która w odróżnieniu od przedziału ufności świadczy o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Biorąc pod uwagę pozostałe wyniki przedstawione w podgrupach, dla których wyniki są spójne, przyjęto, że bardziej zasadne jest wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy na podstawie przedziału ufności

***pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.1.1.2. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem)

W publikacji *Kleiter 2022* przedstawiono także dane dotyczące czasu do wystąpienia ciężkiego rzutu choroby, definiowanego zgodnie z protokołem²², u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4.

Satralizumab znacząco zmniejszył ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby w porównaniu z placebo w podwójnie zaślepionej fazie badania *SAkuraSky*. Wartość parametru HR wyniosła 0,15, co oznacza, że ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby u chorych leczonych SAT+LP jest o 85% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej.

Autorzy badania analizowali istotność statystyczną dla porównania między grupami – czas do wystąpienia ciężkiego rzutu nie został wymieniony w punktach końcowych testowanych hierarchicznie, zatem nie ma także podstaw do stwierdzenia, że ww. punkt zawiera się niżej w hierarchii. Zgodnie z podejściem autorów badania zdecydowano o przedstawieniu wartości istotności statystycznej.

Różnice między grupami były statystycznie istotne.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

²² Definicja przedstawiona w rozdziale 3.6.2.1

Tabela 9.

Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR

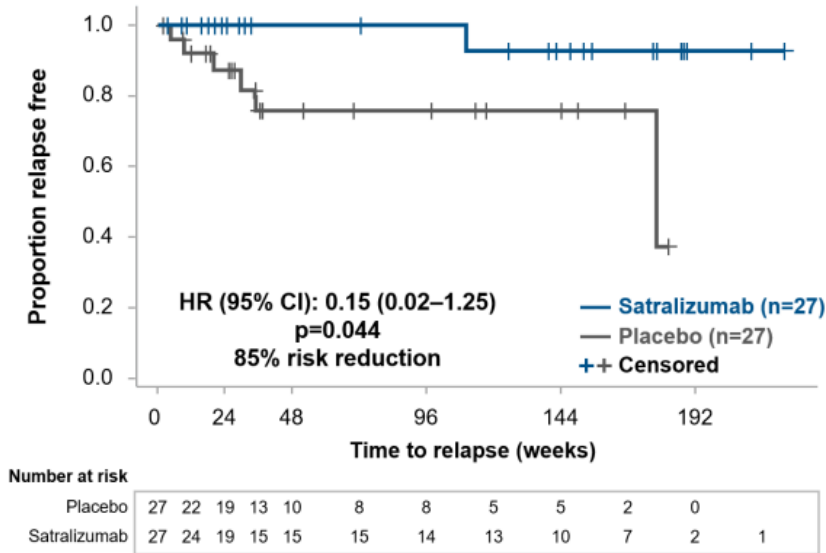
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		HR* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
Ciężki rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania)								
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: • SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) • PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Chorzy AQP4-IgG+**	b/d	27	b/d	27	0,15 (0,02; 1,25)	TAK p=0,044

*wartości podane przez autorów publikacji

**pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

Rysunek 2.

Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem u chorych AQP4-IgG+ (SAT+LP)



Analiza Kaplana-Meiera

Źródło: SAKuraSky (Kleiter 2022)

4.1.1.3. Odsetek chorych wolnych od rzutu

W populacji ogółem odsetek chorych, u których nie odnotowano rzutu po 48 tygodniach, wyniósł ok. 89% w grupie satralizumabu i 66% w grupie placebo, po 96 tygodniach wartości te wyniosły odpowiednio ok. 78% i ok. 59%, a po 144 tygodniach odpowiednio ok. 74% i ok. 49%. Uzyskane dane jednoznacznie wskazują na wyższą skuteczność leczenia w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Co więcej, na podstawie przedstawionych danych można wnioskować, iż wraz z czasem leczenia różnica pomiędzy grupami w zakresie odsetków chorych wolnych od rzutu jest coraz większa.

W dokumencie *EMA 2021* przedstawiono dodatkowe dane w podgrupach w ramach analizy wrażliwości, które zaprezentowano w załączniku 8.1.

W podgrupie chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 odsetek chorych, u których nie odnotowano rzutu był wyższy w grupie SAT+LP niż w grupie PLC+LP i wynosił odpowiednio 92% vs 60% po 48 tygodniach, 92% vs 53% po 96 tygodniach oraz 85% vs 53% po 144 tygodniach. Z kolei w populacji chorych z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 odsetek chorych, którzy nie mieli rzutu po 48, 96 i 144 tygodniach w grupie SAT+LP wyniósł odpowiednio 84%, 67% i 56%, a w grupie PLC+LP odpowiednio 76%, 56% i 49%. **Zgromadzone wyniki wskazują na znacznie wyższą skuteczność zastosowanego leczenia w podgrupie chorych z AQP4-IgG+ w porównaniu z AQP4-IgG-. Wyniki w tej podgrupie są również korzystniejsze w porównaniu z tymi, jakie uzyskano w populacji ogółem.**

Odsetek chorych bez rzutu klinicznego w grupie SAT+LP względem PLC+LP wynosił odpowiednio 69,2% vs 50,6% w 48. tygodniu, 60,4% vs 45,0% w 96. tygodniu i 51,4% vs 35,4% w 144. tygodniu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Odsetek chorych wolnych od rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od rzutu – populacja ITT*						
<i>SAkuraSky</i> (Yamamura 2019)	12 tyg.	Ogółem	95,0 (81,4; 98,7)	41	89,9 (75,2; 96,1)	42
	24 tyg.		88,9 (72,8; 95,7)		84,4 (68,5; 92,7)	
	36 tyg.		88,9 (72,8; 95,7)		69,5 (51,5; 81,9)	
	48 tyg.		88,9 (72,8; 95,7)		66,0 (47,7; 79,3)	
	72 tyg.		81,5 (62,8; 91,4)		58,7 (39,9; 73,4)	
	96 tyg.		77,6 (58,1; 88,8)		58,7 (39,9; 73,4)	
	120 tyg.		73,7 (53,6; 86,1)		54,2 (35,0; 69,9)	
	144 tyg.		73,7 (53,6; 86,1)		49,2 (29,8; 66,1)	
	168 tyg.		73,7 (53,6; 86,1)		43,8 (24,3; 61,7)	
	192 tyg.		73,7 (53,6; 86,1)		Nie oceniono	
	216 tyg.	73,7 (53,6; 86,1)	Nie oceniono			
	48 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+***	92 (b/d)	27	60 (b/d)	28
	96 tyg.		92 (b/d)		53 (b/d)	
	144 tyg.		85 (b/d)		53 (b/d)	
	48 tyg.	Chorzy AQP4-IgG-	84 (b/d)	14	76 (b/d)	14
96 tyg.	67 (b/d)		56 (b/d)			
144 tyg.	56 (b/d)		49 (b/d)			
Odsetek chorych wolnych od pierwszego rzutu klinicznego – populacja ITT**						
	48 tyg.	Ogółem	69,2 (b/d)	41	50,6 (b/d)	42

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
SAkuraSky (Yamamura 2019)	96 tyg.		60,4 (b/d)		45,0 (b/d)	
	144 tyg.		51,4 (b/d)		35,4 (b/d)	
Odsetek chorych wolnych od rzutu – populacja PP						
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Ogółem	86,87 (b/d)	35	63,69 (b/d)	39
Odsetek chorych wolnych od rzutu (z uwzględnieniem rzutu zdefiniowanego w protokole badania oraz zastosowania terapii ratunkowej oraz zmiany terapii podstawowej) – populacja ITT						
SAkuraSky (EMA 2021)	48 tyg.	Ogółem	66,5 (49,35; 79,04)	41	50,0 (33,68; 64,30)	42
	96 tyg.		58,1 (40,81; 71,93)		42,1 (26,60; 56,82)	

*rzut odnosi się do rzutu zdefiniowanego w protokole, zgodnie z orzeczeniem niezależnego Komitetu ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC, ang. *Clinical Endpoint Committee*); ocenę wyniku w skali EDSS wykonano w czasie 7 dni od zgłoszenia rzutu

**rzut kliniczny obejmuje zarówno rzut zdefiniowany w protokole, orzeczony przez niezależny Komitet CEC, jak i rzut niezdefiniowany w protokole; ocenę wyniku w skali EDSS/FSS wykonano w czasie 7 dni od zgłoszenia rzutu

***pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.1.1.4. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

W publikacji *Kleiter 2022* przedstawiono także dane dotyczące odsetka chorych, u których nie raportowano ciężkiego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem, u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4. W 96. tyg. obserwacji odsetek ten wyniósł 100% w grupie chorych przyjmujących SAT+LP i 76% w grupie chorych otrzymujących PLC+LP. Wyniki te jednoznacznie wskazują na przewagę i wysoką skuteczność terapii SAT w populacji chorych AQP4-IgG+.

W tabeli przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 11.
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu						
<i>SAkuraSky (Kleiter 2022)</i>	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+*	100,0 (b/d)	27	76,0 (b/d)	27

*pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.1.1.5. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów w okresie podwójnie zaślepionym badania był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych leczonych SAT+LP niż w grupie otrzymującej PLC+LP. Różnica między grupami (ang. *between-group difference*) wynosiła 0,34.

W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne polegające na tym, że testowano po kolei pierwszorzędowy punkt końcowy a następnie ocenę nasilenia bólu w skali VAS oraz ocenę nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F (kluczowe drugorzędowe punkty końcowe). Ze względu na fakt, iż nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla analizy wyników w skali FACIT-F będącej wyżej w hierarchii testowania, dla kolejnych punktów końcowych nie prezentowano p-wartości.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		Różnica pomiędzy grupami * (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
Wartość rocznego wskaźnika rzutów								
<i>SAkuraSky</i> (<i>Yamamura 2019</i>)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> • SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) • PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Ogółem	0,11 (0,05; 0,21)	41	0,32 (0,19; 0,51)	42	0,34 (0,15; 0,77)**	n/d

*wartości podane przez autorów publikacji; różnicę skorygowano o roczny wskaźnik rzutów na początku badania i region geograficzny za pomocą modelu regresji Poissona

**w publikacji *Yamamura 2019* przedstawiono wynik skorygowany o początkową wartość ARR i o region geograficzny (Europa lub inny vs Azja), obliczony przy użyciu metody regresji Poissona. Z kolei w dokumencie *EMA 2021* wskazano, że redukcja skorygowanego ARR wyniosła 74% (skorygowany współczynnik ARR wyniósł 0,261 przy 95% CI: 0,087; 0,787, z wartością p=0,0175)

4.1.2. Nasilenie bólu w skali VAS

Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej stanowiła pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, znajdowała się w testowaniu hierarchicznym przed zmianą wyniku kwestionariusza FACIT-F, z związku z czym istotność statystyczna została oceniona. W grupie chorych leczonych SAT+LP odnotowano zwiększenie wyniku o 0,35 pkt, natomiast w grupie otrzymującej PLC+LP stwierdzono redukcję wyniku o 3,73 pkt. Skorygowana średnia różnica między grupami w zmianie wyniku nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej do 24. tygodnia nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD* (95% CI)	IS
			Średnia (SE) [^]	N	Średnia (SE) [^]	N		
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,35 (4,52)	41	-3,73 (4,12)	42	4,08 (-8,44; 16,61)	NIE p=0,52
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej (analiza BOCF)								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	2,87 (-1,89; 7,63) ^{^^}	41	-3,51 (-8,20; 1,19) ^{^^}	42	6,38 (-0,28; 13,03)	NIE p=0,06

*średnia skorygowana różnica między grupami

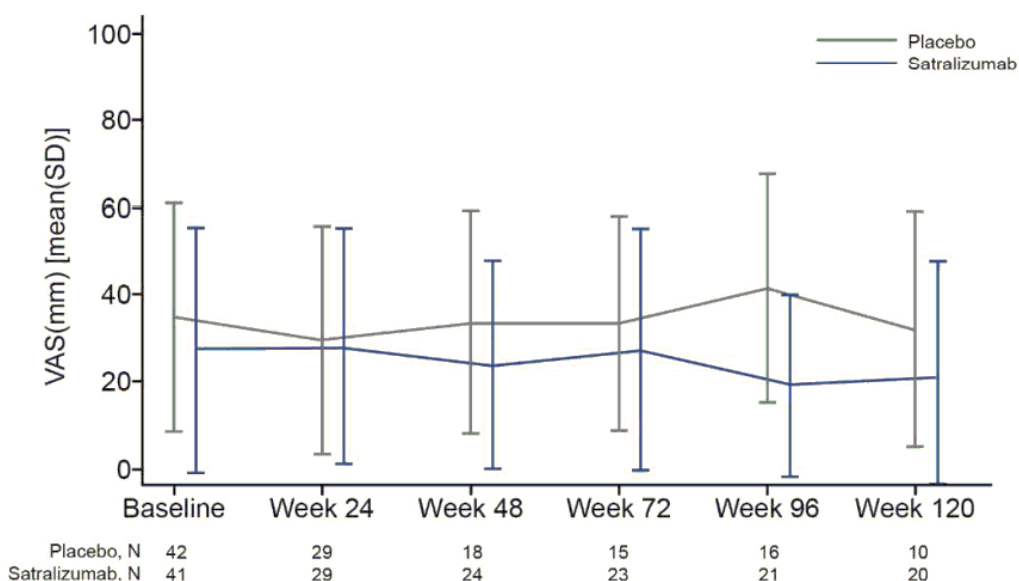
[^]wartości są skorygowanymi średnimi opartymi na analizie kowariancji z losową wielokrotną imputacją nieparametryczną (ang. *hot-deck imputation*) z 100-krotną iteracją. W grupie badanej zastosowano model efektów stałych (ang. *fixed effects*), a wartości na początku badania i czynniki stratyfikacji traktowano jako zmienne zależne.

^{^^}dane przedstawiono jako średnia (95% CI)

Zgodnie z danymi przedstawionymi na poniższym rysunku średnie nasilenie bólu w skali VAS w grupie leczonej SAT+LP było niższe niż w grupie otrzymującej PLC+LP do 120. tygodnia.

Szczegóły zaprezentowano na wykresie poniżej.

Rysunek 3.
Nasilenie bólu w skali VAS w okresie obserwacji do 120. tygodnia



Źródło: Yamamura 2019

Nasilenie bólu w skali VAS do 120. tygodnia opracowano na podstawie analizy ANCOVA bez losowych wielokrotnych imputacji nieparametrycznych (ang. *hot-deck imputation*). W grupie badanej zastosowano model efektów stałych (ang. *fixed effects*), a wartości na początku badania i czynniki stratyfikacji traktowano jako zmienne zależne. Nie uzgodniono minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) w punktacji VAS dla bólu przewlekłego. Przegląd systematyczny skali bólu VAS wykazał medianę bezwzględnego MCID wynoszącą 23 mm (przedział międzykwartylowy: 12; 39).

4.1.3. Nasilenie zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F

Drugim kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej zmiany wyniku FACIT-F w czasie 24. tygodni względem wartości początkowych. Odnotowano wzrost wyniku kwestionariusza FACIT-F o 0,02 i 3,12 odpowiednio w grupie SAT+LP i PLC+LP. Różnica między grupami nie była istotna statystyczna.

Za istotną klinicznie zmianę przyjmuje się zmianę wyniku o 3 punkty – w przypadku grupy SAT+LP uzyskany wynik był więc klinicznie istotny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD* (95% CI)	IS
			Średnia (SE)^	N	Średnia (SE)^	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowej [pkt]								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	0,02 (2,00)	41	3,12 (1,79)	42	-3,10 (-8,38; 2,18)	NIE**
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowej (analiza BOCF)								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	0,15 (-1,77; 2,06)^^^	41	2,23 (0,36; 4,11)^^^	42	-2,09 (-4,75; 0,57)	NIE**

*wartości podane przez autorów publikacji

**na podstawie przedziału ufności; zmiana wyniku FACIT-F była w hierarchii niżej od zmiany oceny nasilenia bólu w skali VAS, dla której nie wykazano istotności statystycznej, dlatego nie przeprowadzono testowania istotności statystycznej w przypadku tego punktu końcowego (analizę pierwszorzędowego i dwóch kluczowych drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w porządku hierarchicznym, zaczynając od pierwszorzędowego punktu końcowego, następnie przez zmianę nasilenia bólu w skali VAS, a kończąc na zmianie wyniku kwestionariusza FACIT-F)

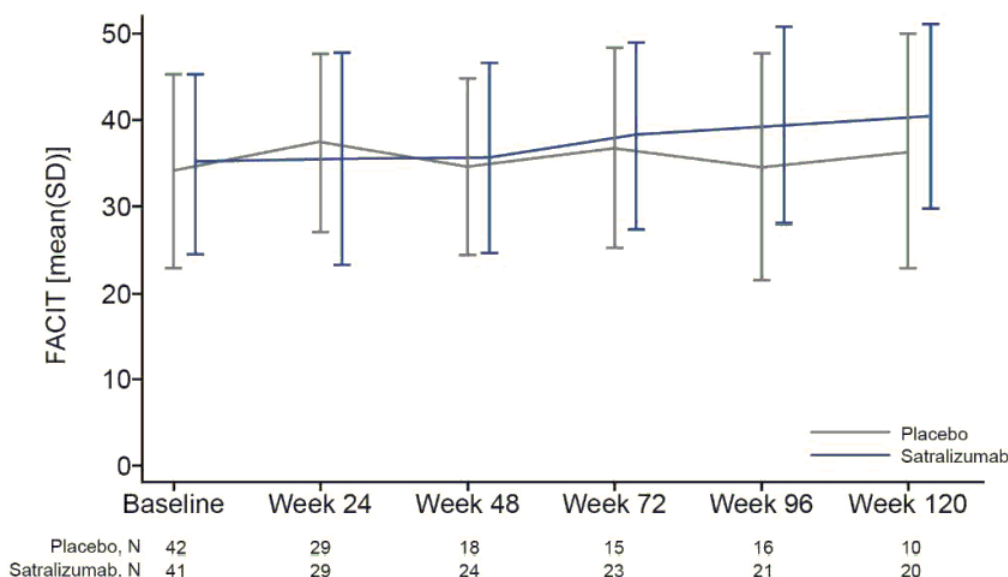
^wartości są skorygowanymi średnimi opartymi na analizie kowariancji z losową wielokrotną imputacją nieparametryczną (ang. *hot-deck imputation*) z 100-krotną iteracją. W grupie badanej zastosowano model efektów stałych (ang. *fixed effects*), a wartości na początku badania i czynniki stratyfikacji traktowano jako zmienne zależne.

^^dane przedstawiono jako średnia (95% CI)

Zgodnie z danymi przedstawionymi na poniższym rysunku w grupie leczonej satralizumabem obserwowano wzrost średniego wyniku wg kwestionariusza FACIT do 120. tygodnia, natomiast w grupie otrzymującej PLC+LP średni wynik utrzymywał się na podobnym poziomie.

Szczegóły zaprezentowano na wykresie poniżej.

Rysunek 4.
Średni wynik kwestionariusza FACIT-F w okresie obserwacji do 120. tygodnia



Źródło: Yamamura 2019

Nasilenie zmęczenia w skali FACIT do 120. tygodnia opracowano na podstawie analizy ANCOVA bez losowych wielokrotnych imputacji nieparametrycznych (ang. *hot-deck imputation*). W grupie badanej zastosowano model efektów stałych (ang. *fixed effects*), a wartości na początku badania i czynniki stratyfikacji traktowano jako zmienne zależne.

Zgłoszone różnice MCID w wyniku FACIT-F zawierają się w przedziale od 3 do 8,3.

4.1.4. Jakość życia

4.1.4.1. SF-36

Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 domen. Zmiana oceny jakości życia wg w sumarycznego komponentu fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*), na który składają się domeny funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe i ogólny stan zdrowia wyniosła w grupie SAT+LP i PLC+LP odpowiednio 1,10 pkt i 2,46 pkt.

Zmiana oceny jakości życia wg sumarycznego komponentu psychicznego (MCS, ang. *Mental Component Summary*) kwestionariusza SF-36, na który składają się domeny witalności, funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych i stanu zdrowia psychicznego wyniosła w grupie SAT+LP i PLC+LP odpowiednio -0,03 pkt i 2,28 pkt.

Uzyskane wyniki świadczą o relatywnie niewielkim wpływie analizowanej interwencji na jakość życia, co z dużym prawdopodobieństwem wynika z okresu obserwacji, który był zbyt krótki, aby możliwe było zaobserwowanie korzystnego efektu z zastosowanej terapii.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana oceny jakości życia wg sumarycznego komponentu PCS								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	1,10 (b/d)	29	2,46 (b/d)	28	-1,36 (b/d)	n/d
Zmiana oceny jakości życia wg sumarycznego komponentu MCS								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	-0,03 (b/d)	29	2,28 (b/d)	28	-2,31 (b/d)	n/d
Zmiana w domenie domena funkcjonowania fizycznego								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	0,54 (b/d)	29	3,07 (b/d)	29	-2,53 (b/d)	n/d
Zmiana w domenie ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	2,85 (b/d)	29	3,77 (b/d)	28	-0,92 (b/d)	n/d
Zmiana w domenie dolegliwości bólowych								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	-0,03 (b/d)	29	2,12 (b/d)	29	-2,15 (b/d)	n/d
Zmiana w domenie ogólnego stanu zdrowia								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	-0,65 (b/d)	29	1,53 (b/d)	29	-2,18 (b/d)	n/d
Zmiana w domenie witalności								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	1,45 (b/d)	29	2,05 (b/d)	29	-0,60 (b/d)	n/d
Zmiana w domenie funkcjonowania społecznego								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	0,06 (b/d)	29	0,37 (b/d)	29	-0,31 (b/d)	n/d
Zmiana w domenie ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych								
SAkuraSky (Yamamura 2019)	24 tyg.	Ogółem	-0,21 (b/d)	29	2,71 (b/d)	28	-2,92 (b/d)	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana w domenie stanu zdrowia psychicznego								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,59 (b/d)	29	4,54 (b/d)	29	-3,95 (b/d)	n/d

*wartości są skorygowanymi średnimi opartymi na modelu mieszanym z analizą powtarzanych pomiarów. Grupa badana, wizyta określona w protokole i interakcja między leczeniem a wizytą zostały uwzględnione jako efekty stałe, pomiary wyjściowe i czynniki stratyfikacji zostały uwzględnione jako zmienne zależne, a wizyta została uwzględniona jako pomiar powtarzany. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji

**różnica średnich obliczona samodzielnie

4.1.4.2. EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym stosowanym u osób powyżej 12. roku życia, który ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia [AOTMiT 2019].

W czasie 24 tygodni zaobserwowano niewielkie zmiany wyniku względem wartości początkowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	-0,002 (b/d)	28	0,04 (b/d)	29	-0,402 (b/d)	n/d

*wartości są skorygowanymi średnimi opartymi na modelu mieszanym z analizą powtarzanych pomiarów. Grupa badana, wizyta określona w protokole i interakcja między leczeniem a wizytą zostały uwzględnione jako efekty stałe, pomiary wyjściowe i czynniki stratyfikacji zostały uwzględnione jako zmienne zależne, a wizyta została uwzględniona jako pomiar powtarzany. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji

**różnica średnich obliczona samodzielnie

4.1.5. Obciążenie opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita

Wyniki wywiadu wg Zarita (ang. *Zarit Burden Interview*), który ocenia obciążenie opiekuna, zawierają się w przedziale od 0 (brak obciążenia) do 88 (poważne obciążenie).

Zarówno w grupie chorych leczonych SAT+LP, jak i chorych otrzymujących PLC+LP zaobserwowano redukcję obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita o ok. 7 pkt. (w obydwu grupach).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita względem wartości początkowych								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	-6,97 (b/d)	7	-7,06 (b/d)	9	0,09 (b/d)	n/d

*wartości są skorygowanymi średnimi opartymi na modelu mieszanym z analizą powtarzanych pomiarów. Grupa badana, wizyta określona w protokole i interakcja między leczeniem a wizytą zostały uwzględnione jako efekty stałe, pomiary wyjściowe i czynniki stratyfikacji zostały uwzględnione jako zmienne zależne, a wizyta została uwzględniona jako pomiar powtarzany. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji

**różnica średnich obliczona samodzielnie

4.1.6. Ocena stopnia niepełnosprawności

4.1.6.1. Skala Rankina

Wyniki na zmodyfikowanej skali Rankina zawierają się w przedziale od 0 (brak objawów) do 6 (zgon). Zarówno w grupie leczonej satralizumabem, jak i otrzymującej PLC+LP odnotowano redukcję wyniku o odpowiednio 0,03 pkt i 0,05 pkt.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina względem wartości początkowych								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	-0,03 (b/d)	29	-0,05 (b/d)	29	0,02 (b/d)	n/d

*wartości są skorygowanymi średnimi opartymi na modelu mieszanym z analizą powtarzanych pomiarów. Grupa badana, wizyta określona w protokole i interakcja między leczeniem a wizytą zostały uwzględnione jako efekty stałe, pomiary wyjściowe i czynniki stratyfikacji zostały uwzględnione jako zmienne zależne, a wizyta została uwzględniona jako pomiar powtarzany. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji

**różnica średnich obliczona samodzielnie

4.1.6.2. Skala EDSS

Wyniki w rozszerzonej skali oceny niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) zawierają się w przedziale od wartości 0 (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 (zgon).

Zarówno w grupie chorych leczonych SAT+LP, jak i chorych otrzymujących PLC+LP zaobserwowano redukcję średniego wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych o odpowiednio 0,10 i 0,21.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Zmiana wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	-0,10 (b/d)	29	-0,21 (b/d)	29	0,11 (b/d)	n/d

*wartości są skorygowanymi średnimi opartymi na modelu mieszanym z analizą powtarzanych pomiarów. Grupa badana, wizyta określona w protokole i interakcja między leczeniem a wizytą zostały uwzględnione jako efekty stałe, pomiary wyjściowe i czynniki stratyfikacji zostały uwzględnione jako współzmiennne, a wizyta została uwzględniona jako pomiar powtarzany. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji

**różnica średnich obliczona samodzielnie

4.1.7. Ostrość widzenia

Po 24 tygodniach terapii u chorych leczonych SAT+LP odnotowano poprawę ostrości widzenia w prawym i lewym oku o odpowiednio 0,04 i 0,06. Z kolei w grupie otrzymującej PLC+LP odnotowano redukcję ostrości widzenia o 0,06 i 0,01, odpowiednio w prawym i lewym oku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Zmiana ostrości widzenia na podstawie tablicy Snellena

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana ostrości widzenia w prawym oku względem wartości początkowych								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,04 (b/d)	29	-0,06 (b/d)	30	0,10 (b/d)	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SE)*	N	Średnia (SE)*	N		
Zmiana ostrości widzenia w lewym oku względem wartości początkowych								
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,06 (b/d)	29	-0,01 (b/d)	30	0,07 (b/d)	n/d

*wartości są średnimi zmianami, przy czym liczby dodatnie wskazują na poprawę widzenia. Wyniki uzyskane na podstawie tablicy Snellena zostały przekształcone na wartości logMAR (logarytm minimalnego kąta rozdzielczości), które przedstawiono jako stosunek (wyrażony jako wynik dziesiętny) skorygowanych średnich zmiany odległości testowej do wielkości liter

**różnica średnich obliczona samodzielnie

4.1.8. Konieczność stosowania terapii ratunkowej

W publikacji *Kleiter 2022* przedstawiono także dane dotyczące stosowania terapii ratunkowych u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4.

Odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie takich terapii był niższy w grupie SAT+LP w porównaniu do grupy PLC+LP i wynosił odpowiednio 40,7% oraz 64,3%.

Najczęściej stosowaną terapią ratunkową były ogólnoustrojowe kortykosteroidy²³, podawane z powodu wystąpienia rzutu choroby. W badaniu *SAkuraSky* u odpowiednio 3 i 4 chorych z grupy SAT+LP i PLC+LP przeprowadzono zabieg wymiany osocza. W ramach terapii ratunkowej u 1 chorego z grupy PLC+LP zastosowano rytuksymab.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

²³ w publikacji *Kleiter 2022* podano informację, że stosowano je u 53 spośród 56 chorych (94,6%) AQP4-IgG+ ogółem z badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*

Tabela 21.
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		OR* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej								
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	b/d [mediana czasu trwania leczenia wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)] Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.	Chorzy AQP4-IgG+**	11 (40,7)	27	18 (64,3)	28	0,39 (0,13; 1,15)	n/d

*wartości podane przez autorów publikacji

**pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.2. Ocena skuteczności SAT vs PLC na podstawie badania *SAkuraStar*

Skuteczność satralizumabu w monoterapii względem placebo w monoterapii została oceniona na podstawie badania *SAkuraStar* w populacji chorych dorosłych względem następujących punktów końcowych:

- ocena rzutów choroby (czas do wystąpienia rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem – pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek chorych wolnych od rzutu oraz roczna częstość rzutów);
- ocena nasilenia bólu w skali VAS (drugorzędowy punkt końcowy);
- ocena nasilenia zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F (drugorzędowy punkt końcowy);
- ocena jakości życia (na podstawie kwestionariuszy SF-36 oraz EQ-5D);
- ocena obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita;
- ocena stopnia niepełnosprawności (w zmodyfikowanej skali Rankina oraz w skali EDSS);
- ocena ostrości widzenia;
- ocena wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp).

Faza podwójnie zaślepią badania zakończyła się zgodnie z planem, półtora roku od zrandomizowania ostatniego zarejestrowanego chorego. W publikacji nie wskazano okresu obserwacji, natomiast przedstawiono informację że mediana czasu trwania leczenia w grupach SAT i PLC wynosiła odpowiednio 92,3 tygodnia (zakres: 0; 202 tyg.; IQR: 40,3; 120,4) oraz 54,6 tygodnia (zakres: 2; 216 tyg.; IQR: 15,2; 94,9). Jako datę odcięcia danych wskazano 12 października 2019 r. Po fazie podwójnie zaślepią chorzy mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania. Mediana czasu leczenia SAT łącznie w fazie zaślepią i w czasie kontynuacji badania wyniosła 95,9 tyg. (zakres: 5; 206 tyg.; IQR: 71,9; 164,6).

Szczegóły przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.2.1. Rzuty choroby

4.2.1.1. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem)

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem (PDR, ang. *Protocol Defined Relapse*) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w ramach oceny skuteczności. Wyniki przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których w czasie podwójnie zaślepionej fazy badania odnotowano rzut choroby wraz z oszacowanym parametrem HR.

Łącznie u 30,2% chorych otrzymujących satralizumab w porównaniu z 50,0% chorych otrzymujących placebo odnotowano rzut choroby zdefiniowany zgodnie z protokołem. Wartość parametru HR wyniosła 0,45, co wskazuje na dużą siłę badanej interwencji (podanie chorym satralizumabu zmniejszyło ryzyko występowania rzutu choroby o 55% w porównaniu z zastosowaniem placebo). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Wśród chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 rzut choroby wystąpił u 22% w grupie SAT i u 56,5% w grupie PLC. Wartość parametru HR wyniosła podgrupie AQP4-IgG+ wyniosła 0,26, zatem ryzyko wystąpienia rzutu choroby u chorych leczonych SAT było o 74% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej. Uzyskana różnica jest znamienne statystycznie. Nie wykazano natomiast istotnie statystycznej różnicy pomiędzy SAT i PLC w podgrupie chorych AQP4-IgG-, w której rzut choroby wystąpił odpowiednio u 45,5% i 33,3%.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		HR* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
Rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania) – populacja ITT								
<i>SAkuraStar</i> (<i>Traboulsee 2020</i>)	b/d [mediana czasu trwania leczenia: • SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) • PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)] Data odcięcia danych: 12 października 2018 r.	Ogółem	19 (30,2)	63	16 (50,0)	32	0,45 (0,23; 0,89)	TAK p=0,0184
		Chorzy AQP4-IgG+**	9 (22,0)	41	13 (56,5)	23	0,26 (0,11; 0,63)	TAK p=0,0014
		Chorzy AQP4-IgG-	10 (45,5)	22	3 (33,3)	9	1,19 (0,30; 4,78)	NIE p=0,8036
Rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania) – populacja PP								
<i>SAkuraStar</i> (<i>Traboulsee 2020</i>)	b/d [mediana czasu trwania leczenia: • SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) • PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)] Data odcięcia danych: 12 października 2018 r.	Ogółem	16 (28,6)	56	16 (53,3)	30	0,40 (0,20; 0,81)	TAK p=0,0082

*wartości podane przez autorów publikacji

**pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby oceniono również w podgrupach. Wyniki przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których w czasie podwójnie zaślepionej fazy badania odnotowano rzut choroby wraz z oszacowanym parametrem HR.

Znamiennie statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść SAT+LP odnotowano w podgrupach chorych na NMO i AQP4-IgG+ oraz na NMO/NMOSD i AQP4-IgG+, u chorych stosujących uprzednio leki immunosupresyjne lub inne i u chorych z rzutem choroby. Wyniki przedstawione dla pozostałych podgrup chorych pomimo wyraźnie wyższych odsetków chorych, u których odnotowano rzut w grupie kontrolnej, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Częstość występowania pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem) w podgrupach, zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		SAT		PLC		HR* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
Pierwszy rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania)*									
SAkuraStar (Traboulosee 2020)	b/d [mediana czasu trwania leczenia: • SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) • PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)] Data odcięcia danych: 12 października 2018 r.	Region	Azja	0 (0,0)	5	3 (60,0)	5	0,00 (0,00; n/o)	NIE
			Europa / inny	3 (18,8)	16	6 (54,5)	11	0,212 (0,043; 1,056)	NIE**
			Ameryka Północna	16 (38,1)	42	7 (43,8)	16	0,706 (0,285; 1,749)	NIE
		Rozpoznanie	NMO	17 (36,2)	47	13 (54,2)	24	0,496 (0,234; 1,048)	NIE
			NMOSD	2 (12,5)	16	3 (37,5)	8	0,369 (0,054; 2,539)	NIE
			NMO i AQP4-IgG-	10 (47,6)	21	3 (33,3)	9	1,250 (0,312; 5,005)	NIE
			NMO i AQP4-IgG+	7 (26,9)	26	10 (66,7)	15	0,251 (0,091; 0,689)	TAK
			NMO/NMOSD i AQP4-IgG+^{^^^}	9 (22,0)	41	13 (56,5)	23	0,261 (0,108; 0,627)	TAK
		Wcześniejsze leczenie [^]	Terapia z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego przeciw limfocytom B	3 (37,5)	8	2 (50,0)	4	0,715 (0,119; 4,296)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		SAT		PLC		HR* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
			Leki immunosupresyjne/inne	16 (29,1)	55	14 (50,0)	28	0,415 (0,199; 0,868)	TAK
		Charakter ostatniego rzutu^^	Pierwszy rzut kliniczny	3 (42,9)	7	1 (25,0)	4	0,995 (0,090; 11,018)	NIE
			Nawrót	16 (28,6)	56	15 (53,6)	28	0,417 (0,205; 0,851)	TAK

*model stratyfikowano według wcześniejszej terapii (terapia z użyciem przeciwciała monoklonalnego przeciw limfocytom B vs leki immunosupresyjne/inne) i charakter ostatniego ataku (pierwszy kliniczny atak chorego vs rzut). Każda podgrupa sklasyfikowana według podstawowych czynników ryzyka nie ma mocy do wykrycia statystycznej różnicy między grupami

**autorzy publikacji oprócz wartości parametru HR (95%CI) przedstawili również p-wartość, która w odróżnieniu od przedziału ufności świadczy o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Biorąc pod uwagę pozostałe wyniki przedstawione w podgrupach, dla których wyniki są spójne, przyjęto, że bardziej zasadne jest wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy na podstawie przedziału ufności

^stratyfikowany wyłącznie wg charakteru ostatniego rzutu

^^stratyfikowany wyłącznie wg wcześniejszego leczenia

^^^pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.2.1.2. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem)

W publikacji *Kleiter 2022* przedstawiono także dane dotyczące czasu do wystąpienia ciężkiego rzutu choroby, definiowanego zgodnie z protokołem²⁴, u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4.

Satralizumab znacząco zmniejszył ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby w porównaniu z placebo w podwójnie zaślepionej fazie badania *SAkuraStar*. Wartość parametru HR wyniosła 0,21, co oznacza, że ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby u chorych leczonych SAT w monoterapii jest o 79% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej.

Autorzy badania analizowali istotność statystyczną dla porównania między grupami – czas do wystąpienia ciężkiego rzutu nie został wymieniony w punktach końcowych testowanych hierarchicznie, zatem nie ma także podstaw do stwierdzenia, że ww. punkt zawiera się niżej w hierarchii. Zgodnie z podejściem autorów badania zdecydowano o przedstawieniu wartości istotności statystycznej.

Różnice między grupami były statystycznie istotne.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

²⁴ Definicja przedstawiona w rozdziale 3.6.2.1

Tabela 24.

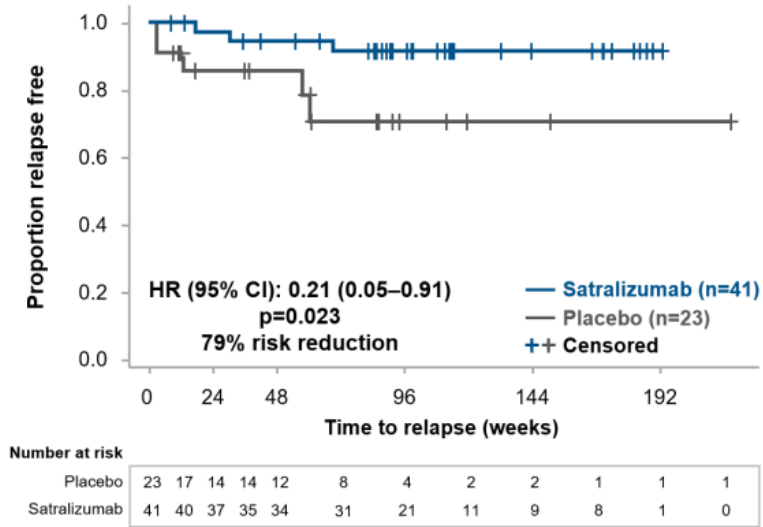
Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		HR* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Ciężki rzut choroby (zdefiniowany w protokole badania)								
<i>SAkuraStar</i> (Kleiter 2022)	b/d [mediana czasu trwania leczenia: • SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) • PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)] Data odcięcia danych: 12 października 2018 r	Chorzy AQP4-IgG+**	b/d	41	b/d	23	0,21 (0,05; 0,91)	TAK p=0,023

*wartości podane przez autorów publikacji

**pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

Rysunek 5.
Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem u chorych AQP4-IgG+ (SAT w monoterapii)



Analiza Kaplana-Meiera

Źródło: *SAkuraStar (Kleiter 2022)*

4.2.1.3. Odsetek chorych wolnych od rzutu

W populacji ogółem odsetek chorych, którzy nie mieli rzutu choroby po 48 tygodniach, wyniósł 76% w grupie satralizumabu i 62% w grupie placebo. Z kolei po 96 tygodniach wartości te wyniosły odpowiednio 72% i ok. 51%, a po 144 tygodniach odpowiednio 63% i 34%. W publikacji *Trabousee 2020* przedstawiono dodatkowe dane w podgrupach w ramach analizy wrażliwości, które zaprezentowano w załączniku 8.2.

W populacji chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 odsetek chorych, u których nie odnotowano rzutu był wyższy w grupie SAT niż w grupie PLC i wynosił odpowiednio 83% vs 55% po 48 tygodniach, 77% vs 41% po 96 tygodniach oraz 77% vs 41% po 144 tygodniach. Z kolei w populacji chorych z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 odsetek chorych, którzy nie mieli rzutu po 48, 96 tygodniach w grupie SAT wyniósł 63% (w obu punktach czasowych), a w grupie PLC 78% (w obu punktach czasowych), natomiast odsetek chorych bez rzutu po 144 tygodniach w grupie SAT wynosił 38%, a w grupie PLC był niemożliwy od oceny.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od rzutu (populacja ITT)						
<i>SAkuraStar</i> (<i>Trabousee 2020</i>)	12 tyg.	Ogółem	88,89 (78,10; 94,54)	63	74,87 (55,96; 86,56)	32
	24 tyg.		85,71 (74,34; 92,30)		71,61 (52,51; 84,11)	
	36 tyg.		79,37 (67,13; 87,46)		61,85 (42,66; 76,26)	
	48 tyg.		76,13 (63,55; 84,86)		61,85 (42,66; 76,26)	
	72 tyg.		74,40 (61,63; 83,46)		51,21 (32,36; 67,23)	
	96 tyg.		72,14 (58,91; 81,75)		51,21 (32,36; 67,23)	
	120 tyg.		72,14 (58,91; 81,75)		51,21 (32,36; 67,23)	
	144 tyg.		62,80 (45,19; 76,15)		34,14 (8,88; 62,07)	
	168 tyg.		62,80 (45,19; 76,15)		34,14 (8,88; 62,07)	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
	192 tyg.		62,80 (45,19; 76,15)		34,14 (8,88; 62,07)	
	216 tyg.		Nie oceniono		34,14 (8,88; 62,07)	
	48 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+*	83 (67; 91)	41	55 (33; 73)	23
	96 tyg.		77 (59; 87)		41 (21; 60)	
	144 tyg.		77 (b/d)		41 (b/d)	
	48 tyg.	Chorzy AQP4-IgG-	63 (40; 80)	22	78 (36; 94)	9
	96 tyg.		63 (40; 80)		78 (36; 94)	
	144 tyg.		38 (b/d)		Nie oceniono	

*pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.2.1.4. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

W publikacji *Kleiter 2022* przedstawiono także dane dotyczące odsetka chorych, u których nie raportowano ciężkiego rzutu choroby, definiowanego zgodnie z protokołem, u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4. W 96. tyg. obserwacji odsetek ten wyniósł 92% w grupie chorych przyjmujących SAT i 71% w grupie chorych otrzymujących PLC. Wyniki te jednoznacznie wskazują na przewagę i wysoką skuteczność terapii SAT w populacji chorych AQP4-IgG+.

W tabeli przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26.
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu						
<i>SAkuraStar (Kleiter 2022)</i>	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+*	92,0 (b/d)	41	71,0 (b/d)	23

*pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.2.1.5. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów w podwójnie zaślepionej fazie badania był niższy w grupie chorych leczonych SAT niż w grupie otrzymującej PLC. Różnica między grupami (ang. *between-group difference*) wynosiła 0,41.

W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne polegające na tym, że testowano po kolei pierwszorzędowy punkt końcowy a następnie ocenę nasilenia bólu w skali VAS oraz ocenę nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F (kluczowe drugorzędowe punkty końcowe). Ze względu na fakt, iż nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla analizy wyników w skali FACIT-F będącej wyżej w hierarchii testowania, dla kolejnych punktów końcowych nie prezentowano p-wartości. Należy jednak wskazać, iż zaprezentowany poniżej przedział ufności wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę w grupy SAT świadczącej o niższym rocznym wskaźniku rzutów w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		Różnica pomiędzy grupami* (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
Wartość rocznego wskaźnika rzutów								
<i>SAkuraStar</i> (<i>Traboulsee 2020</i>)	b/d [mediana czasu trwania leczenia: • SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) • PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)] Data odcięcia danych: 12 października 2018 r.	Ogółem	0,17 (0,10; 0,26)	63	0,41 (0,24; 0,67)	32	0,41 (0,21; 0,79)**	n/d

*wartości podane przez autorów publikacji

** w publikacji *Traboulsee 2020* przedstawiono różnicę między grupami wraz z informacją, że nie jest to różnica względem wartości początkowej, a 95% CI obliczono przy użyciu metody Poissona. Z kolei w dokumencie *EMA 2021* wskazano że redukcja skorygowanego ARR wyniosła 73% (skorygowany współczynnik ARR wyniósł 0,275; p-wartość=0,0668)

4.2.2. Nasilenie bólu w skali VAS

Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej stanowiła pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, znajdowała się w testowaniu hierarchicznym przed zmianą wyniku kwestionariusza FACIT-F, z związku z czym istotność statystyczna została oceniona. W grupie chorych leczonych SAT odnotowano redukcję wyniku o 2,74 pkt, natomiast w grupie otrzymującej PLC stwierdzono redukcję wyniku o 5,95 pkt. Średnia różnica zmiany wyniku nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej do 24. tygodnia dla porównania grup nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD* (95% CI)	IS*
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej (analiza BOCF)^								
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	-2,74 (-11,20; 5,73)	62**	-5,95 (-15,55; 3,65)	32	3,21 (-5,09; 11,52)	NIE p=0,44
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej (analiza ANCOVA z wielokrotną imputacją) – analiza wrażliwości								
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,16 (-11,1; 11,4)	62	-4,67 (-17,56; 8,22)	32	4,83 (-7,74; 17,41)	NIE p=0,444

*wartości podane przez autorów publikacji

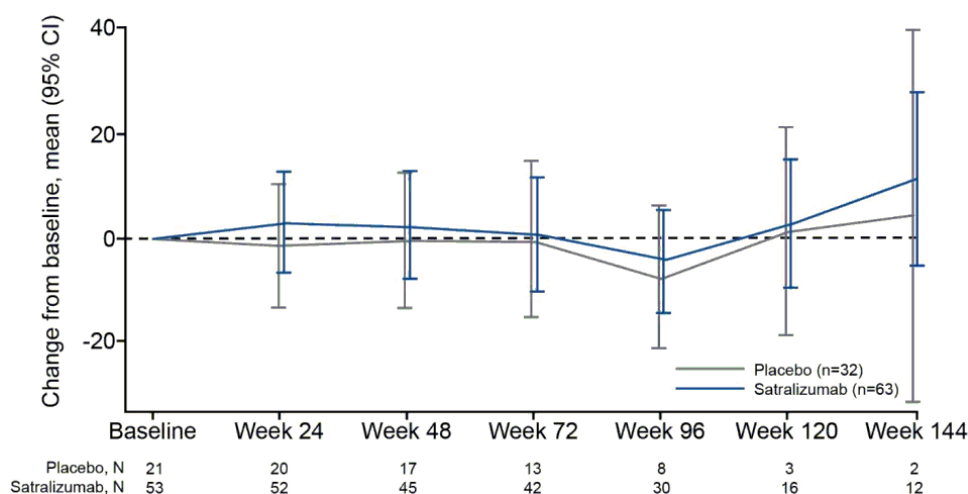
**wynik nasilenia bólu w skali VAS na początku badania nie był dostępny w przypadku jednego chorego w grupie satralizumabu

^wyniki VAS w 24. tygodniu zostały imputowane dla 10 chorych w ramieniu satralizumabu i 12 chorych w ramieniu placebo

Zgodnie z danymi przedstawionymi na poniższym rysunku do 72. tygodnia terapii obserwowano nieznaczną zmianę średniej oceny nasilenia bólu względem wartości początkowej, która utrzymywała się na stałym poziomie w obu grupach. Po redukcji zaobserwowanej w tygodniu 96., odnotowano wzrost średniej oceny do 144. tygodnia.

Szczegóły zaprezentowano na wykresie poniżej.

Rysunek 6.
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS do 144. tygodnia



Źródło: *Traboulee 2020*

Oszacowanie nasilenia bólu w skali VAS do 144. tygodnia opracowano na podstawie analizy opartej na modelu MMRM przy użyciu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji. Nie uzgodniono minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) w punktacji VAS dla bólu przewlekłego. Przegląd systematyczny skali bólu VAS wykazał medianę bezwzględnego MCID wynoszącą 23 mm (przedział międzykwartylowy: 12; 39).

4.2.3. Nasilenie zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F

Drugim kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była różnica między grupami w średniej zmianie wyniku FACIT-F od wizyty początkowej do 24. tygodnia. Odnotowano wzrost względem wartości początkowej średniego wyniku kwestionariusza FACIT-F o 5,71 i 3,60 odpowiednio w grupie SAT i PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystyczna.

Za istotną klinicznie zmianę przyjmuje się zmianę wyniku o 3 punkty – w przypadku obydwu grup uzyskany wynik był klinicznie istotny, przy czym większą poprawę odnotowano w grupie SAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD* (95% CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowej (analiza BOCF)^								
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	5,71 (2,51; 8,91)	62**	3,60 (-0,01; 7,22)	32	2·11 (-1,01; 5,22)	NIE
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowej (analiza ANCOVA z wielokrotną imputacją) – analiza wrażliwości								
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	4,96 (0,57; 9,35)	62	5,56 (0,32; 10,80)	32	-0,60 (-5,59; 4,39)	NIE

*wartości podane przez autorów publikacji

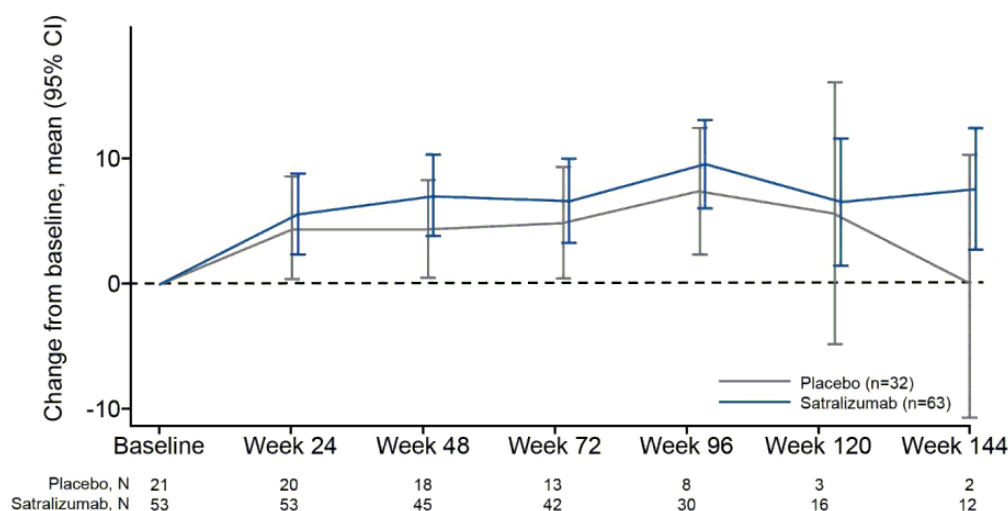
**wynik kwestionariusza FACIT-F na początku badania nie był dostępny w przypadku jednego chorego w grupie satralizumabu

^wyniki VAS w 24. tygodniu zostały imputowane dla 9 chorych w ramieniu satralizumabu i 12 chorych w ramieniu placebo

Zgodnie z danymi przedstawionymi na poniższym rysunku średnia ocena funkcjonalna wg kwestionariusza FACIT po 24 tygodniach terapii wzrosła w obu grupach. Do tygodnia 120., zarówno w grupie SAT, jak i PLC wartość średniej zmiany utrzymywała się na zbliżonym poziomie. W tygodniu 144. w grupie SAT zaobserwowano wzrost, a w grupie PLC redukcję średniej oceny funkcjonalnej względem wartości początkowej. Zaistniałą sytuację można tłumaczyć coraz niższą liczebnością grup.

Szczegóły zaprezentowano na wykresie poniżej.

Rysunek 7.
Zmiana oceny zmęczenia wg kwestionariusza FACIT do 144. tygodnia



Źródło: *Traboulee 2020*

Oszacowanie wyniku kwestionariusza FACIT-F do 144. tygodnia opracowano na podstawie analizy opartej na modelu MMRM przy użyciu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji. Zgłoszone różnice MCID w wyniku FACIT-F zawierają się w przedziale od 3 do 8,3.

4.2.4. Jakość życia

4.2.4.1. SF-36

Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 domen, każdy wynik jest przekształcany na skalę od 0 do 100, przy czym niższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność. Zmiana oceny jakości życia wg w sumarycznego komponentu fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*), na który składają się domeny funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowych i ogólnego stanu zdrowia wyniosła w grupie SAT i PLC odpowiednio 2,54 pkt i 3,59 pkt.

Zmiana oceny jakości życia wg sumarycznego komponentu psychicznego (MCS, ang. *Mental Component Summary*) kwestionariusza SF-36, na który składają się domeny witalności, funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych i stanu zdrowia psychicznego wyniosła w grupie SAT i PLC odpowiednio 4,84 pkt i 1,39 pkt.

Uzyskane wyniki świadczą o relatywnie niewielkim wpływie analizowanej interwencji na jakość życia, co z dużym prawdopodobieństwem wynika z okresu obserwacji, który był zbyt krótki, aby możliwe było zaobserwowanie korzystnego efektu z zastosowanej terapii.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana oceny jakości życia wg sumarycznego komponentu PCS								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	2,54 (8,55)	54	3,59 (6,75)	20	-1,05 (-4,79; 2,69)	n/d
Zmiana oceny jakości życia wg sumarycznego komponentu MCS								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	4,84 (12,35)	54	1,39 (9,71)	20	3,45 (-1,93; 8,83)	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana w domenie domena funkcjonowania fizycznego								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	3,59 (10,22)	54	4,24 (7,35)	20	-0,65 (-4,87; 3,57)	n/d
Zmiana w domenie ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	4,31 (12,50)	54	4,89 (9,70)	20	-0,58 (-5,98; 4,82)	n/d
Zmiana w domenie dolegliwości bólowych								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,90 (12,37)	54	0,43 (9,32)	20	0,47 (-4,78; 5,72)	n/d
Zmiana w domenie ogólnego stanu zdrowia								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	3,24 (12,39)	54	2,69 (8,94)	20	0,55 (-4,58; 5,68)	n/d
Zmiana w domenie witalności								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	5,81 (13,03)	54	3,35 (10,04)	20	2,46 (-3,15; 8,07)	n/d
Zmiana w domenie funkcjonowania społecznego								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	4,89 (14,40)	54	4,60 (11,23)	20	0,29 (-5,95; 6,53)	n/d
Zmiana w domenie ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	5,08 (15,37)	54	0,98 (12,36)	20	4,10 (-2,69; 10,89)	n/d
Zmiana w domenie stanu zdrowia psychicznego								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	3,56 (10,27)	54	2,07 (8,16)	20	1,49 (-3,01; 5,99)	n/d

*wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

**wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

4.2.4.2. EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym stosowanym u osób powyżej 12. roku życia, który ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia [AOTMiT 2019].

Po 24 tygodniach terapii zaobserwowano wzrost o 0,03 pkt i 0,04 pkt odpowiednio w grupie SAT i PLC w zakresie średniej oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,03 (0,24)	53	0,04 (0,19)	20	-0,01 (-0,12; 0,10)	n/d

*wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

**wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

4.2.5. Obciążenie opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita

Wyniki wywiadu wg Zarita (ang. *Zarit Burden Interview*), który ocenia obciążenie opiekuna, zawierają się w przedziale od 0 (brak obciążenia) do 88 (poważne obciążenie), przy czym wyższe wyniki wskazują na większe obciążenie opiekunów.

Zarówno w grupie chorych leczonych satralizumabem, jak i chorych otrzymujących PLC zaobserwowano redukcję obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita odpowiednio o 6,24 pkt i 3,61 pkt.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita względem wartości początkowych								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	-6,24 (26,06)	4	-3,61 (19,82)	6	-2,63 (-32,69; 27,43)	n/d

*wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

**wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

4.2.6. Ocena stopnia niepełnosprawności

4.2.6.1. Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina

Wyniki na zmodyfikowanej skali Rankina zawierają się w przedziale od 0 (brak objawów) do 6 (zgon). Zarówno w grupie leczonej satralizumabem, jak i otrzymującej PLC odnotowano redukcję wyniku o odpowiednio 0,03 pkt i 0,19 pkt.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina względem wartości początkowych								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	-0,03 (0,97)	54	-0,19 (0,72)	19	0,16 (-0,25; 0,57)	n/d

*wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

**wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

4.2.6.2. Zmiana wyniku w skali EDSS

Wyniki w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) zawierają się w przedziale od wartości 0 (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 (zgon).

Zarówno w grupie chorych leczonych satralizumabem jak i chorych otrzymujących PLC zaobserwowano redukcję średniego wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych o odpowiednio 0,34 i 0,17.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Zmiana wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	-0,34 (1,06)	53	-0,17 (0,81)	20	-0,17 (-0,63; 0,29)	n/d

*wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

**wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

4.2.7. Ostrość widzenia

4.2.7.1. Zmiana ostrości widzenia na podstawie tablicy Snellena

Po 24 tygodniach terapii u chorych leczonych satralizumabem odnotowano poprawę ostrości widzenia w prawym i lewym oku o odpowiednio 0,01 i 0,04. Z kolei w grupie otrzymującej PLC odnotowano redukcję ostrości w prawym oku o 0,10 i poprawę w lewym oku 0,08.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Zmiana ostrości widzenia na podstawie tablicy Snellena

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Zmiana ostrości widzenia w prawym oku względem wartości początkowych [^]								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,01 (0,59)	53	-0,10 (0,50)	20	0,11 (-0,16; 0,38)	n/d
Zmiana ostrości widzenia w lewym oku względem wartości początkowych [^]								
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,04 (0,85)	53	0,08 (0,60)	20	-0,04 (-0,39; 0,31)	n/d

*wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

**wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

[^]liczby są skorygowaną średnią opartą na analizie powtarzanych pomiarów modelu mieszanego efektu, liczby dodatnie wskazują na poprawę widzenia. Wyniki uzyskane na podstawie tablicy Snellena zostały przekształcone na wartości logMAR (logarytm minimalnego kąta rozdzielczości), które przedstawiono jako stosunek (wyrażony jako wynik dziesiętny) skorygowanych średnich zmiany odległości testowej do wielkości liter

4.2.7.2. Zmiana ostrości widzenia przy niskim kontraście (tablica liter Sloana z niskim kontrastem)

Zmianę oceny ostrości widzenia przeprowadzono również korzystając z zestawów liter z trzech tablic o różnym kontraście z tłem 100%, 2,5% oraz 1,25%. Średnia zmiana ostrości widzenia wyniosła w grupie SAT i PLC odpowiednio 0,6 i -0,4 w przypadku tablicy z tłem 100%, odpowiednio 4,2 i 0,7 w przypadku tablicy z tłem 2,5% oraz odpowiednio -1,4 i -4,0 w przypadku tablicy z tłem 1,25%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Zmiana ostrości widzenia przy niskim kontraście

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Zmiana oceny ostrości widzenia na podstawie tablicy z tłem 100%^								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,6 (15,89)	49	-0,4 (9,79)	19	1,00 (-5,26; 7,26)	n/d
Zmiana oceny ostrości widzenia na podstawie tablicy z tłem 2,5%^								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	4,2 (21,07)	49	0,7 (13,46)	19	3,50 (-4,95; 11,95)	n/d
Zmiana oceny ostrości widzenia na podstawie tablicy z tłem 1,25%^								
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	-1,4 (18,04)	49	-4,0 (12,68)	19	2,60 (-5,02; 10,22)	n/d

*wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

**wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

^wyniki przedstawiony jako średnią liczbę liter odczytanych poprawnie z odległości 2 m przy wysokim (100%), 2,5% i 1,25% poziomie kontrastu.

4.2.8. Wynik testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp)

Zmiana wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (ang. *Timed 25-Foot Walk*) u chorych leczonych SAT wyniosła 0,0004, a u chorych otrzymujących PLC 0,0006.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Zmiana wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		MD (95% CI)**	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Zmiana wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) ^								
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,0004 (0,04)	49	0,0006 (0,03)	19	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d

*wartość SD obliczono na podstawie podanych przez autorów przedziałów ufności

**wartość MD z 95% CI obliczona samodzielnie

^prędkość obliczono jako 1/czas przejścia 7,5 m (25 stóp) (s).

4.2.9. Konieczność stosowania terapii ratunkowej

W publikacji *Kleiter 2022* przedstawiono także dane dotyczące stosowania terapii ratunkowych u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4.

Odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie takich terapii był niższy w grupie SAT w porównaniu do grupy PLC i wynosił odpowiednio 31,7% oraz 60,9%.

Najczęściej stosowaną terapią ratunkową były ogólnoustrojowe kortykosteroidy²⁵, podawane z powodu wystąpienia rzutu choroby. W badaniu *SAkuraStar* u odpowiednio 2 chorych z grupy SAT przeprowadzono zabieg wymiany osocza (u chorych z grupy PLC nie przeprowadzono tego zabiegu podczas trwania podwójnie zaślepionej fazy tego badania). W ramach terapii ratunkowej u 1 chorego z grupy SAT zastosowano cyklofosfamid.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

²⁵ w publikacji *Kleiter 2022* podano informację, że stosowano je u 53 spośród 56 chorych (94,6%) AQP4-IgG+ ogółem z badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*

Tabela 38.
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		OR* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej								
<i>SAkuraStar</i> (Kleiter 2022)	b/d [mediana czasu trwania leczenia: • SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) • PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)] Data odcięcia danych: 12 października 2018 r	Chorzy AQP4-IgG+**	13 (31,7)	41	14 (60,9)	23	0,26 (0,09; 0,79)	n/d

*wartości podane przez autorów publikacji

**pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

4.3. Długookresowa ocena skuteczności satralizumabu na podstawie fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*

Oceny skuteczności satralizumabu w długim okresie obserwacji dokonano na podstawie danych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej *Kleiter 2022*.

Dane te pochodzą z okresu obserwacji obejmującego łącznie okres podwójnie zaślepiiony oraz otwartą kontynuację badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky* i, co istotne, przedstawiono je dla populacji chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4.

Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w okresach otwartej kontynuacji leczenia w badaniu *SAkuraSky* wyniosła 4,4 roku (zakres: 0,1; 7,0 lat) a w badaniu *SAkuraStar* 4,0 lata (zakres: 0,1; 6,0) lat.

Całkowita ekspozycja na satralizumab wynosiła 203,9 roku w badaniu *SAkuraSky* i 236,2 roku w badaniu *SAkuraStar*. W porównaniu z podwójnie zaślepioną fazą badań, czas trwania ekspozycji na satralizumab w całkowitym okresie leczenia w badaniu *SAkuraSky* był 3,8 razy dłuższy, a w badaniu *SAkuraStar* był 2,9 razy dłuższy.

W wynikach uwzględniono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę SAT w okresie podwójnie zaślepiionym i/lub w ramach otwartej kontynuacji badań.

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane zgromadzone do 22 lutego 2021 roku.

4.3.1. Ocena skuteczności SAT+LP

4.3.1.1. Rzuty choroby

W ramach oceny skuteczności SAT stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym wykazano, że u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 zastosowane leczenie cechuje się wysoką skutecznością długookresową.

Odsetek chorych wolnych od rzutu

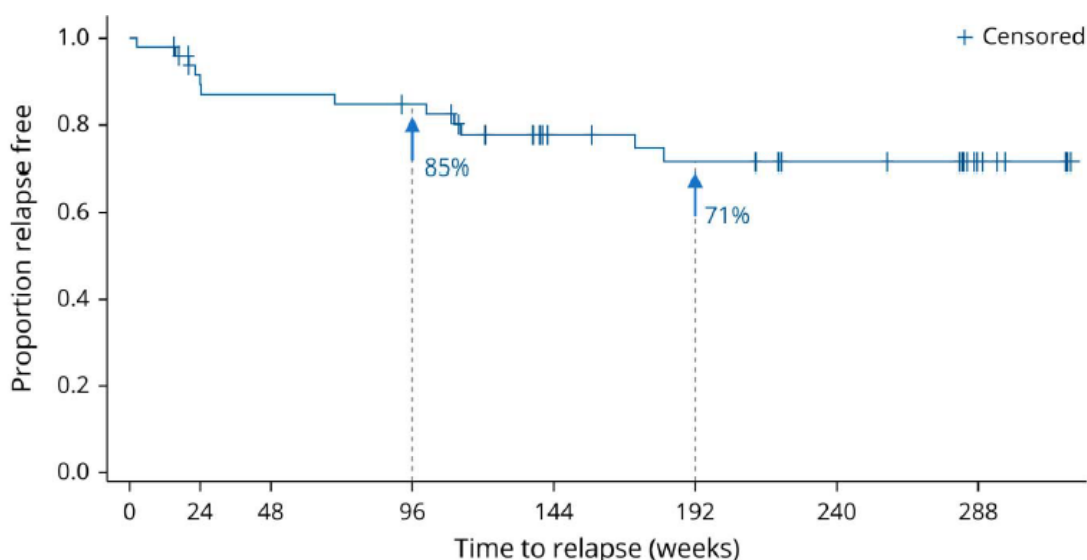
Uzyskane wyniki wskazują, że w 192. tygodniu 71% chorych pozostaje wolnych od rzutu i odsetek ten utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji na zbliżonym poziomie.

Dane zaprezentowano w tabeli i na poniższym rysunku.

Tabela 39.
Odsetek chorych wolnych od rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od rzutu				
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	85 (71; 92)	
	192 tyg.		71 (55; 83)	

Rysunek 8.
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności



Number at risk:

All SAT treated	49	48	40	39	39	38	37	32	26	25	23	22	19	18	12	9
Assigned PBO	20	20	17	16	16	15	15	14	10	9	8	8	6	5	2	2
Assigned SAT	29	28	23	23	23	23	22	18	16	16	15	14	13	13	10	7

Analiza Kaplana-Meiera
Źródło: *SAkuraSky* (Kleiter 2022)

Liczba chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR)

W okresie obserwacji obejmującym łącznie zaślepiony etap badania i jego otwartą fazę przedłużoną odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR) wyniósł ok. 24% w badaniu *SAkuraSky*.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 40.

Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR)

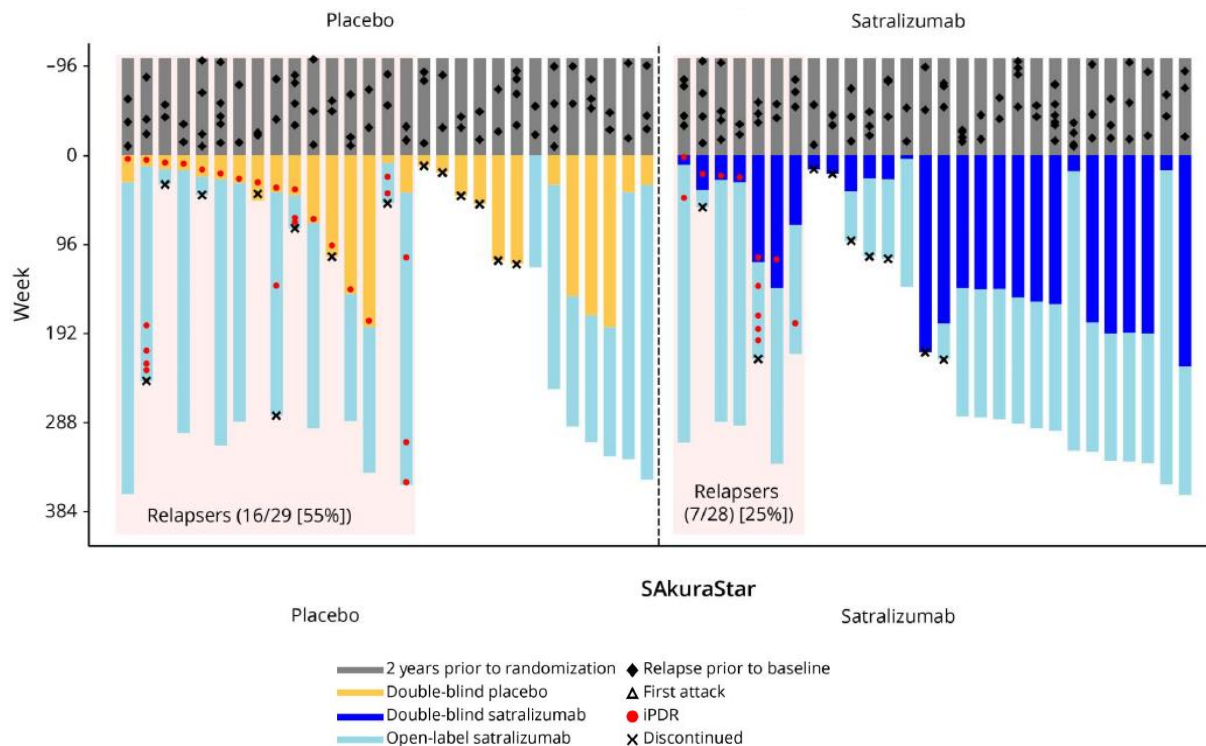
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Liczba rzutów choroby	SAT + LP	
				n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 PDR					
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,4 lata (0,1; 7,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	≥ 1	12 (24,5)	49
			1	6 (12,2)*	
			2	3 (6,1)*	
			3	1 (2,0)*	
			4	1 (2,0)*	
			5	1 (2,0)*	

*odsetek obliczony samodzielnie na podstawie liczby chorych z rzutem choroby

W publikacji *Kleiter 2022* podano informację, zgodnie z którą mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem nie była możliwa do oszacowania. Przedstawiono natomiast rzuty choroby, które występowały u chorych AQP4-IgG+ zgłoszone w czasie trwania badania *SAkuraSky*, w tym w fazie OLE, i w czasie 2 lat przed włączeniem do badania. Jak wskazano na poniższym wykresie, rzuty choroby występowały u pojedynczych chorych stosujących satralizumab od początku trwania badania *SAkuraSky*.

W przypadku chorych stosujących SAT po uprzednim otrzymywaniu PLC widoczna jest znaczna redukcja częstości występowania rzutów po rozpoczęciu stosowania SAT.

Rysunek 9.
Rzuty choroby zdefiniowane zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności



Źródło: *SAkuraSky (Kleiter 2022)*

4.3.1.2. Ciężkie rzuty choroby

Na podstawie danych pochodzących z publikacji *Kleiter 2022* dokonano również oceny występowania ciężkich rzutów choroby u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 stosujących SAT w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym. Podobnie jak w przypadku rzutów ogółem wykazano, że u chorych zastosowane leczenie cechuje się wysoką skutecznością długookresową.

Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

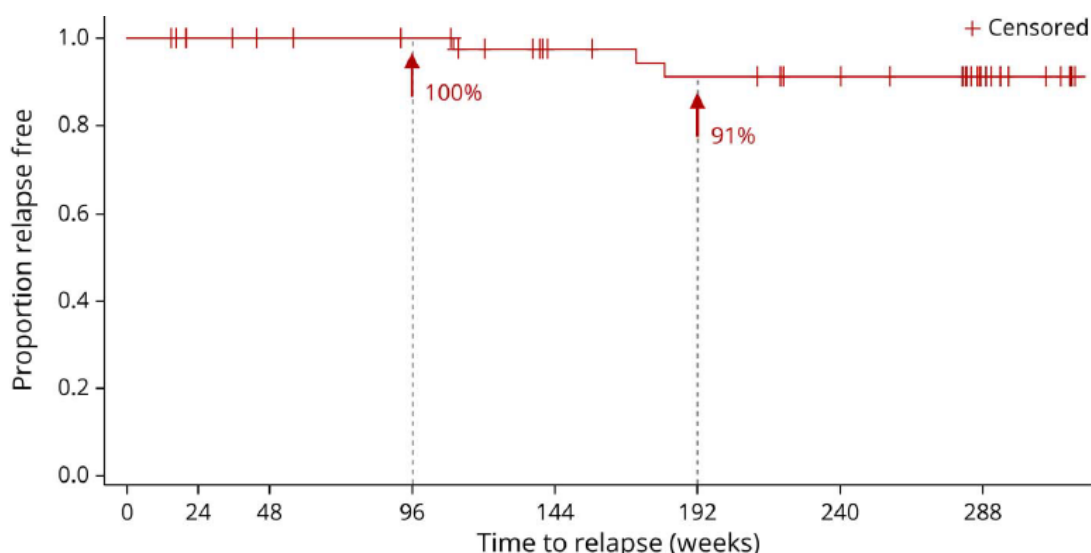
Uzyskane wyniki wskazują, że w 192. tygodniu 91% chorych pozostaje wolnych od ciężkiego rzutu. Dodatkowo na wykresie można zauważyć tendencję, zgodnie z którą odsetek ten utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji na zbliżonym poziomie.

Dane zaprezentowano w tabeli i na poniższym rysunku.

Tabela 41.
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP		
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu					
SAkuraSky (Kleiter 2022)	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	100 (100; 100)		49
	192 tyg.		91 (75; 97)		

Rysunek 10.
Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności



Number at risk:

All SAT treated	49	49	45	44	43	42	41	38	32	31	29	28	25	23	16	11
Assigned PBO	20	20	18	17	16	16	16	16	12	11	10	10	8	6	3	3
Assigned SAT	29	29	27	27	27	26	25	22	20	20	19	18	17	17	13	8

Analiza Kaplana-Meiera
Źródło: SAkuraSky (Kleiter 2022)

Liczba chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby zdefiniowany zgodnie z protokołem (PDR)

W okresie obserwacji obejmującym łącznie zaślepiiony etap badania i jego otwartą fazę przedłużoną odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby zdefiniowany zgodnie z protokołem (PDR) wyniósł ok. 6% w badaniu SAkuraSky.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 42.
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Liczba rzutów choroby	SAT + LP	
				n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki PDR					
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,4 lata (0,1; 7,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	≥ 1	3 (6,1)	49
			1	1 (2,0)*	
			2	0 (0,0)*	
			3	1 (2,0)*	
			4	1 (2,0)*	

*odsetek obliczony samodzielnie na podstawie liczby chorych z rzutem choroby

4.3.1.3. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów w okresie podwójnie zaślepionym i otwartej, przedłużonej fazie badania u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 stosujących SAT w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym wyniósł 0,12, a roczny wskaźnik ARR dla okresu od 1 do 6 lat zawierał się w przedziale od 0,05 do 0,20, przy czym największy był w pierwszym roku terapii.

Dodatkowo, analiza danych zgromadzonych wyłącznie dla fazy OLE wskazuje, że ARR był niższy u chorych stosujących SAT przez cały okres trwania badania *SAkuraSky* w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali SAT po wcześniejszym otrzymaniu PLC (0,04 vs 0,14).

Dane szczegółowe zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			Wskaźnik (95% CI)	N
Wartość rocznego wskaźnika rzutów				
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,4 lata (0,1; 7,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	0,12 (0,08; 0,18)	49
	1 rok		0,20 (0,09; 0,44)	49
	2 lata		0,05 (0,01; 0,19)	43
	3 lata		0,08 (0,02; 0,34)	41

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			Wskaźnik (95% CI)	N
	4 lata		0,19 (b/d)*	32
	5 lat		0,08 (b/d)*	32
	6 lat		0,11 (b/d)*	23

*Wartość nieskorygowana

4.3.1.4. Utrzymujące się pogorszenie wyniku w skali EDSS

W ramach długookresowej oceny skuteczności SAT stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym wykazano, że u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 zastosowane leczenie jest związane z uzyskaniem braku pogorszenia EDSS u wysokiego odsetka chorych.

Wykazano, że w 192. tygodniu 90% chorych pozostaje wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS. Dodatkowo, co widać na wykresie, odsetek ten utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji na zbliżonym poziomie.

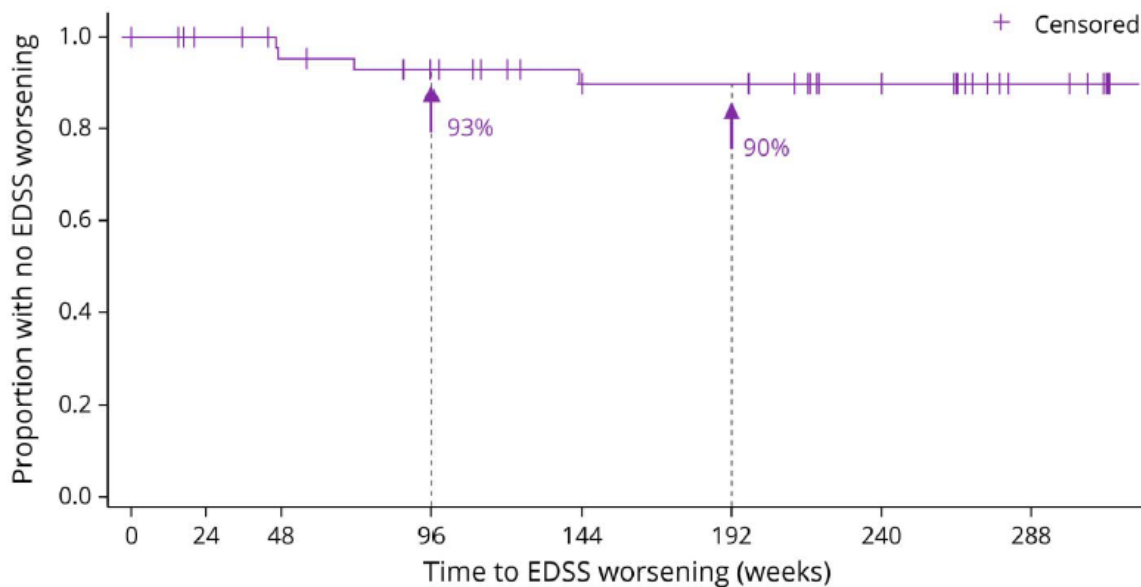
Dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 44.

Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS				
<i>SAkuraSky (Kleiter 2022)</i>	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	93 (80; 98)	49
	192 tyg.		90 (75; 96)	

Rysunek 11.
Czas do pierwszego utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności



Number at risk:

All SAT treated	49	48	45	44	41	39	36	33	29	28	28	26	22	18	9	6
Assigned PBO	20	19	18	17	16	15	13	13	11	10	10	10	7	5	2	2
Assigned SAT	29	29	27	27	25	24	23	20	18	18	18	16	15	13	7	4

Analiza Kaplana-Meiera
Źródło: *SAkuraSky (Kleiter 2022)*

Liczba chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS

Podczas całego okresu leczenia satralizumabem u 5 chorych (10,2%) biorących udział w badaniu *SAkuraSky* raportowano pogorszenie wyniku w skali EDSS trwające ≥ 24 tygodnie.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS				
<i>SAkuraSky (Kleiter 2022)</i>	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,4 lata (0,1; 7,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	5 (10,2)	49

Zmiana wyniku w skali EDSS

Wyniki w rozszerzonej skali oceny niepełnosprawności zawierają się w przedziale od wartości 0 (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 (zgon).

W badaniu *SAkuraSky* w grupie chorych leczonych SAT+LP zaobserwowano średnią redukcję wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych o 0,21.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Zmiana wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych				
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,4 lata (0,1; 7,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	-0,21 (0,95)	49

4.3.1.5. Konieczność stosowania terapii ratunkowej

Łącznie u 20 chorych (40,8%) chorych w badaniu *SAkuraSky* odnotowano konieczność wdrożenia leczenia z powodu ostrego rzutu choroby w czasie całkowitego okresu otrzymywania satralizumabu, tj. podczas fazy podwójnie zaślepionej i podczas fazy OLE. Wszyscy chorzy (z wyjątkiem jednego), którzy otrzymali terapię ratunkową, byli leczeni ogólnoustrojowymi kortykosteroidami. Podczas fazy OLE i z wyłączeniem podwójnie zaślepionego etapu badania, u 4 dodatkowych chorych przeprowadzono zabieg wymiany osocza, a 1 chory otrzymał dożylnie immunoglobulinę G.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej				
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,4 lata (0,1; 7,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	20 (40,8)*	49

*odsetek obliczony samodzielnie na podstawie liczby chorych z rzutem choroby

4.3.2. Ocena skuteczności SAT w monoterapii

4.3.2.1. Rzuty choroby

U chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 leczonych SAT stosowanym w monoterapii wykazano, że leczenie cechuje się wysoką skutecznością długookresową.

Odsetek chorych wolnych od rzutu

Uzyskane wyniki wskazują, że w 192. tygodniu 73% chorych pozostaje wolnych od rzutu i odsetek ten utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji na nieznacznie niższym, jednak nadal bardzo wysokim poziomie.

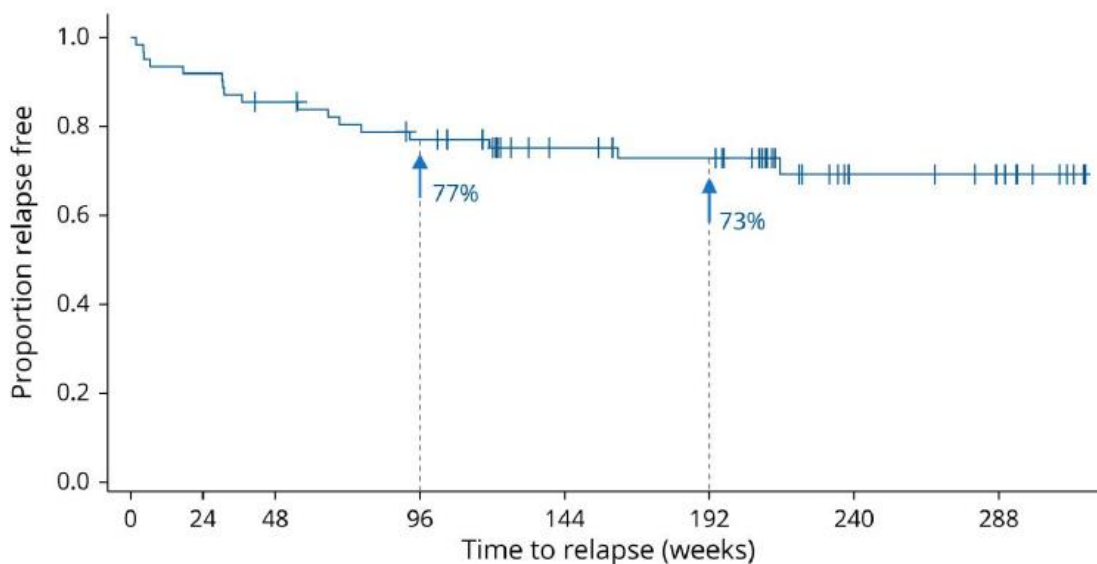
Dane zaprezentowano w tabeli i na poniższym rysunku.

Tabela 48.
Odsetek chorych wolnych od rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od rzutu				
SAkuraStar (Kleiter 2022)	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	77 (64; 86)	62
	192 tyg.		73 (59; 83)	

Rysunek 12.

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT w monoterapii) – długookresowa ocena skuteczności



Number at risk:

All SAT treated	62	58	57	54	52	48	45	41	34	31	31	19	12	12	9	3
Assigned PBO	21	20	20	19	18	18	17	15	9	7	7	3	3	3	2	1
Assigned SAT	41	38	37	35	34	30	28	26	25	24	24	16	9	9	7	2

Analiza Kaplana-Meiera

Źródło: *SAkuraStar* (Kleiter 2022)

Liczba chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR)

W okresie obserwacji obejmującym łącznie zaślepiiony etap badania i jego otwartą fazę przedłużoną odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR) wyniósł 27% w badaniu *SAkuraStar*. Należy przy tym podkreślić, że większość chorych doświadczyła 1 rzutu choroby.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

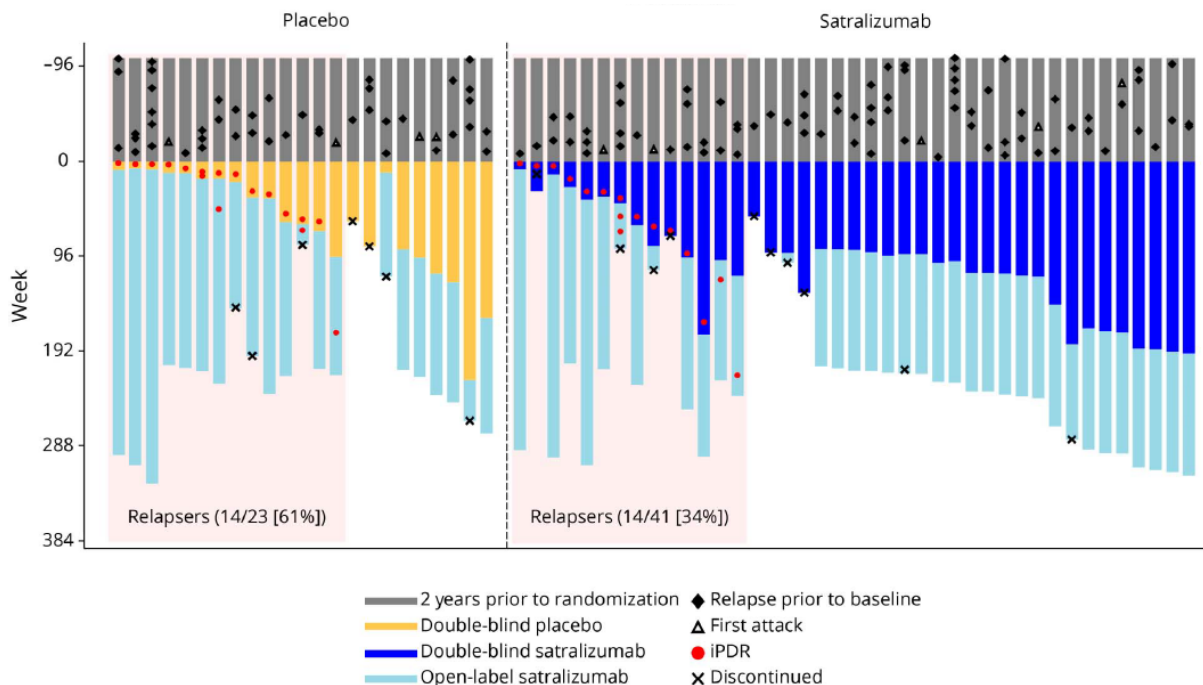
Tabela 49.
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Liczba rzutów choroby	SAT	
				n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 PDR					
<i>SAkuraStar</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,0 lata (0,1; 6,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	≥ 1	17 (27,4)	62
			1	16 (25,8)*	
			2	0 (0,0)*	
			3	1 (1,6)*	
			4	0 (0,0)*	
			5	0 (0,0)*	

*odsetek obliczony samodzielnie na podstawie liczby chorych z rzutem choroby

W publikacji *Kleiter 2022* podano informację, zgodnie z którą mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem nie była możliwa do oszacowania. Przedstawiono natomiast rzuty choroby, które występowały u chorych AQP4-IgG+ zgłoszone w czasie trwania badania *SAkuraStar*, w tym w fazie OLE, i w czasie 2 lat przed włączeniem do badania. Jak można zauważyć na poniższym wykresie, u chorych stosujących satralizumab od początku trwania badania, wraz z czasem terapii SAT liczba chorych doświadczających rzutów choroby malała. W przypadku chorych stosujących SAT po uprzednim otrzymaniu PLC widoczna jest znaczna redukcja częstości występowania rzutów po rozpoczęciu stosowania SAT.

Rysunek 13.
Rzuty choroby zdefiniowane zgodnie z protokołem (SAT w monoterapii) w ocenie badacza – długookresowa ocena skuteczności



Źródło: *SAkuraStar (Kleiter 2022)*

4.3.2.2. Ciężkie rzuty choroby

Na podstawie danych pochodzących z publikacji *Kleiter 2022* dokonano również oceny występowania ciężkich rzutów choroby u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 stosujących SAT stosowanego w monoterapii. Podobnie jak w przypadku rzutów ogółem wykazano, że u chorych zastosowane leczenie cechuje się wysoką skutecznością długookresową.

Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

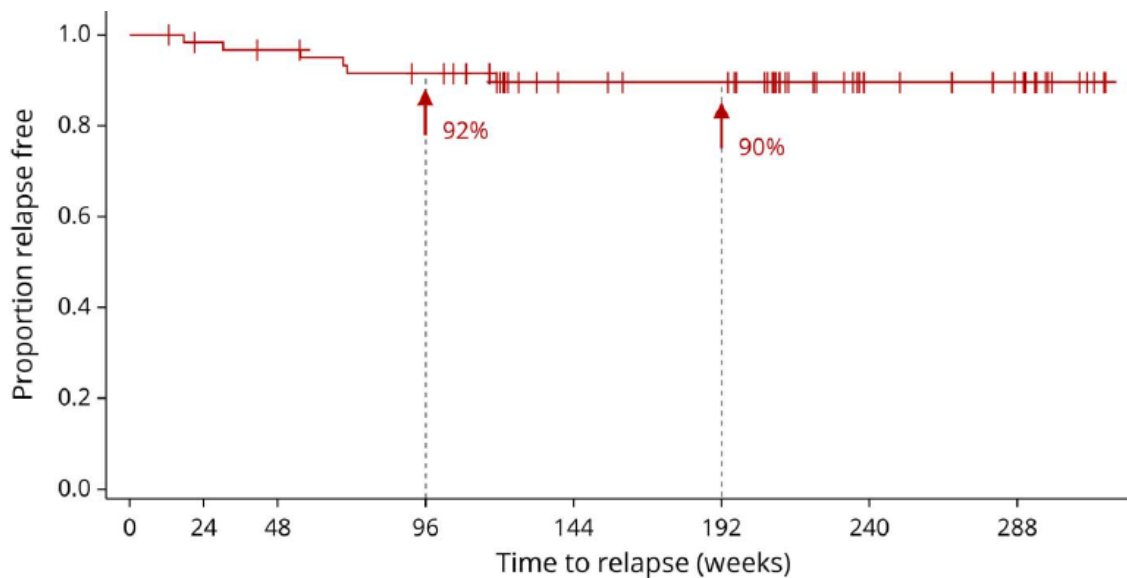
Uzyskane wyniki wskazują, że w 192. tygodniu 90% chorych pozostaje wolnych od ciężkiego rzutu. Dodatkowo na wykresie można zauważyć tendencję, zgodnie z którą odsetek ten utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji na zbliżonym poziomie.

Dane zaprezentowano w tabeli i na poniższym rysunku.

Tabela 50.
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu				
<i>SAkuraStar</i> (Kleiter 2022)	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	92 (81; 96)	62
	192 tyg.		90 (78; 95)	

Rysunek 14.
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT w monoterapii) – długookresowa ocena skuteczności



Number at risk:

All SAT treated	62	62	59	58	57	53	52	46	39	37	37	24	16	15	12	3
Assigned PBO	21	21	20	20	19	19	19	16	10	8	8	3	3	3	2	1
Assigned SAT	41	41	39	38	38	34	33	30	29	29	29	21	13	12	10	2

Analiza Kaplana-Meiera
Źródło: *SAkuraStar* (Kleiter 2022)

Liczba chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR)

W okresie obserwacji obejmującym łącznie zaślepiiony etap badania i jego otwartą fazę przedłużoną odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR) wyniósł w badaniu *SAkuraStar* ok. 10%. Warto zauważyć, że żaden chory nie doświadczył więcej niż 1 ciężkiego rzutu choroby.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 51.
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Liczba rzutów choroby	SAT	
				n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby					
<i>SAkuraStar</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,0 lata (0,1; 6,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	≥ 1	6 (9,7)	62
			1	6 (9,7)*	
			2	0 (0,0)*	
			3	0 (0,0)*	
			4	0 (0,0)*	

*odsetek obliczony samodzielnie na podstawie liczby chorych z rzutem choroby

4.3.2.3. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów w okresie podwójnie zaślepionym i otwartej, przedłużonej fazie badania u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 stosujących SAT w monoterapii wyniósł 0,08, a roczny wskaźnik ARR dla okresu od 1 do 6 lat zawierał się w przedziale od 0,00 do 0,15. Najniższą wartość wskaźnika odnotowano w szóstym roku terapii. Dodatkowo, analiza danych zgromadzonych wyłącznie dla fazy OLE wskazuje, że ARR był niższy u chorych stosujących SAT przez cały okres trwania badania *SAkuraStar* w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali SAT po wcześniejszym otrzymaniu PLC (0,02 vs 0,03).

Dane szczegółowe zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			Wskaźnik (95% CI)	N
Wartość rocznego wskaźnika rzutów				
<i>SAkuraStar</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,0 lata (0,1; 6,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	0,08 (0,05; 0,13)	62
	1 rok		0,15 (0,08; 0,27)	62
	2 lata		0,13 (0,06; 0,28)	59
	3 lata		0,02 (0,00; 0,15)	54

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			Wskaźnik (95% CI)	N
	4 lata		0,02 (0,00; 0,18)	42
	5 lat		0,05 (b/d)*	33
	6 lat		0,00 (b/d)*	16

*Wartość nieskorygowana

4.3.2.4. Utrzymujące się pogorszenie wyniku w skali EDSS

W ramach długookresowej oceny skuteczności SAT stosowanego w monoterapii wykazano, że u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 zastosowane leczenie jest związane z uzyskaniem braku pogorszenia wyniku w skali EDSS u wysokiego odsetka chorych.

Wykazano, że w 192. tygodniu 86% chorych pozostaje wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS i odsetek ten utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji na zbliżonym poziomie.

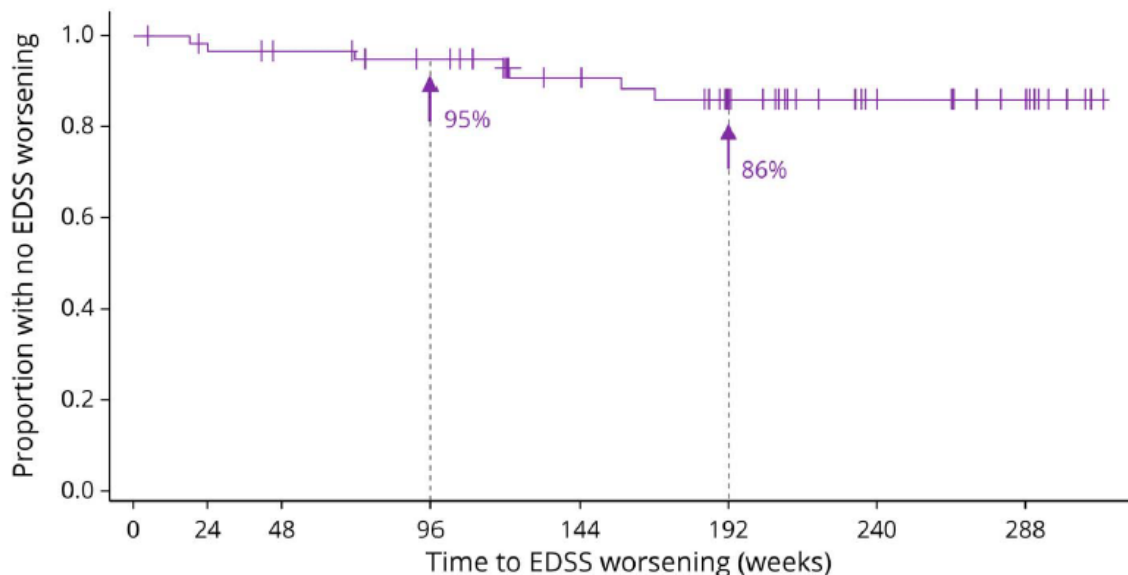
Dane zaprezentowano na poniżej rysunku.

Tabela 53.

Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS				
SAkuraStar (Kleiter 2022)	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	95 (85; 98)	62
	192 tyg.		86 (73; 93)	

Rysunek 15.
Czas do pierwszego utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS w ocenie badacza (SAT w monoterapii) – długookresowa ocena skuteczności



Number at risk:

All SAT treated	62	61	59	58	56	54	52	46	40	37	29	18	14	13	9	1
Assigned PBO	21	21	20	19	18	17	17	14	10	8	5	3	3	3	2	1
Assigned SAT	41	40	39	39	38	37	35	32	30	29	24	15	11	10	7	0

Analiza Kaplana-Meiera
Źródło: *SAkuraStar (Kleiter 2022)*

Liczba chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS

Podczas całego okresu leczenia satralizumabem u 7 chorych (11,3%) biorących udział w badaniu *SAkuraStar* raportowano pogorszenie wyniku w skali EDSS trwające ≥ 24 tygodnie.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS				
<i>SAkuraStar (Kleiter 2022)</i>	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,0 lata (0,1; 6,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	7 (11,3)	62

Zmiana wyniku EDSS

Wyniki w rozszerzonej skali oceny niepełnosprawności zawierają się w przedziale od wartości 0 (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 (zgon).

W badaniu *SAkuraStar* w grupie chorych leczonych SAT w monoterapii zaobserwowano redukcję średniego wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych o 0,29.

Tabela 55.
Zmiana wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali EDSS względem wartości początkowych				
<i>SAkuraSky</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,0 lata (0,1; 6,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	-0,29 (1,02)	49

4.3.2.1. Konieczność stosowania terapii ratunkowej

Łącznie u 19 chorych (30,6%) chorych w badaniu *SAkuraStar* odnotowano konieczność wdrożenia leczenia z powodu ostrego rzutu choroby w czasie całkowitego okresu otrzymywania satralizumabu, tj. podczas fazy podwójnie zaślepionej i podczas fazy OLE. Wszyscy chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, byli leczeni ogólnoustrojowymi kortykosteroidami.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT	
			n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej				
<i>SAkuraStar</i> (Kleiter 2022)	mediana czasu ekspozycji na SAT: 4,0 lata (0,1; 6,0) Data odcięcia danych: 22 luty 2021 r.	Chorzy AQP4-IgG+	19 (30,6)*	62

*odsetek obliczony samodzielnie na podstawie liczby chorych z rzutem choroby

4.4. Długookresowa ocena skuteczności satralizumabu na podstawie badania *SAkuraMoon*

Długookresowa skuteczność satralizumabu u chorych z AQP4-IgG+ NMOSD została oceniona na podstawie otwartego, jednoramiennego, wielośrodkowego badania *SAkuraMoon*.

W badaniu *SAkuraMoon* uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli otwarty przedłużony okres (OLE) badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. Chorzy podczas fazy OLE stosowali SAT+ LP (w badaniu *SAkuraSky*) i SAT w monoterapii (w badaniu *SAkuraStar*). **W badaniu *SAkuraMoon* wszyscy chorzy otrzymywali satralizumab s.c. w dawce 120 mg. Chorzy mogli przyjmować także leczenie podtrzymujące.**

Ocenę skuteczności SAT na podstawie badania *SAkuraMoon* przeprowadzono na podstawie posteru konferencyjnego *Palace 2023*, w którym mediana (zakres) czasu ekspozycji na satralizumab wynosiła 5,9 (0,1; 8,9) lat. Data odcięcia danych: 31 stycznia 2023 r.

Ocenę bezpieczeństwa SAT oraz uzupełniające dane dot. skuteczności przedstawiono dla mediany (zakres) czasu obserwacji wynoszącego 5,0 (0,1; 7,9) w oparciu o poster *Bennett 2023*.

Należy podkreślić, że w przypadku trzech punktów końcowych: czas do pierwszego rzutu choroby, czas do pierwszego ciężkiego rzutu choroby oraz czas do pierwszego utrzymującego się pogorszenia EDSS wyniki przedstawiono do 432. tygodnia leczenia, co przekłada się na dane obejmujące niemal 9 lat obserwacji.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ocena rzutów choroby:
 - ocena rocznego wskaźnika rzutów (ARR);
 - czas do pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem ocenianego przez badacza (iPDR);
 - czas do definiowanego zgodnie z protokołem wystąpienia ciężkiego rzutu choroby ocenianego przez badacza;
- utrzymujące się pogorszenie wyniku w skali EDSS.

4.4.1. Rzuty choroby

W ramach długookresowej oceny skuteczności SAT wykazano, że u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 zastosowane leczenie cechuje się wysoką skutecznością długookresową.

Odsetek chorych wolnych od rzutu

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem (iPDR, ang. *Investigator-assessed Protocol Defined Relapse*) ocenianego przez badacza przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których w czasie badania odnotowano rzut choroby.

Uzyskane wyniki wskazują, że w 288. tygodniu (5,5 roku) badania 72% chorych pozostaje wolnych od rzutu. W posterze *Palace 2023* umieszczono informację, zgodnie z którą rzuty choroby, które wystąpiły u 28% chorych były stosunkowo łagodne, a okres rekonwalescencji był krótki.

Należy podkreślić, że wysoki odsetek chorych wolnych od rzutu choroby utrzymuje się w dalszym okresie obserwacji, wynoszącym około 8,9 lat, co jest widoczne na poniższym wykresie. Satralizumab jest więc lekiem wysoce skutecznym w długookresowej terapii chorych z NMOSD z AQP4-IgG+.

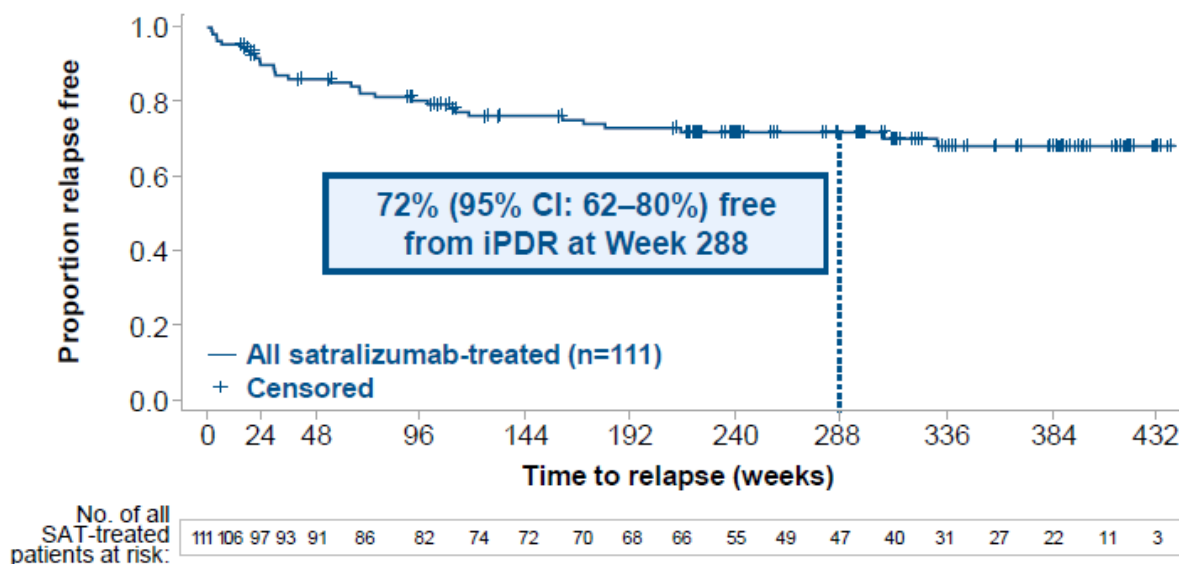
Dane zaprezentowano w tabeli i na poniższym rysunku.

Tabela 57.
Odsetek chorych wolnych od rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT +/- LP	
			Odsetek chorych [95% CI]	N
Odsetek chorych wolnych od rzutu				
<i>SAkuraMoon</i> (<i>Bennett 2023_poster</i>)	240 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	72 (62; 80)	106
<i>SAkuraMoon</i> (<i>Palace 2023_poster</i>)	288 tyg.		72 (62; 80)	111

Rysunek 16.

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT +/- LP) – długookresowa ocena skuteczności na podstawie badania *SAkuraMoon*



Źródło: *SAkuraMoon* (Palace 2023_poster)

4.4.2. Ciężkie rzuty choroby

Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

Dokonano również oceny występowania ciężkich rzutów choroby u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 stosujących satralizumab. Ciężki rzut choroby został zdefiniowany jako iPDR związany z ≥ 2 -punktowym wzrostem wyniku w skali EDSS pomiędzy ostatnią przeprowadzoną oceną przed rzutem a pierwszą oceną po rzucie choroby.

Podobnie jak w przypadku rzutów ogółem wykazano, że u chorych zastosowane leczenie cechuje się wysoką skutecznością długookresową.

Uzyskane wyniki wskazują, że w 288. tygodniu badania (5,5 roku) 91% chorych pozostaje wolnych od ciężkiego rzutu.

Ponadto, na podstawie danych zgromadzonych do 8,9 roku terapii SAT wykazano, że odsetek chorych, u których wystąpił ciężki rzut choroby utrzymywał się na niskim poziomie przez cały okres obserwacji po zakończeniu fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*, co świadczy o długoterminowej skuteczności SAT w leczeniu chorych z AQP4-IgG+ NMOSD.

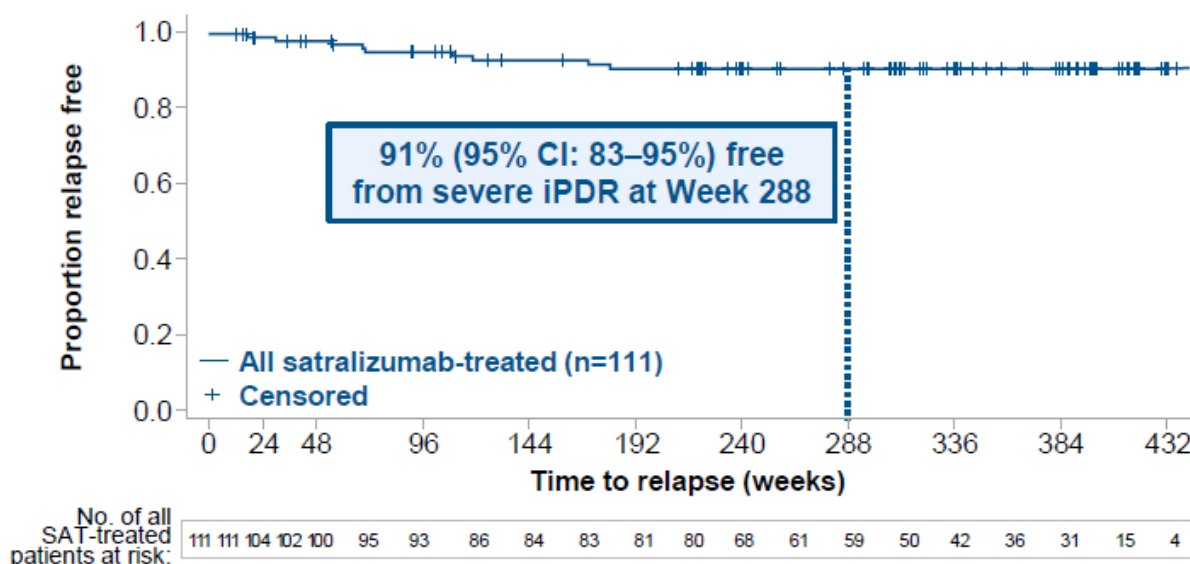
Dane zaprezentowano w tabeli i na poniższym rysunku.

Tabela 58.
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT +/- LP	
			Odsetek chorych [95% CI]	N
Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu				
<i>SAkuraMoon</i> (<i>Bennett 2023_poster</i>)	240 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	91 (84; 96)	106
<i>SAkuraMoon</i> (<i>Palace 2023_poster</i>)	288 tyg.		91 (83; 95)	111

Rysunek 17.

Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT +/- LP) – długookresowa ocena skuteczności na podstawie badania *SAkuraMoon*



Źródło: *SAkuraMoon* (*Palace 2023_poster*)

4.4.3. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 stosujących satralizumab dla mediany czasu ekspozycji na SAT wynoszącej 5,9 lat wyniósł 0,08, a roczny wskaźnik ARR dla okresu od 1 do 5 lat zawierał się w przedziale od 0,04 do 0,17, przy czym największy był w pierwszym roku terapii.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT +/- LP	
			Wskaźnik (95% CI)	N
Wartość rocznego wskaźnika rzutów				
<i>SAkuraMoon (Palace 2023_poster)</i>	Mediana czasu ekspozycji na SAT: 5,9 (0,1; 8,9) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2023 r.	Chorzy AQP4-IgG+	0,08 (0,06; 0,10)	111
	1 rok		0,17 (0,10; 0,28)	
	2 lata		0,10 (0,05; 0,19)	
	3 lata		0,04 (0,01; 0,14)	
	4 lata		0,08 (0,02; 0,25)	
	5 lat		0,05 (0,01; 0,17)	
<i>SAkuraMoon (Bennett 2023_poster)</i>	Mediana czasu ekspozycji na SAT: 5,0 (0,1; 7,9) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2022 r.	Chorzy AQP4-IgG+	0,09 (0,06; 0,12)	106
	1 rok		0,16 (0,09; 0,27)	
	2 lata		0,10 (0,05; 0,20)	
	3 lata		0,05 (0,01; 0,15)	
	4 lata		0,07 (0,02; 0,26)	

4.4.4. Utrzymujące się pogorszenie wyniku w skali EDSS

Utrzymujące się pogorszenie wyniku w skali EDSS zdefiniowano jako wzrost o:

- ≥ 2 punkty, jeśli wyjściowy wynik chorego wynosi 0;
- ≥ 1 punkt, jeśli wyjściowy wynik chorego wynosi 1-5;
- $\geq 0,5$ punktu, jeśli wyjściowy wynik chorego wynosi $\geq 5,5$

potwierdzone ≥ 24 tygodnie po początkowym pogorszeniu.

W badaniu *SAkuraMoon* wykazano, że skuteczność satralizumabu w zakresie oceny stopnia niepełnosprawności utrzymuje się w długim okresie obserwacji, następującym po zakończeniu fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*.

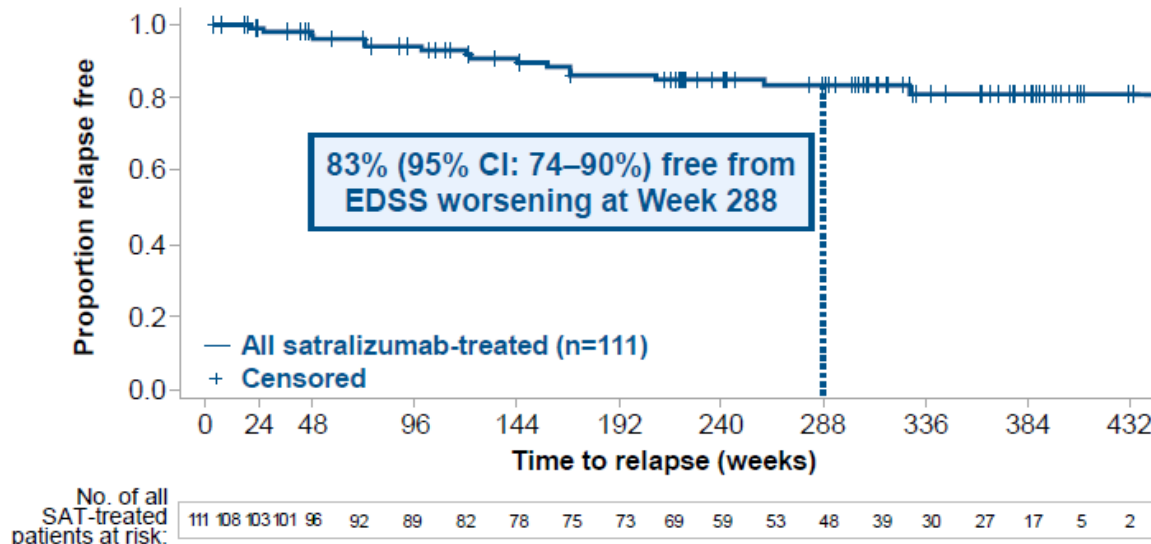
W 288. tygodniu (5,5 roku) 83% chorych pozostało wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS. Ponadto, odsetek ten utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji, tj. do 432 tygodnia (ok. 8,9 lat) na zbliżonym poziomie, co widoczne jest na poniższym wykresie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT +/- LP	
			Odsetek chorych [95% CI]	N
Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS				
<i>SAkuraMoon</i> (<i>Bennett 2023_poster</i>)	240 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	85 (75; 91)	106
<i>SAkuraMoon</i> (<i>Palace 2023_poster</i>)	288 tyg.		83 (74; 90)	111

Rysunek 18.
Czas do pierwszego utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS w ocenie badacza (SAT +/- LP) – długookresowa ocena skuteczności na podstawie badania SAkuraMoon



Źródło: *SAkuraMoon* (*Palace 2023_poster*)

4.5. Ocena skuteczności satralizumabu na podstawie badania RWE

Oceny skuteczności praktycznej satralizumabu dokonano na podstawie danych przedstawionych w badaniu RWE *Nakashima 2024*.

Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w badaniu wynosiła 197 dni (IQR: 57; 351 dni). Część chorych obserwowano przez co najmniej 360 dni.

Wyniki w badaniu przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę SAT, którzy zostali zarejestrowani w rejestrach szpitalnych w Japonii. Dodatkowo dane z rejestru analizowano dla 3 podgrup chorych:

- podgrupa 1 – chorzy, którzy otrzymali 1 dawkę SAT, u których nie stwierdzono rzutu choroby przez ≥ 90 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz u których stosowano dawkę doustnych kortykosteroidów ≤ 15 mg/dobę w momencie rozpoczęcia leczenia SAT;
- podgrupa 2 – chorzy, którzy otrzymywali SAT przez ≥ 360 dni, u których nie stwierdzono rzutu choroby przez ≥ 90 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz u których stosowano dawkę doustnych kortykosteroidów ≤ 15 mg/dobę w momencie rozpoczęcia leczenia SAT;
- podgrupa 3 – chorzy, którzy byli obserwowani przez co najmniej 360 dni przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu oceniano częstość występowania rzutów choroby oraz konieczności stosowania doustnych kortykosteroidów.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

4.5.1. Rzuty choroby

Rzut choroby w badaniu obserwacyjnym *Nakashima 2024* definiowano jako spełnienie 1 z 3 kryteriów: podanie choremu metyloprednizolonu w dawce ≥ 500 mg lub w postaci ekwiwalentu steroidów i.v. przez ≥ 3 kolejne dni, lub przeprowadzenie plazmaferezy u chorego, lub podanie immunoglobulin w celu leczenia zapalenia nerwu wzrokowego przez ≥ 5 kolejnych dni. Definicja ta nie odnosi się do kryteriów zastosowanych w badaniach RCT (opierających się na

wynikach skali EDSS). Co więcej, jest ona bliższa definicji konieczności zastosowania leczenia ratunkowego u chorych. W związku z powyższym interpretację wyników należy traktować z ostrożnością.

W okresie obserwacji wynoszącym około 197 dni, odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby był bardzo niski i wyniósł 4,6%. Rzut wystąpił u 6 kobiet, otrzymujących w momencie rozpoczęcia leczenia SAT, doustne GKS (w przypadku 5 chorych, stosowane były również leki immunosupresyjne, a 1 chorego w wywiadzie stosowany był ekulizumab). Spośród osób z rzutem choroby, u 2 chorych pierwszy rzut wystąpił w pierwszym tygodniu terapii SAT (w dniu 1. i 7.). Dwóch chorych doświadczyło po 2 rzuty choroby w trakcie leczenia satralizumabem. Rzut po zmniejszeniu dawki leków immunosupresyjnych obserwowano u 2 chorych.

W podgrupie chorych obserwowanych przez co najmniej 360 dni, rzut choroby raportowano u 3 (10,0%) chorych (łącznie 5 rzutów, przy czym 1 rzut wystąpił po zakończeniu leczenia SAT).

Dodatkowo zaobserwowano, że u części chorych możliwe było zmniejszenie lub całkowite zaprzestanie stosowania GKS i/lub leków immunosupresyjnych podczas leczenia satralizumabem, co nie skutkowało wystąpieniem rzutu choroby.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 61.
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Liczba rzutów	SAT + LP	
				n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby					
Nakashima 2024	Mediana (IQR) czasu leczenia SAT: 197,0 (57,0; 351,0) dni	Chorzy ogółem	≥ 1	6 (4,6)	131
			2	2 (1,5)	
	360 dni	Podgrupa 3 (chorzy obserwowani min. 360 dni przed i po rozpoczęciu leczenia SAT)	≥ 1	3 (10,0)	30
	Mediana (IQR) czasu leczenia SAT: 197,0 (1; 540) dni	Podgrupa 1 (chorzy otrzymujący GKS ≤ 15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni)	≥ 1	3 (3,8)	78
360 dni	Podgrupa 2 (chorzy otrzymujący GKS ≤ 15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni, leczeni min. 360 dni SAT)	1	1 (4,8)	21*	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Liczba rzutów	SAT + LP	
				n (%)	N
Odsetek chorych bez rzutu choroby, przy zmniejszeniu dawki GKS					
<i>Nakashima 2024</i>	Mediana (IQR) czasu leczenia SAT: 197,0 (1; 540) dni	Podgrupa 1 (chorzy otrzymujący GKS ≤15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni)	0	44 (56,4)	78
	360 dni	Podgrupa 2 (chorzy otrzymujący GKS ≤15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni, leczeni min. 360 dni SAT) – stosujący GKS w momencie rozpoczęcia leczenia SAT	0	18 (94,7)**	19***
Odsetek chorych bez rzutu choroby, przy zmniejszeniu dawki immunosupresantów					
<i>Nakashima 2024</i>	360 dni	Podgrupa 2 (chorzy otrzymujący GKS ≤15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni, leczeni min. 360 dni SAT) – stosujący immunosupresanty w momencie rozpoczęcia leczenia SAT	0	14 (41,2)^	34
Odsetek chorych bez rzutu choroby, przy zmniejszeniu dawki leków przeciwbólowych					
<i>Nakashima 2024</i>	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 232,0 (1; 540) dni	Podgrupa 1 (chorzy otrzymujący GKS ≤15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni) – stosujący leki przeciwbólowe w momencie rozpoczęcia leczenia SAT	0	5 (14,3)	35
Odsetek chorych bez rzutu choroby, bez konieczności stosowania GKS i leków immunosupresyjnych					
<i>Nakashima 2024</i>	360 dni	Podgrupa 2 (chorzy otrzymujący GKS ≤15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni, leczeni min. 360 dni SAT)	0	6 (28,6)^^	21*
Odsetek chorych bez rzutu choroby, bez konieczności stosowania immunosupresantów					
<i>Nakashima 2024</i>	360 dni	Podgrupa 2 (chorzy otrzymujący GKS ≤15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni, leczeni min. 360 dni SAT) – stosujący immunosupresanty w momencie rozpoczęcia leczenia SAT	0	3 (33,3)	9

*4 chorych otrzymywało AZA, 4 chorych otrzymywało takrolimus i 1 chory otrzymywał MMF w momencie rozpoczęcia leczenia SAT

**średnia (SD) redukcji dawki GKS wyniosła od 11,7 (3,6) mg/dobę do 4,6 (3,3) po 360 dniach; w tym 7 chorych kontynuowało leczenie lekami immunosupresyjnymi, a 11 chorych nie otrzymywało immunosupresantów

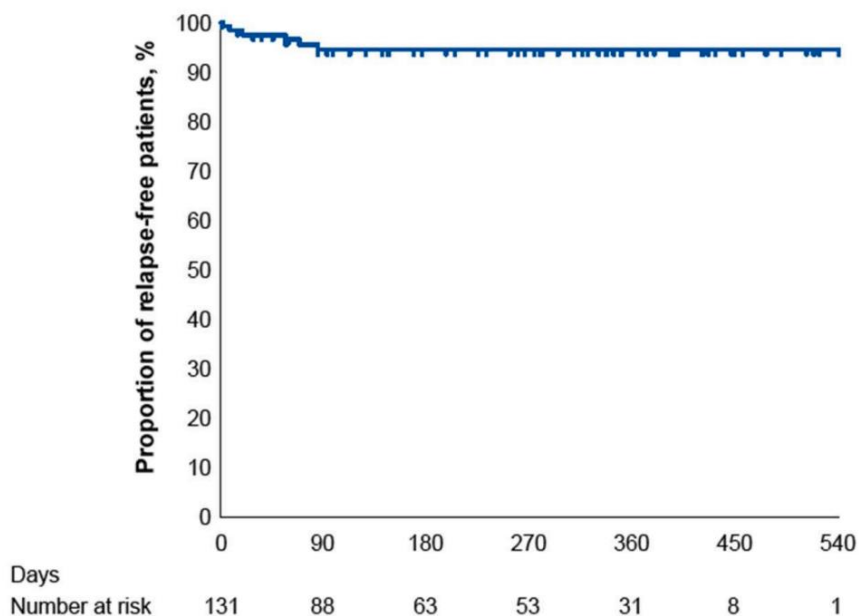
***wykluczono 2 chorych, którzy nie stosowali GKS w momencie rozpoczęcia leczenia SAT

^mediana (min.; max.) czasu wolnego od rzutu choroby wyniosła 239,5 (15; 540) dni

^^w tym 2 chorych nie stosowało GKS w momencie rozpoczęcia leczenia SAT

Na poniższym rysunku przedstawiono czas do wystąpienia rzutu choroby od momentu rozpoczęcia leczenia satralizumabem w badaniu *Nakashima 2024*. Wyniki potwierdzają wysoką skuteczność SAT w leczeniu NMOSD.

Rysunek 19.
Czas do wystąpienia rzutu choroby od momentu rozpoczęcia leczenia satralizumabem w badaniu *Nakashima 2024* (N=131)



Źródło: *Nakashima 2024*

4.5.2. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów u chorych, dla których dostępny był 360-dniowy okres obserwacji, wyniósł 0,17.

Wskaźnik ARR w badaniu *Nakashima 2024* oparty był na definicji rzutu przyjętej w badaniu, tj. na analizie zastosowania leczenia ratunkowego u chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			Wskaźnik (95% CI)	N
Wartość rocznego wskaźnika rzutów				
<i>Nakashima 2024</i>	360 dni (30 pacjentolat)	Podgrupa 3 (chorzy obserwowani min. 360 dni przed i po rozpoczęciu leczenia SAT)	0,17 (0,02; 0,31)	30
	360 dni (27,4 pacjentolat)	Podgrupa 3 (chorzy obserwowani min. 360 dni przed i po rozpoczęciu leczenia SAT) – analiza wyłącznie okresu leczenia SAT*	0,15 (0,00; 0,29)	30

*analiza wyklucza 1 rzut choroby, który wystąpił po przerwaniu leczenia SAT

4.5.3. Stosowanie doustnych kortykosteroidów

W badaniu *Nakashima 2024* odsetek chorych, u których możliwe było przerwanie stosowania kortykosteroidów po 360 dniach terapii satralizumabem zwiększył się z 9,5% do 28,6%. Dane te dostępne były dla podgrupy 2.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Częstość stosowania doustnych kortykosteroidów u chorych

Badanie (publikacja)	Populacja	SAT + LP, n (%)		N
		Na początku badania	360 dni	
Brak konieczności stosowania kortykosteroidów				
<i>Nakashima 2024</i>	Podgrupa 2 (chorzy otrzymujący GKS ≤15 mg/dobę, bez rzutu w czasie ostatnich 90 dni, leczeni min. 360 dni SAT)	2 (9,5)	6 (28,6)	21

4.6. Ocena skuteczności satralizumabu na podstawie wyników badania postmarketingowego

Oceny skuteczności pochodzącej z badania postmarketingowego satralizumabu dokonano na podstawie badania *Yamamura 2024*.

Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w badaniu wynosiła 171 dni (zakres: 1; 540 dni). W publikacji *Yamamura 2024* opublikowane dane cząstkowe dla punktu odcięcia wynoszącego 6 miesięcy.

W badaniu oceniano częstość występowania rzutów choroby oraz stosowanie doustnych kortykosteroidów.

Dane zaprezentowano w poniższym podrozdziale.

4.6.1. Rzuty choroby

Rzut choroby w badaniu obserwacyjnym Yamamura 2024 definiowano na podstawie opinii badacza. Definicja ta nie odnosi się do kryteriów zastosowanych w badaniach RCT (opierających się na wynikach skali EDSS). W związku z tym interpretację wyników należy traktować z ostrożnością.

Częstość występowania rzutu choroby w badaniu wyniosła 5%. W publikacji podano, iż skumulowany wskaźnik wolny od rzutu choroby (95 CI%) wyniósł w badaniu 94,59% (92,25; 96,23) dla 6-miesięcznego okresu obserwacji (N=464).

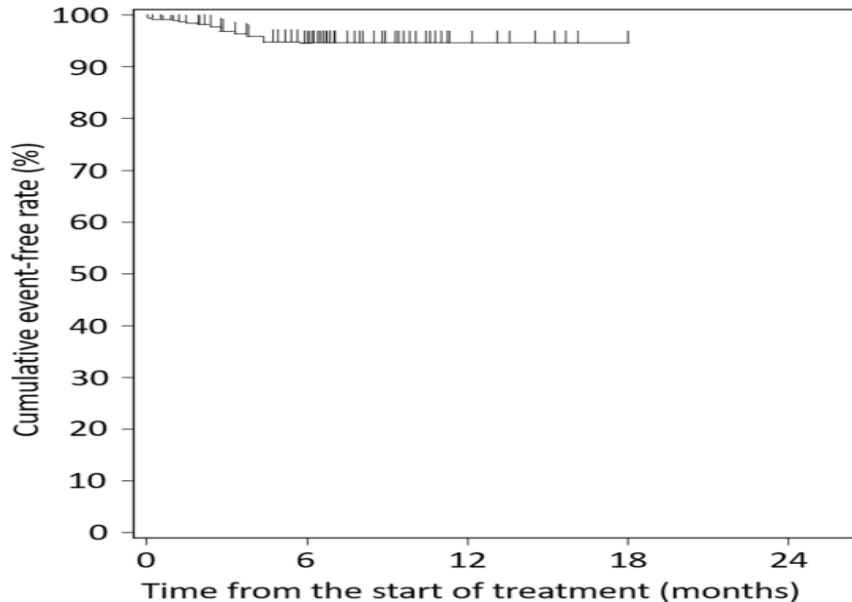
Dane szczegółowe zaprezentowano w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 64.
Skumulowana częstość występowania skumulowanego rzutu choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT + LP	
			n (%)	N
Skumulowany wskaźnik chorych z rzutem choroby				
<i>Yamamura 2024</i>	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Chorzy ogółem	28 (5,0)	560

Rysunek 20.

Czas do wystąpienia rzutu choroby od momentu rozpoczęcia leczenia satralizumabem w badaniu Yamamura 2024 (N=555)



Analiza Kaplana-Meiera

Źródło: Yamamura 2024

4.6.2. Stosowanie doustnych kortykosteroidów

W badaniu Yamamura 2024 przedstawiono zmianę dawkowania i częstości podawania doustnych kortykosteroidów u chorych w czasie leczenia SAT. Możliwość zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów bez wystąpienia rzutu choroby jest korzystne dla chorego, z uwagi na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych powiązanych z długotrwałym stosowaniem tych leków.

Liczba chorych niestosujących doustnych kortykosteroidów zwiększyła się z 13,9% na początku badania do 16,5% na koniec okresu obserwacji. Wraz z czasem trwania leczenia satralizumabem mniejszy odsetek chorych stosował wyższe dawki kortykosteroidów (≥ 15 mg/dobę).

Autorzy publikacji wskazali ponadto, że średnia (SD) dawka kortykosteroidów wynosiła na początku badania 12,28 (10,17) mg/dobę, a po 6 miesiącach leczenia zmniejszyła się do wartości 8,11 (7,30) mg/dobę. Na koniec obserwacji wynosiła 8,30 (7,45) mg/dobę, a w końcowej dacie 9,80 (8,36) mg/dobę.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Częstość stosowania doustnych kortykosteroidów u chorych

Badanie (publikacja)	Dawkowanie GKS [mg/dobę]	Początek badania, n (%)	N*	6 miesięcy, n (%)	N*	Koniec okresu obserwacji	N*	Końcowa data, n (%)	N
Stosowanie doustnych kortykosteroidów									
<i>Yamamura 2024</i>	BRAK	79 (13,9)	570	83 (16,7)	496	94 (16,5)	570	11 (12,9)	85
	>0-<5	25 (4,4)		55 (11,1)		61 (10,7)		7 (8,2)	
	5-<10	102 (17,9)		156 (31,5)		179 (31,4)		26 (30,6)	
	10-<15	136 (23,9)		112 (22,6)		131 (23,0)		21 (24,7)	
	15-<20	110 (19,3)		63 (12,7)		75 (13,2)		13 (15,3)	
	20-<30	85 (14,9)		20 (4,0)		20 (3,5)		5 (5,9)	
	30-<40	20 (3,5)		1 (0,2)		5 (0,9)		5 (5,9)	
	40-<50	6 (1,1)		0 (0,0)		1 (0,2)		1 (1,2)	
	>50	5 (0,9)		1 (0,2)		1 (0,2)		0 (0,0)	

*brak danych kolejno dla 2 z 570 chorych (początek badania), 5 z 496 chorych (6 miesięcy), 3 z 570 chorych (koniec okresu obserwacji)

4.7. Ocena bezpieczeństwa SAT+LP vs PLC+LP na podstawie badania *SAkuraSky*

Bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie badania *SAkuraSky* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Czas ekspozycji na badane leki w podwójnie zaślepionej fazie badania różnił się pomiędzy grupami ze względu na krótszy czas do wystąpienia rzutu i większy odsetek chorych, którzy przerwali udział w badaniu w grupie placebo niż w grupie satralizumabu.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę satralizumabu lub placebo. Ze względu na wskazane różnice w analizie przedstawiono również wyniki bezpieczeństwa przedstawione w pacjentolatach, które zasadniczo powinny stanowić podstawę dla wnioskowania.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

4.7.1. Zgony

W badaniu *SAkuraSky* w czasie trwania fazy podwójnie zaślepionej, jak również w czasie średnio 126 tygodni leczenia satralizumabem nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>SAkuraSky</i> (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	0 (0,0)	41	0 (0,0)	42	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	N/O

Tabela 67.
Częstość występowania zgonów – wyniki przedstawione w pacjentolatach

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolat a]	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem							
<i>SAkuraSky</i> (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zgony	0 (b/d)	41	0 (b/d)	42

4.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u ok. 17% chorych leczonych satralizumabem+LP oraz ok. 21% chorych otrzymujących placebo+LP. Nie określano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami ze względu na znaczącą różnicę w okresach leczenia pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg SOC nie różniła się między grupami chorych stosujących SAT+LP i PLC+LP. Najczęściej ($\geq 5\%$) raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi były zaburzenia w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (4,9% w grupie SAT+LP vs 7,1% w grupie PLC+LP) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (2,4% w grupie SAT+LP vs 7,1% w grupie PLC+LP). W przypadku pozostałych kategorii zaburzeń zdarzenia niepożądane nie występowały częściej niż u 4,8% chorych.

Należy dodatkowo podkreślić, że wyniki zgromadzone w grupie kontrolnej świadczą o wyższej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie placebo. Wniosek ten jest tym bardziej znaczący przy uwzględnieniu faktu, że czas leczenia chorych w grupie otrzymującej SAT+LP był dłuższy. Wyniki przedstawione w pacjentolatach wskazują na wyższą częstość występowania w grupie kontrolnej m.in. ciężkich zdarzeń ogółem i analizowanych w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych: zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) ogółem.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	7 (17,1)	41	9 (21,4)	42	0,75 (0,25; 2,26)	-0,04 (-0,21; 0,13)	N/O
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	2 (4,9)	41	3 (7,1)	42	0,67 (0,11; 4,21)	-0,02 (-0,12; 0,08)	N/O
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	0 (0,0)	41	2 (4,8)	42	0,14 (0,01; 2,20)	-0,05 (-0,12; 0,03)	N/O
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	1 (2,4)	41	3 (7,1)	42	0,33 (0,03; 3,26)	-0,05 (-0,14; 0,04)	N/O
Zaburzenia psychiczne									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia psychiczne ogółem	1 (2,4)	41	0 (0,0)	42	7,57 (0,15; 381,69)	0,02 (-0,04; 0,09)	N/O
Zaburzenia układu nerwowego									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	1 (2,4)	41	0 (0,0)	42	7,57 (0,15; 381,69)	0,02 (-0,04; 0,09)	N/O
Zaburzenia w obrębie oka									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	0 (0,0)	41	1 (2,4)	42	0,14 (0,003; 6,99)	-0,02 (-0,09; 0,04)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	0 (0,0)	41	1 (2,4)	42	0,14 (0,003; 6,99)	-0,02 (-0,09; 0,04)	N/O
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	0 (0,0)	41	1 (2,4)	42	0,14 (0,003; 6,99)	-0,02 (-0,09; 0,04)	N/O
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	1 (2,4)	41	1 (2,4)	42	1,02 (0,06; 16,95)	0,0006 (-0,07; 0,07)	N/O
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	2 (4,9)	41	0 (0,0)	42	7,76 (0,48; 126,27)	0,05 (-0,03; 0,13)	N/O

Tabela 69.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11,5 (5,2; 21,8)	41	20,2 (10,4; 35,2)	42
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ang. <i>serious infection</i>) ogółem	2,6 (0,3; 9,2)	41	5,0 (1,0; 14,7)	42
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
SAkuraSky (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	0,00 (n/o; 4,70)	41	3,36 (0,41; 12,14)	42
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
SAkuraSky (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	1,27 (0,03; 7,10)	41	5,04 (1,04; 14,73)	42
Zaburzenia psychiczne							
SAkuraSky (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaburzenia psychiczne ogółem	1,27 (0,03; 7,10)	41	0 (n/o; 6,20)	42

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	1,27 (0,03; 7,10)	41	0 (n/o; 6,20)	42
Zaburzenia w obrębie oka							
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	0 (n/o; 4,70)	41	1,68 (0,04; 9,36)	42
Zaburzenia żołądka i jelit							
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	0 (n/o; 4,70)	41	1,68 (0,04; 9,36)	42
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	0 (n/o; 4,70)	41	1,68 (0,04; 9,36)	42
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	1,27 (0,03; 7,10)	41	1,68 (0,04; 9,36)	42
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	3,82 (0,79; 11,17)	41	0,00 (n/o; 6,20)	42

4.7.3. Zdarzenia niepożądane

W podwójnie zaślepionej fazie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zgłoszono u ok. 90% chorych w grupie SAT+LP i ok. 95% chorych w grupie PLC+LP. W grupie SAT+LP i PLC+LP odpowiednio ok. 7% i 12% chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawione w pacjentolatach świadczą o braku różnic pomiędzy grupami.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ w obu grupach) były zapalenie nosogardzieli (24,4% w grupie SAT+LP vs 16,7% w grupie PLC+LP), zakażenie górnych dróg oddechowych (24,4% w grupie SAT+LP vs 14,3% w grupie PLC+LP), zakażenie dróg moczowych (17,1% w grupie SAT+LP vs 16,7% w grupie PLC+LP).

Ze względu na znaczącą różnicę w okresie leczenia pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną bardziej zasadne jest wnioskowanie na podstawie danych przedstawionych w pacjentolatach. Wyniki te wskazują na znacząco wyższy wskaźnik częstości występowania potencjalnych

zakażeń oportunistycznych wśród chorych przyjmujących PLC+LP w porównaniu z grupą badaną. Analogiczne wnioski można sformułować w stosunku do częstości występowania takich zaburzeń jak leukopenia, niedokrwistość, zaparcia oraz gorączka.

Autorzy publikacji *Yamamura 2019* wskazali, że ogólnie profil bezpieczeństwa był zbliżony dla porównania wyników uzyskanych wśród młodzieży i dorosłych.

Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Profil bezpieczeństwa ogółem											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Zdarzenia niepożądane ogółem	37 (90,2)	41	40 (95,2)	42	0,46 (0,08; 2,68)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	N/O
			Przerwanie udziału w badaniu ogółem	3 (7,3)		10 (23,8)		0,25 (0,06; 1,00)	-0,16 (-0,32; -0,01)	n/d	N/O
			Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	3 (7,3)		5 (11,9)		0,58 (0,13; 2,62)	-0,05 (-0,17; 0,08)	n/d	N/O
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Zakażenia ogółem	28 (68,3)	41	26 (61,9)	42	1,33 (0,54; 3,28)	0,06 (-0,14; 0,27)	n/d	N/O
SAkuraSky (EMA 2021)			Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)		2 (4,8)		0,14 (0,01; 2,20)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	N/O
SAkuraSky (Yamamura 2019)			Zapalenie nosogardzieli	10 (24,4)		7 (16,7)		1,61 (0,55; 4,75)	0,08 (-0,10; 0,25)	n/d	N/O
			Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (24,4)		6 (14,3)		1,94 (0,63; 5,93)	0,10 (-0,07; 0,27)	n/d	N/O
			Zakażenie dróg moczowych	7 (17,1)		7 (16,7)		1,03 (0,33; 3,25)	0,0041 (-0,16; 0,17)	n/d	N/O
SAkuraSky (EMA 2021)			Potencjalne zakażenia oportunistyczne	4 (9,8)		5 (11,9)		0,80 (0,20; 3,22)	-0,02 (-0,16; 0,11)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Nowotwory ogółem***	3 (7,3)	41	3 (7,1)	42	1,03 (0,19; 5,41)	0,0017 (-0,11; 0,11)	n/d	N/O
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Leukopenia	6 (14,6)	41	4 (9,5)	42	1,63 (0,42; 6,26)	0,05 (-0,09; 0,19)	n/d	N/O
			Niedokrwistość	3 (7,3)		5 (11,9)		0,58 (0,13; 2,62)	-0,05 (-0,17; 0,08)	n/d	N/O
Zaburzenia układu nerwowego											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Ból głowy	10 (24,4)	41	4 (9,5)	42	3,06 (0,88; 10,73)	0,15 (-0,01; 0,31)	n/d	N/O
Zaburzenia układu immunologicznego											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Reakcja anafilaktyczna**	0 (0,0)	41	0 (0,0)	42	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	N/O
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Hipercholesterolemia	4 (9,8)	41	5 (11,9)	42	0,80 (0,20; 3,22)	-0,02 (-0,16; 0,11)	n/d	N/O
Zaburzenia żołądka i jelit											
SAkuraSky (Yamamura 2019)	b/d	Ogółem	Zaparcie	2 (4,9)	41	7 (16,7)	42	0,26 (0,05; 1,32)	-0,12 (-0,25; 0,01)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	b/d	Ogółem	Gorączka	0 (0,0)	41	5 (11,9)	42	0,13 (0,02; 0,76)	-0,12 (-0,22; -0,01)	n/d	N/O
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	b/d	Ogółem	Reakcja związana z iniekcją*	5 (12,2)	41	2 (4,8)	42	2,78 (0,51; 15,21)	0,07 (-0,04; 0,19)	n/d	N/O

*żaden chory nie przerwał stosowania badanego leku z powodu reakcji związanych z iniekcją

**reakcja anafilaktyczna została zdefiniowana jako anafilaksja (z zawężeniem wyszukiwania) wg MedDRA wersja 16.1

***w grupie satralizumabu zgłoszono łagodny nowotwór tarczycy, gruczolak okrężnicy i mięśniak gładkokomórkowy macicy (po 1 chorym), natomiast w grupie placebo zgłoszono rak piersi, rak wątroby i tłuszczak (po 1 chorym).

Tabela 71.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem							
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	AE ogółem	485,2 (437,7; 536,5)	41	514,3 (458,2; 575,2)	42
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
<i>SAkuraSky (Yamamura 2019)</i>	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zakażenia ogółem	132,5 (108,2; 160,5)	41	149,6 (120,1; 184,1)	42
<i>SAkuraSky (EMA 2021)</i>			Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia (ang. <i>severe infection</i>)	0,0 (n/o; 4,70)	41	3,36 (0,41; 12,14)	42
			Zapalenie nosogardzieli	28,0 (17,6; 42,4)	41	21,9 (11,6; 37,4)	42

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
SAkuraSky (Yamamura 2019)			Zakażenie górnych dróg oddechowych	33,1 (21,6; 48,5)	41	18,5 (9,2; 33,1)	42
			Zakażenie dróg moczowych	11,5 (5,2; 21,8)	41	13,4 (5,8; 26,5)	42
SAkuraSky (EMA 2021)			Potencjalne zakażenia oportunistyczne	10,19 (4,40; 20,07)	41	35,29 (21,85; 52,95)	42
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Nowotwory ogółem**	3, 8 (0, 8; 11, 2)	41	5, 0 (1, 0; 14, 7)	42
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Leukopenia	12,7 (6,1; 23,4)	41	21,9 (11,6; 37,4)	42
			Niedokrwistość	3,8 (0,8; 11,2)	41	13,4 (5,8; 26,5)	42
Zaburzenia układu nerwowego							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Ból głowy	28,0 (17,6; 42,4)	41	10,1 (3,7; 22,0)	42
Zaburzenia układu immunologicznego							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Reakcja anafilaktyczna*	0 (b/d)	41	0 (b/d)	42
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Hipercholesterolemia	12,7 (6,1; 23,4)	41	8,4 (2,7; 19,6)	42
Zaburzenia żołądka i jelit							
SAkuraSky (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Zaparcie	2,6 (0,3; 9,2)	41	13,4 (5,8; 26,5)	42

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
<i>SAkuraSky</i> (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Gorączka	0,0 (n/o; 4,7)	41	11,8 (4,7; 24,2)	42
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
<i>SAkuraSky</i> (Yamamura 2019)	SAT+LP: 78,5 PLC+LP: 59,5	Ogółem	Reakcja związana z iniekcją	21,7 (12,6; 34,7)	41	3,4 (0,4; 12,1)	42

4.8. Ocena bezpieczeństwa SAT vs PLC na podstawie badania *SAkuraStar*

Bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie badania *SAkuraStar* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane (o dowolnym i ciężkim stopniu nasilenia).

Faza podwójnie zaślepiona badania zakończyła się zgodnie z planem, 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego chorego. W publikacji nie wskazano okresu obserwacji, podano natomiast informację, że mediana czasu trwania leczenia SAT i PLC wynosiła odpowiednio 92,3 tygodnia (zakres: 0; 202 tygodnie; IQR: 40,3; 120,4) oraz 54,6 tygodnia (zakres: 2; 216 tygodni; IQR: 15,2; 94,9). Po fazie podwójnie zaślepionej chorzy mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania. Ze względu na wskazane różnice w okresach leczenia pomiędzy grupami, w analizie przedstawiono również wyniki bezpieczeństwa przedstawione w pacjentolatach, które zasadniczo powinny stanowić podstawę dla wnioskowania.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

4.8.1. Zgony

W badaniu *SAkuraStar* w czasie trwania fazy podwójnie zaślepionej, jak również w fazie kontynuacji badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 72.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	SAT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>SAkuraStar</i> (<i>Trabouisee</i> 2020)	b/d	Ogółem	0 (0,0)	63	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	N/O

Tabela 73.
Profil bezpieczeństwa ogółem – wyniki przedstawione w pacjentolatach

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT		PLC	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem							
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zgony	0 (n/o; 3,2)	63	0 (n/o; 9,1)	32

4.8.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 19% chorych leczonych satralizumabem oraz 15,6% chorych otrzymujących placebo. Dane przedstawione pacjentolatach potwierdzają porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg SOC nie różniła się między grupami chorych stosujących SAT i PLC. Najczęściej ($\geq 5\%$) raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi były zaburzenia w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (9,5% w grupie SAT vs 9,4% w grupie PLC) oraz zaburzenia układu nerwowego ogółem (żadnego przypadku w grupie SAT vs 6,3% w grupie PLC). W przypadku pozostałych kategorii zaburzeń zdarzenia niepożądane nie występowały częściej niż u 3,2% chorych. Na podstawie danych przedstawionych w pacjentolatach można wnioskować o wyższej częstości występowania w grupie chorych przyjmujących PLC takich ciężkich zdarzeń niepożądanych jak zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem oraz zaburzenia układu nerwowego ogółem.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	b/d	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 (19,0)	63	5 (15,6)	32	1,27 (0,41; 3,98)	0,03 (-0,12; 0,19)	N/O
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>SAkuraStar (Trabousee 2020)</i>	b/d	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	6 (9,5)	63	3 (9,4)	32	1,02 (0,24; 4,36)	0,0015 (-0,12; 0,13)	N/O
Zaburzenia psychiczne									
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Zaburzenia psychiczne ogółem	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	N/O
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	0 (0,0)	63	2 (6,3)	32	0,05 (0,003; 0,95)	-0,06 (-0,16; 0,03)	N/O
Zaburzenia w obrębie oka									
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	1 (1,6)	63	0 (0,0)	32	4,52 (0,07; 285,68)	0,02 (-0,04; 0,07)	N/O
Zaburzenia serca									
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Zaburzenia serca ogółem	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	N/O
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit									
SAkuraStar (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	N/O
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
SAkuraStar (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	N/O
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
SAkuraStar (EMA 2021)	b/d	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	N/O

Tabela 75.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT		PLC	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem							
SAkuraStar (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	17,4 (10,6; 26,8)	63	14,8 (5,4; 32,2)	32
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
SAkuraStar (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ang. <i>serious infection</i>) ogółem	5,2 (1,9; 11,3)	63	9,9 (2,7; 25,2)	32
Zaburzenia psychiczne							
SAkuraStar (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia psychiczne ogółem	2,60 (0,54; 7,51)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	SAT		PLC	
				zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	0,0 (0,0; 3,20)	63	4,93 (0,60; 17,80)	32
Zaburzenia w obrębie oka							
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	0,87 (0,02; 4,84)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Zaburzenia serca							
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia serca ogółem	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Zaburzenia żołądka i jelit							
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32

4.8.3. Zdarzenia niepożądane

W podwójnie zaślepionej fazie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zgłoszono u ok. 92% chorych w grupie SAT i 75% chorych w grupie PLC. Różnica ta jest znacznie mniej widoczna w przypadku ujęcia danych w postaci pacjentolat.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia występowały częściej w grupie SAT (27%) niż w grupie PLC (6,3%). Biorąc jednak pod uwagę różnice w czasie leczenia pomiędzy grupami należy we wnioskowaniu uwzględnić również wyniki przedstawione w przeliczeniu na pacjentolata. Na podstawie tych danych należy wnioskować o zbliżonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Wskaźniki przedstawione dla zdarzeń niepożądanych w ciężkim stopniu nasilenia wskazują natomiast na wyższą częstość ich występowania w grupie badanej.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ w obu grupach) były zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Analiza przeprowadzona na podstawie danych przedstawionych w pacjentolatach wskazuje, że można wnioskować o rzeczywistej znacznie wyższej częstości występowania w grupie chorych przyjmujących placebo w porównaniu z grupą chorych leczonych satralizumabem takich zaburzeń jak zakażenia ogółem, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych oraz potencjalne zakażenia oportunistyczne.

Szczegóły zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 76.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Profil bezpieczeństwa ogółem												
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>	b/d	Ogółem	AE ogółem	Dowolny	58 (92,1)	63	24 (75,0)	32	3,87 (1,15; 13,02)	0,17 (0,01; 0,33)	n/d	N/O
			AE o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	Ciężki	17 (27,0)^		2 (6,3)		5,54 (1,19; 25,75)	0,21 (0,07; 0,35)	n/d	N/O
			Przerwanie badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Dowolny	1 (1,6)		1 (3,1)		0,50 (0,03; 8,26)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	N/O
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>	b/d	Ogółem	Zakażenia ogółem	Dowolny	34 (54,0)	63	14 (43,8)	32	1,51 (0,64; 3,55)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>			Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ciężki	6 (9,5)		1 (3,1)		3,26 (0,38; 28,34)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>			Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	11 (17,5)		8 (25,0)		0,63 (0,23; 1,78)	-0,08 (-0,25; 0,10)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>				Ciężki	1 (1,6)		0 (0,0)		4,52 (0,07; 285,68)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>			Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	10 (15,9)		6 (18,8)		0,82 (0,27; 2,49)	-0,03 (-0,19; 0,13)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>			Zapalenie nosogardzieli		9 (14,3)		1 (3,1)		5,17 (0,62; 42,73)	0,11 (0,01; 0,22)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>			Potencjalne zakażenie oportunistyczne		3 (4,8)		5 (15,6)		0,27 (0,06; 1,21)	-0,11 (-0,24; 0,03)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu immunologicznego												
<i>SAkuraStar (Trabouisee 2020)</i>	b/d	Ogółem	Reakcja anafilaktyczna**	Dowolny	0 (0,0)	63	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	N/O
Zaburzenia psychiczne												
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Ogółem	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ciężki	3 (4,8)	63	0 (0,0)	32	4,67 (0,42; 52,50)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	N/O
Zaburzenia układu nerwowego												
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Ogółem	Ból głowy	Dowolny	10 (15,9)		4 (12,5)		1,32 (0,38; 4,59)	0,03 (-0,11; 0,18)	n/d	N/O
			Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ciężki	0 (0,0)	63	1 (3,1)	32	0,05 (0,0008; 3,25)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	N/O
Zaburzenia w obrębie oka												
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Ogółem	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	Ciężki	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	N/O
Zaburzenia serca												
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Ogółem	Zaburzenia serca ogółem	Ciężki	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	N/O
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Ogółem	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ciężki	2 (3,2)	63	0 (0,0)	32	4,59 (0,24; 87,55)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	N/O
Zaburzenia żołądka i jelit												
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Ogółem	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ciężki	3 (4,8)	63	1 (3,1)	32	1,55 (0,15; 15,53)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)	b/d		Nudności	Dowolny	11 (17,5)		2 (6,3)		3,17 (0,66; 15,29)	0,11 (-0,01; 0,24)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	b/d		Zaparcie	Ciężki	1 (1,6)		1 (3,1)		0,50 (0,03; 8,26)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	N/O
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej												
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	b/d	Ogółem	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Ciężki	1 (1,6)	63	0 (0,0)	32	4,52 (0,07; 285,68)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Wysypka	Dowolny	9 (14,3)		1 (3,1)		5,17 (0,62; 42,73)	0,11 (0,01; 0,22)	n/d	N/O
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	b/d	Ogółem	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ciężki	3 (4,8)	63	0 (0,0)	32	4,67 (0,42; 52,50)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Ból stawów	Dowolny	10 (15,9)		1 (3,1)		5,85 (0,71; 47,90)	0,13 (0,02; 0,24)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Ból kończyny	Dowolny	9 (14,3)		3 (9,4)		1,61 (0,40; 6,42)	0,05 (-0,08; 0,18)	n/d	N/O
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	b/d	Ogółem	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ciężki	5 (7,9)	63	1 (3,1)	32	2,67 (0,30; 23,90)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Zmęczenie	Dowolny	7 (11,1)		2 (6,3)		1,88 (0,37; 9,60)	0,05 (-0,07; 0,16)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)			Ból		1 (1,6)		1 (3,1)		0,50 (0,03; 8,26)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach												
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	b/d	Ogółem	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ciężki	4 (6,3)	63	0 (0,0)	32	4,75 (0,58; 39,06)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (Traboulsee 2020)</i>			Reakcja związana z iniekcją*	Dowolny	8 (12,7)		5 (15,6)		0,79 (0,23; 2,63)	-0,03 (-0,18; 0,12)	n/d	N/O
<i>SAkuraStar (Traboulsee 2020)</i>			Reakcja ogólnoustrojowa związana z iniekcją	Dowolny	4 (6,3)		1 (3,1)		2,10 (0,23; 19,62)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	N/O

*większość reakcji związanych z iniekcją ustępowała bez przerwy w przyjmowaniu badanego leku

**reakcja anafilaktyczna została zdefiniowana jako anafilaksja (z zawężeniem wyszukiwania) wg MedDRA

^żadne ze zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia nie doprowadziło do przerwania leczenia badanym lekiem, z wyjątkiem jednego zapalenia płuc o ciężkim stopniu nasilenia w grupie satralizumabu

Tabela 77.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC	
					zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem								
<i>SAkuraStar (Traboulsee 2020)</i>	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	AE ogółem	Dowolny	473,9 (435,0; 515,4)	63	495,2 (429,1; 568,6)	32
				Ciężki	32,1 (22,6; 44,3)	63	9,9 (2,7; 25,2)	32
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ciężki	6,08 (2,44; 12,52)	63	2,46 (0,06; 13,73)	32
<i>SAkuraStar (Traboulsee 2020)</i>			Zakażenia ogółem	Dowolny	99,8 (82,4; 119,8)	63	162,6 (125,8; 206,9)	32

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC	
					zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
SAkuraStar (EMA 2021)				Ciężki	6,08 (2,44; 12,52)	63	2,46 (0,06; 13,73)	32
SAkuraStar (Trabousee 2020)			Zapalenie nosogardzieli	Dowolny	9,55 (4,77; 17,08)	63	2,46 (0,06; 13,73)	32
			Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	17,36 (10,60; 26,81)	63	36,95 (20,68; 60,95)	32
			Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	30,38 (21,16; 42,25)	63	59,13 (37,88; 87,97)	32
SAkuraStar (EMA 2021)			Potencjalne zakażenia oportunistyczne	Dowolny	2,60 (0,54; 7,61)	63	17,25 (6,93; 35,53)	32
Zaburzenia układu immunologicznego								
SAkuraStar (Trabousee 2020)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Reakcja anafilaktyczna*	Dowolny	0 (n/o; 3,2)	63	0 (n/o; 9,1)	32
Zaburzenia psychiczne								
SAkuraStar (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ciężki	4,34 (1,41; 10,13)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Zaburzenia układu nerwowego								
SAkuraStar (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ciężki	0,0 (n/o; 3,20)	63	2,46 (0,06; 13,73)	32
			Ból głowy	Dowolny	11,28 (6,01; 19,29)	63	12,32 (4,00; 28,75)	32
Zaburzenia w obrębie oka								
SAkuraStar (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	Ciężki	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Zaburzenia serca								
SAkuraStar (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia serca ogółem	Ciężki	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC	
					zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ciężki	1,74 (0,21; 6,27)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
Zaburzenia żołądka i jelit								
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ciężki	3,47 (0,95; 8,89)	63	2,46 (0,06; 13,73)	32
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Nudności	Dowolny	12,15 (6,64; 20,39)	63	14,78 (5,42; 32,17)	32
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Ciężki	0,87 (b/d)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Wysypka	Dowolny	12,15 (6,64; 20,39)	63	4,93 (0,60; 17,80)	32
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ciężki	3,47 (0,95; 8,89)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Ból kończyn	Dowolny	10,42 (5,38; 18,19)	63	7,39 (1,52; 21,60)	32
			Ból stawów	Dowolny	8,68 (4,16; 15,96)	63	2,46 (0,06; 13,73)	32
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
<i>SAkuraStar</i> (EMA 2021)	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ciężki	4,34 (1,41; 10,13)	63	2,46 (0,06; 13,73)	32
<i>SAkuraStar</i> (Traboulee 2020)			Zmęczenie	Dowolny	7,81 (3,57; 14,83)	63	7,39 (1,52; 21,60)	32

Badanie (publikacja)	OBS [pacjentolata]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	SAT		PLC	
					zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
<i>SAkuraStar (EMA 2021)</i>	SAT: 115,21 PLC: 40,59	Ogółem	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ciężki	4,34 (1,41; 10,13)	63	0,0 (n/o; 9,09)	32
<i>SAkuraStar (Traboulee 2020)</i>			Reakcja związana z iniekcją	Dowolny	13,89 (7,94; 22,55)	63	17,25 (6,93; 35,53)	32

*reakcja anafilaktyczna została zdefiniowana jako anafilaksja (z zawężeniem wyszukiwania) wg MedDRA

4.9. Długookresowa ocena bezpieczeństwa satralizumabu na podstawie fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*

Oceny bezpieczeństwa satralizumabu w długim okresie obserwacji dokonano na podstawie danych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej *Yamamura 2022*.

Profil bezpieczeństwa satralizumabu przedstawiono w podziale na okres podwójnie zaślepiiony oraz otwartą kontynuację badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky*.

Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w okresach otwartej kontynuacji leczenia w badaniu *SAkuraSky* wyniosła 4,4 roku (zakres: 0,1; 7,0 lat) a w badaniu *SAkuraStar* 4,0 lata (zakres: 0,1; 6,1) lat.

Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w badaniu *SAkuraStar* wyniosła 2,1 roku (zakres: 0,0; 4,3 lat) w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania oraz 4,4 roku (zakres: 0,1; 7,0 lat) w ramach otwartej kontynuacji leczenia. Z kolei w badaniu *SAkuraSky* czas trwania ekspozycji na SAT wynosił odpowiednio 1,8 roku (zakres: 0,0; 3,9 lat) i 4,0 lata (zakres: 0,1; 6,1 lat), odpowiednio w fazie podwójnie zaślepionej i otwartej badania. Mediana ekspozycji chorych na placebo²⁶ wynosiła 0,6 roku (zakres 0,0; 3,5 lat) w badaniu *SAkuraSky* oraz 1,1 roku (zakres: 0,0; 4,1 lat) w badaniu *SAkuraStar*.

W wynikach dotyczących długookresowej oceny bezpieczeństwa satralizumabu uwzględniono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę SAT w okresie podwójnie zaślepiionym i/lub w ramach otwartej kontynuacji badań. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Yamamura 2022*, 75 chorych z badania *SAkuraSky* i 91 chorych z badania *SAkuraStar* spełniło to kryterium i zostało włączonych do populacji analizy bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono dane zgromadzone do 22 lutego 2021 roku.

²⁶ w przypadku badania *SAkuraSky* grupę kontrolną definiowano jako PLC+lечение podtrzymujące

4.9.1. Ocena bezpieczeństwa SAT+LP

4.9.1.1. Zgony

W badaniu *SAkuraSky* podczas podwójnie zaślepionej fazy badania oraz przez okres OLE nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania *SAkuraSky* (SAT+LP)

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT+LP (N=41; 78,5 pacjentolat)		PLC+LP (N=42; 59,5 pacjentolat)		SAT+LP (N=75; 316,7 pacjentolat)		SAT+LP, chorzy AQP4-IgG+ (N=49; 203,9 pacjentolat)	
	n (%)	n (%)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 1,2)	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 1,2)	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 1,8)

Źródło: *SAkuraSky* (Yamamura 2022)

4.9.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki zgromadzone dla SAT stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym wskazują, że częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem w okresie podwójnie zaślepionym są porównywalne z wynikami odnotowanymi w ramach otwartej kontynuacji leczenia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) występowały u pojedynczych chorych.

Zestawienie danych dotyczących częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania *SAkuraSky* (SAT+LP)

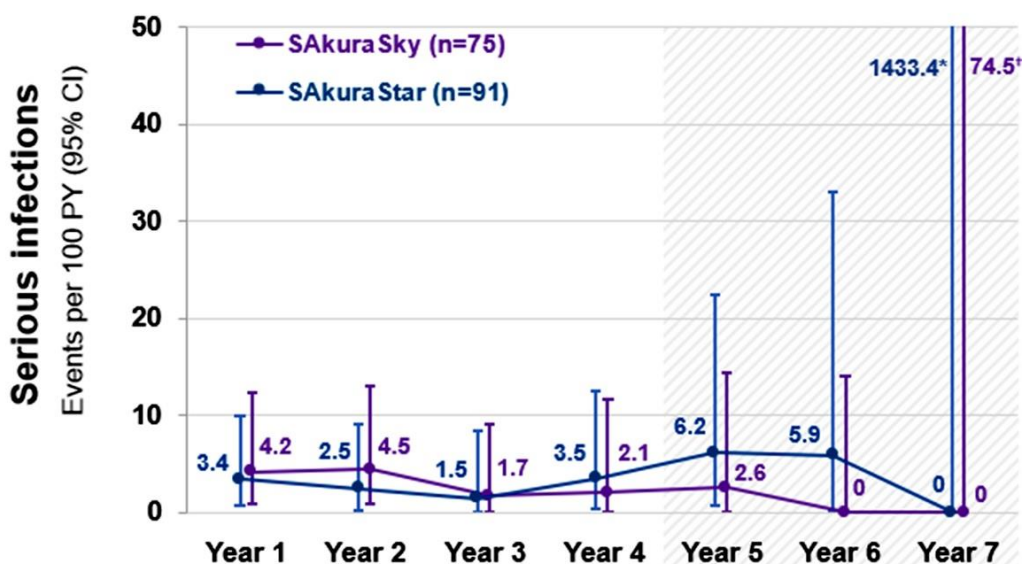
	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT+LP (N=41; 78,5 pacjentolat)		PLC+LP (N=42; 59,5 pacjentolat)		SAT+LP (N=75; 316,7 pacjentolat)		SAT+LP, chorzy AQP4-IgG+ (N=49; 203,9 pacjentolat)	
	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	7 (17,1)	11,5 (5,2; 21,8)	9 (21,4)	20,2 (10,4; 35,2)	21 (28,0)	10,4 (7,2; 14,6)	19 (38,8)	14,2 (9,5; 20,4)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Ciężkie zakażenia ogółem	2 (4,9)	2,6 (0,3; 9,2)	3 (7,1)	5,0 (1,0; 14,7)	8 (10,7)	2,8 (1,3; 5,4)	6 (12,2)	2,9 (1,1; 6,4)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (2,4)	1,3 (0,0; 7,1)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	2 (2,7)	0,6 (0,1; 2,3)	b/d	b/d
Zakażenie dróg moczowych	1 (2,4)	1,3 (0,0; 7,1)	1 (2,4)	1,7 (0,0; 9,4)	2 (2,7)	0,6 (0,1; 2,3)	b/d	b/d
Zakażenie żołądkowo-jelitowe	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1 (2,4)	1,7 (0,0; 9,4)	1 (1,3)	0,3 (0,0; 1,8)	b/d	b/d
Sepsa	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1 (2,4)	1,7 (0,0; 9,4)	1 (1,3)	0,3 (0,0; 1,8)	b/d	b/d
Zakażenie skóry	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1 (1,3)	0,3 (0,0; 1,8)	b/d	b/d
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1 (1,3)	0,3 (0,0; 1,8)	b/d	b/d

Źródło: *SAkuraSky* (Yamamura 2022)

Ponadto, przedstawiono analizę częstości występowania ciężkich zakażeń, które występowały w czasie trwania otwartej kontynuacji badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. Wyniki odnotowane w kolejnych latach przedstawiono na poniższym wykresie. Na jego podstawie należy wnioskować, że nie obserwowano wzrostu częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie do 7 lat obserwacji.

Dane zgromadzone od 4. roku obserwacji powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę PY ekspozycji. Należy jednak zauważyć, że częstość występowania ciężkich zakażeń w latach 5–7 była podobna do częstości obserwowanej w latach 1–4.

Rysunek 21.
Częstość występowania ciężkich zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]



SAkuraSky

PY	71.3	66.9	60.4	48.1	38.8	26.3	5.0
Patients exposed	75	68	66	52	46	35	16

SAkuraStar

PY	87.7	79.5	66.4	57.5	32.1	16.9	0.3
Patients exposed	91	83	76	61	50	24	3

*górna wartość przedziału CI dla częstości występowania ciężkich zakażeń w *SAkuraStar* w 7. roku obserwacji

†górna wartość przedziału CI dla częstości występowania ciężkich zakażeń w *SAkuraSky* w 7. roku obserwacji

Źródło: Yamamura 2022

4.9.1.3. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń w otwartej, przedłużonej fazie badania *SAkuraSky* była zbliżona do częstości występowania tych zdarzeń w fazie podwójnie zaślepionej.

Stopień nasilenia większości zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii SAT+LP był łagodny lub umiarkowany.

Należy podkreślić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia skorygowanych o ekspozycję, również były niskie.

Warto zauważyć, że w czasie przyjmowania SAT+LP podczas fazy OLE częstość występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem była niższa niż było to obserwowane podczas fazy podwójnie zaślepionej. Żadna z tych reakcji nie miała ciężkiego stopnia nasilenia oraz żadna nie prowadziło do przerwania (czasowego lub trwałego) leczenia.

Do najczęściej raportowanych zakażeń zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Należy podkreślić, że zgodnie z podejściem autorów badania, częstość występowania zakażeń wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) analizowano według koszyka zdarzeń (ang. *rate of infections by basket*).

Dane zgromadzone dla populacji chorych z NMOSD i z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 wskazują, że profil bezpieczeństwa satralizumabu był zgodny z profilem bezpieczeństwa dla chorych ogółem, tj. obejmujących zarówno chorych AQP4-IgG-seropozytywnych, jak i AQP4-IgG-seronegatywnych.

Ponadto podano informację, zgodnie z którą w czasie całego okresu nie odnotowano reakcji anafilaktycznych związanych z przyjmowanym leczeniem. Nie stwierdzono także przypadków pojawienia się postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii ani zakażeń oportunistycznych u chorych leczonych satralizumabem.

Zestawienie danych zaprezentowano poniżej.

Tabela 80.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania **SAkuraSky (SAT+LP)**

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT+LP (N=41; 78,5 pacjentolat)		PLC+LP (N=42; 59,5 pacjentolat)		SAT+LP (N=75; 316,7 pacjentolat)		SAT+LP, chorzy AQP4-IgG+ (N=49; 203,9 pacjentolat)	
	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	37 (90,2)	485,2 (437,7; 536,5)	40 (95,2)	514,3 (458,2; 575,2)	71 (94,7)	365,6 (344,9; 387,3)	48 (98,0)	400,7 (373,7; 429,1)
Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	5 (12,2)	6,4 (2,1; 14,9)	5 (11,9)	11,8 (4,7; 24,2)	15 (20,0)	7,3 4,6; 10,9)	11 (22,4)	7,4 (4,1; 12,1)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (7,3)	5,1 (1,4; 13,0)	4 (9,5)	6,72 (1,8; 17,2)	7 (9,3)^	2,5 (1,1; 5,0)^^	4 (8,2)	2,5 (0,8; 5,7)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Zakażenia ogółem	28 (68,3)	132,5 (108,2; 160,5)	26 (61,9)	149,6 (120,1; 184,1)	60 (80,0)	125,0 (113,0; 138,0)	42 (85,7)	134,9 (119,4; 151,8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych^^^	20 (48,8)	84,1 (65,0; 106,9)	16 (38,1) #	72,3 (52,3; 97,3)	45 (60,0) ##	64,1 (55,6; 73,5)	b/d	b/d
Zakażenie dróg moczowych^^^	10 (24,4)	16,6 (8,8; 28,3)	10 (23,8)	23,5 (12,9; 39,5)	24 (32,0)	18,3 (13,9; 23,7)	b/d	b/d
Zakażenie skóry^^^	3 (7,3)	3,8 (0,8; 11,2)	6 (14,3)	11,8 (4,7; 24,2)	13 (17,3)	6,0 (3,6; 9,4)	b/d	b/d

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT+LP (N=41; 78,5 pacjentolat)		PLC+LP (N=42; 59,5 pacjentolat)		SAT+LP (N=75; 316,7 pacjentolat)		SAT+LP, chorzy AQP4-IgG+ (N=49; 203,9 pacjentolat)	
	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych ^{^^^}	3 (7,3)	7,6 (2,8; 16,6)	2 (4,8)	3,4 (0,4; 12,1)	8 (10,7)	4,1 (2,2; 7,0)	b/d	b/d
Zakażenie żołądkowo-jelitowe ^{^^^}	2 (4,9)	3,8 (0,8; 11,2)	2 (4,8)	3,4 (0,4; 12,1)	7 (9,3)	4,4 (2,4; 7,4)	b/d	b/d
Sepsa ^{^^^}	0 (0,0)	0,0 (0,0; 4,7)	1 (2,4)*	1,7 (0,0; 9,4)	1 (1,3)**	0,6 (0,1; 2,3)	b/d	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Reakcje związane ze wstrzyknięciem	5 (12,2)	21,7 (12,6; 34,7)	2 (4,8)	3,4 (0,4; 12,1)	10 (13,3)	8,5 (5,6; 12,4)	5 (10,2)	8,8 (5,2; 14,0)

[^]w załączniku do publikacji *Yamamura 2022* podano wartość 5 (6,7) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^}w załączniku do publikacji *Yamamura 2022* podano wartość 1,9 (0,7; 4,1) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^^}zgodnie ze sposobem prezentacji danych w publikacji *Yamamura 2022*, częstość występowania podanych zdarzeń niepożądanych analizowano według koszyka zdarzeń (ang. *by basket*)

*u jednego chorego stosującego PLC wystąpiła ciężka sepsa o ciężkim stopniu nasilenia z powodu zakażenia bakterią *Escherichia coli* w podwójnie zaślepionej fazie badania. Chory otrzymał jednocześnie terapię azatiopryną

#autorzy badania umieścili informację, zgodnie z którą częstość występowania zapalenia nosogardzieli i zakażenia górnych dróg oddechowych wynosiła odpowiednio 21,9 zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI: 11,6; 37,4) i 18,5 zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI: 9,2; 33,1), odnotowane odpowiednio u 17% (n = 7) i 14% (n = 6) chorych. Należy wnioskować, że zdarzenia te zawierają się w koszyku „zakażenie górnych dróg oddechowych” zaprezentowanym w tabeli, w skład którego wchodziła poza tym dodatkowa kategoria zdarzeń. Autorzy badania nie zaprezentowali szczegółowych danych na ten temat, ale nie można traktować tego jako rozbieżności w związku z tym, że wyniki z podwójnie zaślepionej fazy badania *SAkuraSky* zostały szczegółowo przedstawione w niniejszym raporcie

autorzy badania umieścili informację, zgodnie z którą najczęstszymi AE były zapalenie nosogardzieli (27,2 zdarzeń/100 pacjentolat [95% CI: 21,7; 33,5]) i zakażenie górnych dróg oddechowych (22,4 zdarzeń/100 pacjentolat [95% CI: 17,5; 28,3]), odnotowane odpowiednio u 35% (n = 26) i 25% (n = 19) chorych. W związku ze spójną liczbą chorych, u których wystąpiły te zdarzenia, należy wnioskować, że zawierają się one w koszyku „zakażenie górnych dróg oddechowych” zaprezentowanym w tabeli

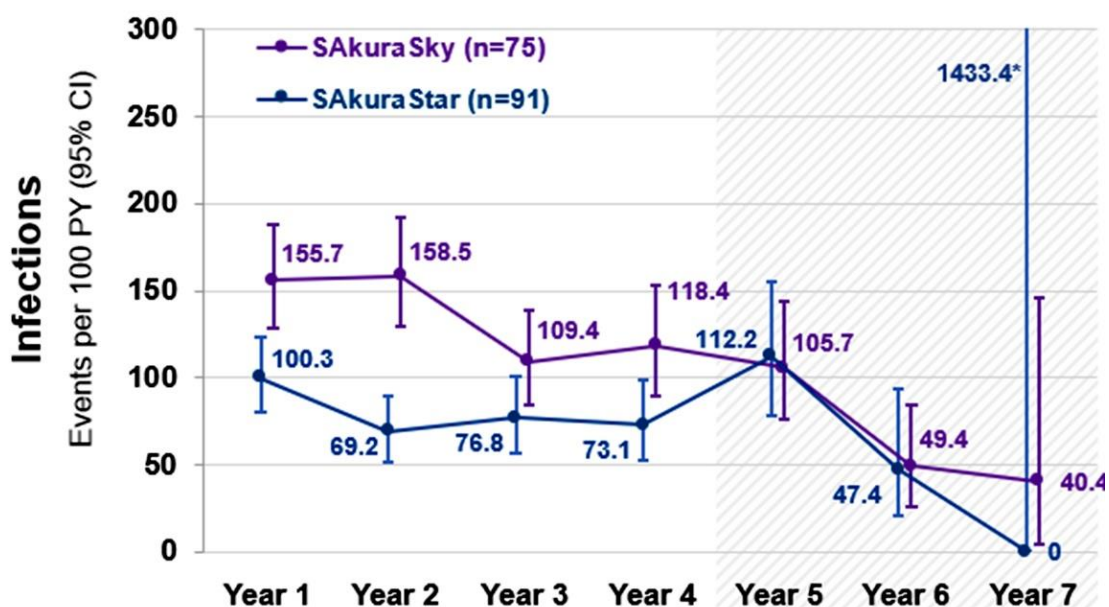
**u jednego chorego raportowano dwa zakażenia sepsą: umiarkowana sepsa o nieciężkim stopniu nasilenia i urosepsa (posocznica moczowa) o ciężkim stopniu nasilenia, obydwie przypadki spowodowane zakażeniem bakterią *Escherichia coli*. Zdarzenia te ustąpiły po zastosowanym leczeniu i nie wymagały zmiany dawki satralizumabu. Chory otrzymywał jednocześnie terapię azatiopryną

Źródło: *SAkuraSky (Yamamura 2022)*

W publikacji Yamamura 2022 dokonano także analizy częstości występowania zakażeń, które odnotowano w czasie trwania otwartej kontynuacji badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* do 7 lat obserwacji. Wyniki odnotowane w kolejnych latach przedstawiono na poniższym rysunku. Na jego podstawie należy wnioskować, iż zasadniczo częstość występowania zakażeń ogółem ulega redukcji wraz z czasem trwania leczenia.

Dane zgromadzone od 4 roku obserwacji powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę PY ekspozycji. Większość zakażeń zgłoszonych w latach 5–7 badań nie była ciężka (96%) i miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (98%).

Rysunek 22.
Częstość występowania zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]



SAkuraSky

PY	71.3	66.9	60.4	48.1	38.8	26.3	5.0
Patients exposed	75	68	66	52	46	35	16

SAkuraStar

PY	87.7	79.5	66.4	57.5	32.1	16.9	0.3
Patients exposed	91	83	76	61	50	24	3

*górną wartość przedziału CI dla częstości występowania zakażeń w *SAkuraStar* w 7. roku obserwacji
Źródło: Yamamura 2022

4.9.2. Ocena bezpieczeństwa SAT w monoterapii

4.9.2.1. Zgony

W badaniu *SAkuraStar* podczas podwójnie zaślepionej fazy badania oraz przez okres OLE nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Dane szczegółowe zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 81.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania *SAkuraStar* (SAT w monoterapii)

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT (N=63; 115,2 pacjentolat)		PLC (N=32; 40,6 pacjentolat)		SAT (N=91; 340,4 pacjentolat)		SAT, chorzy AQP4-IgG+ (N=62; 236,2 pacjentolat)	
	n (%)	n (%)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 3,2)	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 9,1)	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 1,1)	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 1,6)

Źródło: *SAkuraStar* (Yamamura 2022)

4.9.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki zgromadzone dla SAT podawanego w monoterapii wskazują, że częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem w okresie podwójnie zaślepionym i odnotowane w ramach otwartej kontynuacji leczenia są porównywalne.

Częstość ich występowania w fazie OLE należy określić jako niską. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) występowały u pojedynczych chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 82.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania *SAkuraStar* (SAT w monoterapii)

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT (N=63; 115,2 pacjentolat)		PLC (N=32; 40,6 pacjentolat)		SAT (N=91; 340,4 pacjentolat)		SAT, chorzy AQP4-IgG+ (N=62; 236,2 pacjentolat)	
	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 (19,0)	17,4 (10,6; 26,8)	5 (15,6)	14,8 (5,4; 32,2)	20 (22,0)	10,9 (7,7; 15,0)	13 (21,0)	10,6 (6,9; 15,6)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Ciężkie zakażenia ogółem	6 (9,5)	5,2 (1,9; 11,3)	3 (9,4)	9,9 (2,7; 25,2)	8 (8,8)	3,2 (1,6; 5,8)	5 (8,1)	2,1 (0,7; 4,9)
Zakażenie dróg moczowych	2 (3,2)	1,7 (0,2; 6,3)	2 (6,3)	7,4 (1,5; 21,6)	4 (4,4)	1,2 (0,3; 3,0)	b/d	b/d
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (3,2)	1,7 (0,2; 6,3)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	3 (3,3)	0,9 (0,2; 2,6)	b/d	b/d
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (3,2)	1,7 (0,2; 6,3)	1 (3,1)	2,5 (0,1; 13,7)	2 (2,2)	0,6 (0,1; 2,1)	b/d	b/d
Sepsa	2 (3,2)	1,7 (0,2; 6,3)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	2 (2,2)	0,6 (0,1; 2,1)	b/d	b/d
Zakażenie skóry	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 1,1)	b/d	b/d
Zakażenie żołądkowo-jelitowe	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 1,1)	b/d	b/d

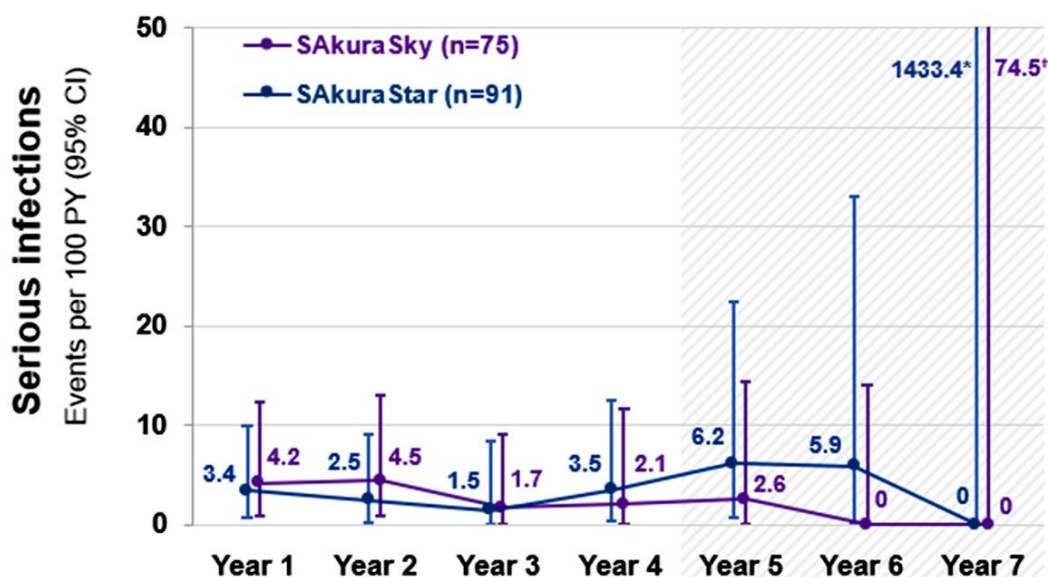
Źródło: *SAkuraStar* (Yamamura 2022)

Ponadto, przedstawiono analizę częstości występowania ciężkich zakażeń, które występowały w czasie trwania otwartej kontynuacji badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. Wyniki odnotowane w kolejnych latach przedstawiono na poniższym wykresie. Na jego podstawie należy wnioskować, że nie obserwowano wzrostu częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie do 7 lat obserwacji.

Dane zgromadzone od 4 roku obserwacji powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę PY ekspozycji. Należy jednak zauważyć, że częstość występowania ciężkich zakażeń w latach 5–7 była podobna do częstości obserwowanej w latach 1–4.

Rysunek 23.

Częstość występowania ciężkich zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]



SAkuraSky

PY	71.3	66.9	60.4	48.1	38.8	26.3	5.0
Patients exposed	75	68	66	52	46	35	16

SAkuraStar

PY	87.7	79.5	66.4	57.5	32.1	16.9	0.3
Patients exposed	91	83	76	61	50	24	3

*górną wartość przedziału CI dla częstości występowania ciężkich zakażeń w *SAkuraStar* w 7. roku obserwacji

†górną wartość przedziału CI dla częstości występowania ciężkich zakażeń w *SAkuraSky* w 7. roku obserwacji

Źródło: Yamamura 2022

4.9.2.3. Zdarzenia niepożądane

Stopień nasilenia większości zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia SAT w monoterapii był łagodny lub umiarkowany.

Należy podkreślić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia skorygowanych o ekspozycję, również były niskie.

W czasie przyjmowania satralizumabu podczas fazy OLE częstość występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem była zbliżona do wartości obserwowanych podczas fazy podwójnie zaślepionej. Żadne z tych reakcji nie miało ciężkiego stopnia nasilenia oraz żadne nie prowadziło do przerwania (czasowego lub trwałego) leczenia.

Do najczęściej raportowanych zakażeń zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Należy podkreślić, że zgodnie z podejściem autorów badania, częstość występowania zakażeń wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) analizowano według koszyka zdarzeń (ang. *rate of infections by basket*).

Dane zgromadzone dla populacji chorych z NMOSD i z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 wskazują, że profil bezpieczeństwa satralizumabu był zgodny z profilem bezpieczeństwa dla chorych ogółem, tj. obejmujących zarówno chorych AQP4-IgG-seropozytywnych, jak i AQP4-IgG-seronegatywnych.

Ponadto, podano informację, zgodnie z którą w czasie całego okresu nie odnotowano reakcji anafilaktycznych związanych z przyjmowanym leczeniem. Nie stwierdzono także przypadków pojawienia się postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii ani zakażeń oportunistycznych u chorych leczonych satralizumabem.

Zestawienie danych zaprezentowano poniżej.

Tabela 83.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania SAKuraStar (SAT w monoterapii)

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT (N=63; 115,2 pacjentolat)		PLC (N=32; 40,6 pacjentolat)		SAT (N=91; 340,4 pacjentolat)		SAT, chorzy AQP4-IgG+ (N=62; 236,2 pacjentolat)	
	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	58 (92,1)	473,9 (435,0; 515,4)	24 (75,0)	495,2 (429,1; 568,6)	90 (98,9)	351,7 (332,0; 372,2)	62 (100,0)	324,8 (302,2; 348,6)
Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	17 (27,0)	32,1 (22,6; 44,3)	2 (6,3)	9,9 (2,7; 25,2)	24 (26,4)	16,5 (12,4; 21,4)	16 (25,8)	14,4 (10,0; 20,1)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,6)	0,9 (0,0; 4,8)	1 (3,1)	2,5 (0,1; 13,7)	2 (2,2)^	0,6 (0,1; 2,1)^^	0 (0,0)	0,0 (niemożliwe do obliczenia; 1,6)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Zakażenia ogółem	34 (54,0)	99,8 (82,4; 119,8)	14 (43,8)	162,6 (125,8; 206,9)	60 (65,9)	82,3 (72,9; 92,5)	38 (61,3)	74,1 (63,5; 85,9)
Zakażenie górnych dróg oddechowych^^^	22 (34,9)	35,6 (25,5; 48,3)	9 (28,1)#	49,3 (30,1; 76,1)	46 (50,5)##	37,9 (31,6; 45,0)	b/d	b/d
Zakażenie dróg moczowych^^^	12 (19,0)	33,9 (24,1; 46,3)	8 (25,0)\$	61,6 (39,9; 90,9)	24 (26,4)\$\$	21,7 (17,1; 27,3)	b/d	b/d
Zakażenie skóry^^^	6 (9,5)	6,9 (3,0; 13,7)	2 (6,3)	4,9 (0,6; 17,8)	8 (8,8)	5,6 (3,4; 8,7)	b/d	b/d
Zakażenie żołądkowo-jelitowe^^^	5 (7,9)	4,3 (1,4; 10,1)	2 (6,3)	7,4 (1,5; 21,6)	7 (7,7)	2,6 (1,2; 5,0)	b/d	b/d
Zakażenie dolnych dróg oddechowych^^^	5 (7,9)	4,3 (1,4; 10,1)	2 (6,3)	4,9 (0,6; 17,8)	9 (9,9)	3,2 (1,6; 5,8)	b/d	b/d

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				OTWARTA KONTYNUACJA BADANIA			
	SAT (N=63; 115,2 pacjentolat)		PLC (N=32; 40,6 pacjentolat)		SAT (N=91; 340,4 pacjentolat)		SAT, chorzy AQP4-IgG+ (N=62; 236,2 pacjentolat)	
	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	n (%)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Sepsa ^{^^^}	2 (3,2)	1,7 (0,2; 6,3)	0 (0,0)	0,0 (0,0; 9,1)	2 (2,2)*	0,6 (0,1; 2,1)	b/d	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Reakcje związane ze wstrzyknięciem	9 (14,3)	13,9 (7,9; 22,6)	5 (15,6)	17,3 (6,9; 35,5)	12 (13,2)	7,9 (5,2; 11,5)	6 (9,7)	5,5 (2,9; 9,4)

[^]w załączniku do publikacji *Yamamura 2022* podano wartość 1 (1,1) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^}w załączniku do publikacji *Yamamura 2022* podano wartość 0,3 (0,0; 1,6) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{***}zgodnie ze sposobem prezentacji danych w publikacji *Yamamura 2022*, częstość występowania podanych zdarzeń niepożądanych analizowano według koszyka zdarzeń (ang. *by basket*)

#autorzy badania umieścili informację, zgodnie z którą częstość występowania zakażenia górnych dróg wynosiła 37,0 zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI: 20,7; 61,0), odnotowana u 19% (n=6) chorych. Należy wnioskować, że zdarzenia te zawierają się w koszyku „zakażenie górnych dróg oddechowych” zaprezentowanym w tabeli, w skład którego wchodziły poza tym dodatkowe kategorie zdarzeń. Autorzy badania nie zaprezentowali szczegółowych danych na ten temat

autorzy badania umieścili informację, zgodnie z którą częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych wynosiła 20,9 zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI: 16,3; 26,3), odnotowane u 26% (n=24) chorych. Należy wnioskować, że zdarzenia te zawierają się w koszyku „zakażenie górnych dróg oddechowych” zaprezentowanym w tabeli, w skład którego wchodziły poza tym dodatkowe kategorie zdarzeń. Autorzy badania nie zaprezentowali szczegółowych danych na ten temat

#autorzy badania umieścili informację, zgodnie z którą częstość występowania zakażenia dróg moczowych wynosiła 59,1 zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI: 37,9; 88,0), odnotowana u 25% (n=8) chorych. Należy wnioskować, że zdarzenia te zawierają się w koszyku „zakażenie dróg moczowych” zaprezentowanym w tabeli, w skład którego wchodziły poza tym dodatkowe kategorie zdarzeń. Autorzy badania nie zaprezentowali szczegółowych danych na ten temat

autorzy badania umieścili informację, zgodnie z którą częstość występowania zakażenia dróg moczowych wynosiła 19,1 zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI: 14,7; 24,3), odnotowana 22% (n=20) chorych. Należy wnioskować, że zdarzenia te zawierają się w koszyku „zakażenie dróg moczowych” zaprezentowanym w tabeli, w skład którego wchodziły poza tym dodatkowe kategorie zdarzeń. Autorzy badania nie zaprezentowali szczegółowych danych na ten temat

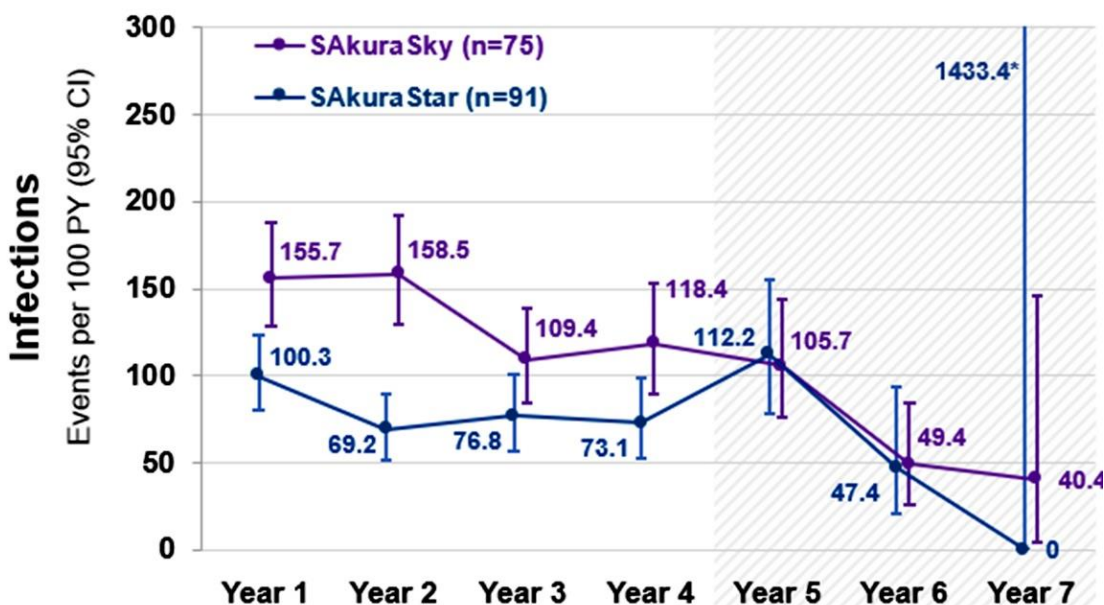
*sepsę raportowano u 2 chorych w fazie OLE. U pierwszego chorego wystąpiła urosepsa (ciężka i o umiarkowanym stopniu nasilenia) z powodu zakażenia bakterią *Escherichia coli*. U drugiego chorego wystąpiła sepsa płucna (ciężka i o ciężkim stopniu nasilenia), która w ocenie badacza mogła zostać nabyta w związku z czynnikami środowiskowi. społeczność. Oba zdarzenia ustąpiły po leczeniu, jednak wymagały przerwania leczenia satralizumabem. U pierwszego chorego obecne były następujące choroby współistniejące: podwyższone ciśnienie krwi, astma, dyslipidemia, depresja, pęcherz neurogeny, cukrzyca typu 2,

zaparcia, skurcze mięśni i choroba refluksowa przełyku. U drugiego chorego obecne były następujące choroby współistniejące: cukrzycę typu 1, depresję, zakrzepicę żył głębokich, osteopenię, niedoczynność tarczycy, hiperlipidemię i podwyższony poziom leukocytów
Źródło: *SAkuraStar (Yamamura 2022)*

W publikacji Yamamura 2022 dokonano także analizy częstości występowania zakażeń, które odnotowano w czasie trwania otwartej kontynuacji badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* do 7 lat obserwacji. Wyniki odnotowane w kolejnych latach przedstawiono na poniższym rysunku. Na jego podstawie należy wnioskować, iż zasadniczo częstość występowania zakażeń ogółem ulega redukcji wraz z czasem trwania leczenia.

Dane zgromadzone od 4 roku obserwacji powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę PY ekspozycji. Większość zakażeń zgłoszonych w latach 5–7 badań nie była ciężka (96%) i miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (98%).

Rysunek 24.
Częstość występowania zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]



SAkuraSky

PY	71.3	66.9	60.4	48.1	38.8	26.3	5.0
Patients exposed	75	68	66	52	46	35	16

SAkuraStar

PY	87.7	79.5	66.4	57.5	32.1	16.9	0.3
Patients exposed	91	83	76	61	50	24	3

*górną wartość przedziału CI dla częstości występowania zakażeń w *SAkuraStar* w 7. roku obserwacji
Źródło: Yamamura 2022

4.10. Długookresowa ocena bezpieczeństwa satralizumabu na podstawie badania *SAkuraMoon*

Bezpieczeństwo satralizumabu u chorych z AQP4-IgG+ NMOSD zostało ocenione na podstawie otwartego, jednoramiennego, wielośrodkowego badania *SAkuraMoon*. Do badania włączono chorych, którzy ukończyli fazę OLE badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky*.

Dane przedstawiono w oparciu o poster *Bennett 2023*, w którym mediana (zakres) czasu ekspozycji na satralizumab wynosiła 5,0 (0,1; 7,9) roku, a dane zgromadzono do 31 stycznia 2022 roku.

Dodatkowo przedstawiono uzupełniające dane z posteru *Greenberg 2023*, w którym mediana czasu ekspozycji na SAT wynosiła ok. 5,9 lat, a data odcięcia danych wynosiła 31 stycznia 2023 r²⁷.

Wyniki przedstawiono za pomocą częstości występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję.

Wyniki zgromadzone dla SAT w ramach długookresowego badania *SAkuraMoon* (*Bennett 2023_poster*) wskazują, że częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażeń ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem są niższe względem okresu podwójnie zaślepionego w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. Liczba zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję zmniejszała się wraz z czasem leczenia, co świadczy o korzystnym długoterminowym profilu bezpieczeństwa SAT. Ponadto, wyniki odnoszące się do częstości występowania zakażeń i ciężkich zakażeń przedstawione w posterze *Greenberg 2023* i obejmujące dłuższy okres obserwacji niż w posterze *Bennett 2023* (mediana ok. 5,9 lat vs 5,0 lat) oraz zgromadzone dla większej liczby są zbieżne.

Autorzy posteru *Bennett 2023* zwrócili uwagę, iż w badaniu *SAkuraMoon* dłuższa ekspozycja na satralizumab nie była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich (stopień ≥ 3 .) nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w porównaniu z okresem podwójnie

²⁷ W przypadku tego posteru nie podano informacji, czy dane zgromadzono dla chorych ogółem, czy dla populacji chorych seropozytywnych względem AQP4

zaślepieniem. Ponadto, w badaniu *SAkuraMoon* nie odnotowano zgonów, reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem satralizumabu ani reakcji związanych ze wstrzyknięciem, które doprowadziły do przerwania (czasowego lub trwałego) leczenia.

Długookresowy profil satralizumabu stosowanego w leczeniu chorych z NMOSD należy zatem określić jako korzystny.

Zestawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również zakażeń oraz ciężkich zakażeń ogółem przedstawiono poniżej.

Tabela 84.

Ocena bezpieczeństwa SAT+LP w okresie podwójnie zaślepionym w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* oraz w otwartej kontynuacji tych badań, tj. badaniu *SAkuraMoon*

	OKRES PODWÓJNIE ZAŚLEPIONY				KONTYNUACJA BADANIA	
	Badanie <i>SAkuraSky</i>		Badanie <i>SAkuraStar</i>		Badanie <i>SAkuraMoon</i>	
	<i>SAkuraMoon (Bennett 2023_poster)</i>				<i>SAkuraMoon (Bennett 2023_poster)</i>	<i>SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)</i>
	SAT+LP, chorzy AQP4-IgG+ (N=26; 52,7 pacjentolat)	PLC+LP, chorzy AQP4-IgG+ (N=26; 33,0 pacjentolat)	SAT, chorzy AQP4-IgG+ (N=41; 80,4 pacjentolat)	PLC, chorzy AQP4-IgG+ (N=23; 26,8 pacjentolat)	SAT +/- LP, chorzy AQP4-IgG+ (N=106; 495,2 pacjentolat)	SAT +/- LP (N=166; ok. 5,9 lat ekspozycji na SAT)
	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	Zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	17,1 (7,8; 32,4)	30,3 (14,5; 55,7)	17,4 (9,5; 29,2)	11,2 (2,3; 32,8)	10,5 (7,8; 13,8)	b/d
Zdarzenia niepożądane ogółem	458,9 (402,9; 520,5)	657,5 (572,9; 751,0)	440,5 (395,8; 488,9)	519,7 (436,9; 613,6)	332,6 (316,7; 349,1)	b/d
Zakażenia ogółem	115,7 (88,5; 148,6)	184,8 (141,4; 237,4)	93,3 (73,4; 117,0)	157,0 (113,2; 212,3)	92,9 (84,6; 101,8)	91,7 (85,5; 98,3)*
Ciężkie zakażenia ogółem	3,8 (0,5; 13,7)	9,1 (1,9; 26,6)	5,0 (1,4; 12,7)	3,7 (0,1; 20,8)	2,4 (1,3; 4,2)	2,6 (1,7; 3,9)**
Sepsa	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,56 (0,2; 1,3)***

*zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, w okresie podwójnie zaślepionym badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* częstość występowania zakażeń wynosiła 113,1 zdarzeń / 100 pacjentolat (95% CI: 98,8; 129,0). W posterze nie podano dla jakiego N zgromadzono te dane, dlatego odstąpiono od ich prezentacji w tabeli

**zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, w okresie podwójnie zaślepionym badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 4,1 zdarzeń / 100 pacjentolat (95% CI: 1,8; 8,0). W posterze nie podano dla jakiego N zgromadzono te dane, dlatego odstąpiono od ich prezentacji w tabeli

***zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, w okresie podwójnie zaślepionym badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* częstość występowania sepsy wynosiła 1,01 zdarzeń / 100 pacjentolat (95% CI: 0,1; 3,7). W posterze nie podano dla jakiego N zgromadzono te dane, dlatego odstąpiono od ich prezentacji w tabeli

Źródło: *SAkuraMoon* (Bennett 2023_poster), *SAkuraMoon* (Greenberg 2023_poster)

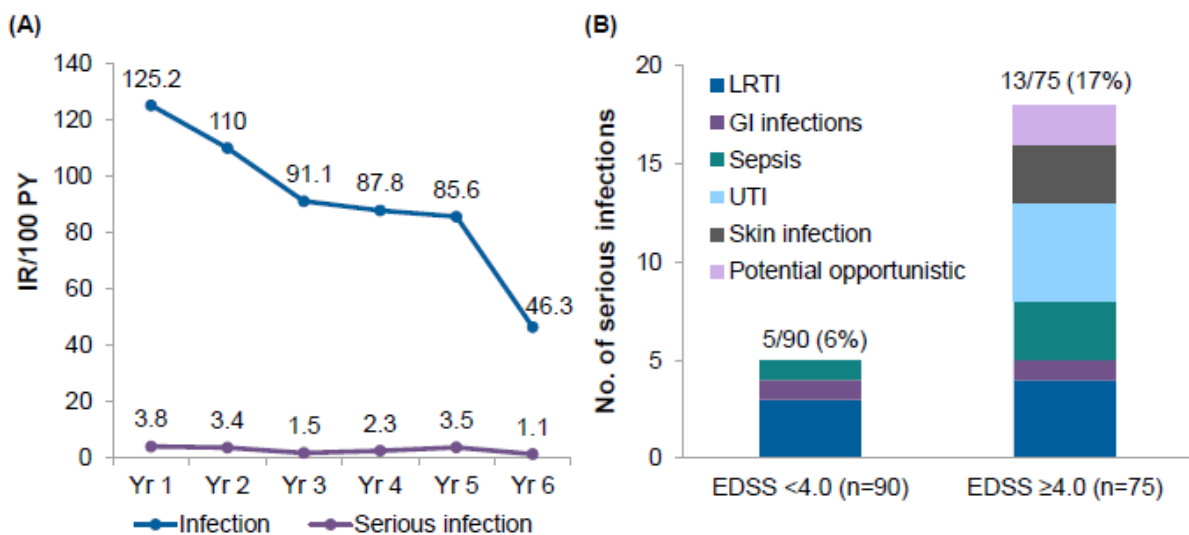
Zgodnie z danymi z posteru *Greenberg 2023*, częstość występowania zakażeń i ciężkich zakażeń ulegała redukcji wraz z czasem ekspozycji na SAT do 6. roku terapii, tj. do najdłuższego analizowanego w publikacji okresu obserwacji.

Częstość występowania ciężkich zakażeń była wyższa u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS $\geq 4,0$ w porównaniu z chorymi z wynikiem w skali EDSS $< 4,0$ (odpowiednio 17,3% vs 5,6%).

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższych wykresach.

Rysunek 25.

Częstość występowania zakażeń i ciężkich zakażeń skorygowana o ekspozycję w czasie 6 lat terapii SAT (A) oraz częstość występowania ciężkich zakażeń w podziale na początkowy wynik w skali EDSS (B) – długookresowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *SAkuraMoon*



Źródło: *SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)*

4.11. Ocena bezpieczeństwa satralizumabu na podstawie badania postmarketingowego

Profil bezpieczeństwa satralizumabu w praktyce klinicznej przeanalizowano na podstawie danych pochodzących z postmarketingowego badania *Yamamura 2024*.

Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w badaniu wynosiła 171 dni (min., max: 1; 540 dni). W publikacji *Yamamura 2024* opublikowane dane cząstkowe dla punktu odcięcia wynoszącego 6 miesięcy.

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane.

Poszczególne punkty końcowe przedstawiono w publikacji za pomocą liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie, a także za pomocą wskaźnika zdarzeń w przeliczeniu na pacjentolata.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.11.1. Zgony

W badaniu *Yamamura 2024* raportowano zgon 1 chorego, wynikający ze wstrząsu septycznego. Za prawdopodobną przyczynę wystąpienia wstrząsu septycznego autorzy rozważali inwazyjną chorobę pneumokokową (wraz z koniecznością podania doustnych kortykosteroidów oraz takrolimusu). Jednak nie można było wykluczyć związku przyczynowego z satralizumabem.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 85.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT	
			n (%)	N
Zgony				
<i>Yamamura 2024</i>	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Zgony ogółem	1 (0,2)	570

4.11.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *Yamamura 2024* ciężkie działania niepożądane raportowano u 5,1% chorych. Ciężkie działania z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych stwierdzono u 3,2% chorych. Ciężkie działania z pozostałych kategorii zdarzeń raportowano u mniej niż 1% chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 86.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych^{^*}

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Ciężkie działania niepożądane					
<i>Yamamura 2024</i>	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie działania niepożądane ogółem	29 (5,1)	17,35 (12,70; 23,15)	570
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Yamamura 2024</i>	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	18 (3,2)	9,05 (5,80; 13,47)	570
		Zakażenia skóry ogółem	5 (0,9)	b/d	570
		Ropień piersi	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zapalenie tkanki łącznej	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
		Zapalenie sutka	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Martwicze zakażenie tkanek miękkich	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenia dróg oddechowych ogółem	7 (1,2)	b/d	570
		Zapalenie płuc	3 (0,5)	1,13 (0,23; 3,30)	570
		Aspiracyjne zapalenie płuc	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Gruźlica płuc	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenie pneumokokowe	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
		Nietypowe zakażenie prątkami	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenia dróg moczowych ogółem	6 (1,1)	b/d	570
		Zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenie dróg moczowych	3 (0,5)	1,13 (0,23; 3,30)	570
		Zakażenie dróg moczowych przez <i>Escherichia</i>	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
		Posocznica ogółem	3 (0,5)	b/d	570
		Posocznica wywołana przez <i>Escherichia</i>	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Posocznica	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Wstrząs septyczny	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Inne zakażenia ogółem	3 (0,5)	b/d	570
		Zapalenie zatok	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Ropień szczęki	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Ropień w miejscu wszczepienia urządzenia medycznego	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia psychiczne					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia układu nerwowego					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia serca					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Zaburzenia naczyniowe					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia żołądka i jelit					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	4 (0,7)	1,88 (0,61; 4,40)	570
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	2 (0,4)	1,50 (0,41; 3,86)	570
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ciężkie ogółem	4 (0,7)	1,50 (0,41; 3,86)	570

^nie przedstawiono działań, dla których częstość występowania wynosiła 0

*do działań niepożądanych nie włączano progresji lub rzutu choroby (NMOSD)

4.11.3. Działania niepożądane

Średni czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszego działania niepożądanego wynosił 54,6 (SD: 64,9) dni. Działania niepożądane najczęściej występowały w czasie pierwszych 30 dni trwania leczenia.

Działania niepożądane ogółem raportowano u 20,7% chorych w czasie 6-miesięcy obserwacji. Najczęściej występowały działania z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zakażeń (5,4%) i zarażeń pasożytniczych (4,9%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 87.
Częstość występowania działań niepożądanych*^

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Działania niepożądane					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Działania niepożądane ogółem	118 (20,7)	76,22 (66,07; 87,48)	570
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	28 (4,9)	13,58 (9,51; 18,8)	570
		Zakażenia skóry ogółem	10 (1,8)	b/d	570
		Zapalenie tkanki łącznej	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
		Zakażenie półpaścem	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
		Zanokcica	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
		Ropień piersi	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zapalenie sutka	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Martwicze zakażenie tkanek miękkich	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenie wirusem opryszczki	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenia dróg oddechowych ogółem	9 (1,6)	b/d	570
		Zapalenie płuc	3 (0,5)	1,13 (0,23; 3,30)	570
		Zapalenie nosogardzieli	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
		Aspiracyjne zapalenie płuc	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Gruźlica płuc	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenie pneumokokowe	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Nietypowe zakażenie prątkami	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenia dróg moczowych ogółem	9 (1,6)	b/d	570
		Zapalenie pęcherza moczowego	3 (0,5)	1,13 (0,23; 3,30)	570
		Zakażenie dróg moczowych	3 (0,5)	1,13 (0,23; 3,30)	570
		Zakażenie dróg moczowych przez <i>Escherichia</i>	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
Kandydoza pochwy	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570		
Posocznica ogółem	3 (0,5)	b/d	570		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
		Posocznica wywołana przez <i>Escherichia</i>	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Posocznica	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Wstrząs septyczny	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Zakażenia żołądkowo-jelitowe ogółem	2 (0,4)	b/d	570
		Zapalenie żołądka	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Opryszczka wargowa	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Inne zakażenia ogółem	3 (0,5)	b/d	570
		Zapalenie zatok	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Ropień szczęki	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
		Ropień w miejscu wszczepienia urządzenia medycznego	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
Zaburzenia układu immunologicznego					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	3 (0,5)	1,13 (0,23; 3,30)	570
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	5 (0,9)	1,88 (0,61; 4,40)	570
Zaburzenia psychiczne					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia układu nerwowego					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	10 (1,8)	5,28 (2,88; 8,86)	570
Zaburzenia w obrębie oka					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	5 (0,9)	1,88 (0,61; 4,40)	570

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat (95% CI)	N
Zaburzenia serca					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
Zaburzenia naczyniowe					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	2 (0,4)	0,75 (0,09; 2,72)	570
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia żołądka i jelit					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	13 (2,3)	6,03 (3,45; 9,80)	570
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	16 (2,8)	6,79 (4,02; 10,73)	570
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	12 (2,1)	4,52 (2,33; 7,90)	570
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	4 (0,7)	1,50 (0,41; 3,86)	570
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	1 (0,2)	0,37 (0,00; 2,10)	570
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	22 (3,9)	10,94 (7,32; 15,71)	570
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
Yamamura 2024	Mediana (min.; max.) czasu leczenia SAT: 171,0 (1; 540) dni	Ogółem	31 (5,4)	18,9 (14,00; 24,87)	570

^nie przedstawiono działań, dla których częstość występowania wynosiła 0

*do działań niepożądanych nie włączano progresji lub rzutu choroby (NMOSD)

4.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentów *EMA 2021* oraz *EMA RMP 2021*.

NMO i NMOSD to autoimmunologiczne choroby zapalne ośrodkowego układu nerwowego, które dotyczą głównie rdzenia kręgowego i nerwu wzrokowego, ale także mózgu. Często prowadzą do znacznej niepełnosprawności neurologicznej, głównie poprzez rzuty i zwiększoną śmiertelność. Zgłaszany zakres zapadalności wynosi 0,07-0,079 na 100 000 osób, a chorobowość 1,04-1,09 na 100 000.

Cechą wysoce specyficzną dla choroby jest obecność w surowicy przeciwciała przeciwko AQP4, którą stwierdza się u 70-80% chorych. Po pierwszej manifestacji choroby chorzy z NMOSD doświadczają niemożliwych do przewidzenia rzutów choroby, które mogą prowadzić do trwałego i narastającego uszkodzenia neurologicznego i niepełnosprawności. Objawy kliniczne obejmują upośledzenie wzroku i ruchomości (w tym ślepotę), upośledzenie ruchomości, zaburzenia czucia i ból neuropatyczny oraz dysfunkcję jelit i pęcherza. W związku z tym zapobieganie rzutom pozostaje głównym celem terapeutycznym u chorych z NMO i NMOSD, a za kluczowe punkty końcowe należy zatem przyjąć czas do wystąpienia rzutu lub wskaźnik rzutów w czasie, a także miary niepełnosprawności klinicznej.

Leczenie NMO/NMOSD obejmuje leczenie ostrych rzutów (zwykle kortykosteroidami lub wymianę osocza), zapobieganie rzutom, leczenie objawów i rehabilitację.

Ocena korzyści na podstawie dokumentu *EMA 2021*

Znaczna niepełnosprawność związana z NMO/NMOSD kumuluje się głównie poprzez rzuty choroby, dlatego podstawowym celem terapii jest zapobieganie ich występowaniu. Pomimo, że pierwszorzędowy punkt końcowy wybrany w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* nie obejmuje wszystkich aspektów choroby, jest powszechnie akceptowany, a badana populacja jest uważana za zasadniczo reprezentatywną dla populacji docelowej.

Analiza wykazała, że w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* leczenie satralizumabem doprowadziło do statystycznie istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego w protokole w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio HR: 0,38; 95% CI: 0,16; 0,88, oraz HR: 0,45; 95%CI: 0,23; 0,89). **Również w podgrupie chorych AQP4-IgG+ ryzyko wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego w protokole było istotnie**

statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej wyłącznie PLC (HR: 0,21; 95% CI: 0,06; 0,75 w badaniu *SAkuraSky* oraz HR: 0,26, 95% CI: 0,11; 0,63 w badaniu *SAkuraStar*).

W dokumencie *EMA 2021* zwrócono uwagę na rozbieżność między rzutami rozpoznanymi przez lekarza a rzutami określonymi na podstawie protokołu. Generuje to pewne wątpliwości co do wielkości efektu uzyskiwanego przez analizowaną interwencję w rzeczywistej praktyce klinicznej. Podczas gdy definicja rzutu jest przyjęta jako „prawdziwe rzuty” i istnieje większe prawdopodobieństwo ich wykrycia, rzuty kliniczne można prawdopodobnie uznać za bardziej istotne zdarzenia.

W dokumencie zwrócono uwagę na brak potwierdzenia skuteczności przez kluczowe drugorzędowe punkty końcowe związane z objawami klinicznymi i samopoczuciem. Równocześnie wskazano, że okres 24 tygodni może nie być wystarczająco długi do wykazania zmian w objawach takich jak ból i zmęczenie, które mogą rozwijać się wolniej i mieć wiele czynników warunkujących. Punkty czasowe zdefiniowane do oceny drugorzędowych punktów końcowych dostarczyły danych wyłącznie dla chorych bez rzutów choroby. Co więcej, wartości drugorzędowych punktów końcowych w czasie randomizacji były niskie, co pozostawiało niewielką szansę na dalszą ich redukcję. Brak obserwowanego efektu w drugorzędowych punktach końcowych nie podważa pierwszorzędowego punktu końcowego.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w subpopulacji <18 r.ż. nie są wystarczające, aby wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski dotyczące skuteczności, jednak dane literaturowe wskazują na zasadnicze podobieństwo między przebiegiem choroby u dzieci i dorosłych. Obecnie przyjmuje się, że mechanizmy immunopatologiczne leżące u podstaw powstawania zmian chorobowych są porównywalne we wszystkich grupach wiekowych, szczególnie u chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 (AQP4-IgG+) z NMOSD. Dane farmakokinetyczne są podobne w populacji młodzieży i dorosłych. Zatem ekstrapolacja skuteczności z dorosłych na młodzież wydaje się być zasadna. Podobną tendencję w zakresie skuteczności obserwuje się u chorych w wieku powyżej 55 lat.

Ocena ryzyka na podstawie dokumentu *EMA RMP 2021* i *EMA 2021*

Satralizumab był ogólnie dobrze tolerowany. Jednak dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa uważa się za bardzo ograniczone, ponieważ nie więcej niż 145 chorych stosowało satralizumab. Ponadto ograniczony czas trwania terapii uniemożliwia ocenę wszelkich zagrożeń długoterminowych. Ciężkie zakażenia, ciężka nadwrażliwość, ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby, ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz

narażenie u kobiet w ciąży i karmiących piersią stanowią główne aspekty monitorowania bezpieczeństwa satralizumabu.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Enspryng® przedstawiono informacje związane z planem zarządzania ryzykiem (RMP). W dokumencie *EMA RMP 2021* zidentyfikowano ważne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Enspryng®. Są to te zagrożenia, które wymagają specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka. Ważne zagrożenia można uznać za obecnie rozpoznane lub potencjalne. Obecnie rozpoznane zagrożenia to takie, dla których istnieją wystarczające dowody potwierdzające ich związek z badanym lekiem. Potencjalne zagrożenia to takie, w przypadku których związek ze stosowaniem leku jest możliwy na podstawie dostępnych dowodów, ale nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące rozpoznanych i potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku.

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą:

- ciężkie zakażenia.

W dokumencie *EMA RMP 2021* podkreślono, że chorzy z obniżoną odpornością lub chorzy stosujący satralizumab w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną mogą być bardziej narażeni na występowanie poważnych zakażeń. Nie zaobserwowano jednak zwiększonego ryzyka ciężkich lub oportunistycznych zakażeń w grupie satralizumabu w porównaniu z grupą placebo stosowanych w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w badaniu *SAkuraSky*. Ponadto neutropenia może potencjalnie zwiększać ryzyko ciężkiego zakażenia, chociaż w badaniach dotyczących satralizumabu nie zaobserwowano związku pomiędzy neutropenią 3. i 4. stopnia a poważnym zakażeniem.

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ciężka nadwrażliwość;
- hepatotoksyczność;
- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*).

Ciężka nadwrażliwość stanowi jedno z potencjalnych zagrożeń i dotyczy chorych o znanej nadwrażliwości na substancję czynną (satralizumab) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W dokumencie *EMA RMP 2021* wskazano, że znane czynniki ryzyka

hepatotoksyczności obejmują wiek, płeć, interakcje lekowe, wysokie spożycie alkoholu, niedożywienie, zakażenie HCV i HBV, zakażenia HIV oraz predyspozycje genetyczne. Chorzy ze stłuszczeniem wątroby, alkoholową chorobą wątroby i innymi nabytymi lub dziedzicznymi chorobami wątroby mogą być bardziej narażeni na rozwój hepatotoksyczności. Ponadto, zwiększone ryzyko stwierdza się u chorych wcześniej lub jednocześnie leczonych innymi lekami związanymi z hepatotoksycznością. Znanymi czynnikami ryzyka odpowiedzialnymi za ponad 90% poważnych incydentów sercowo-naczyniowych są: przebyty zawał mięśnia sercowego, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, cukrzyca, siedzący tryb życia, otyłość brzuszna, czynniki psychospołeczne, spożywanie alkoholu oraz brak codziennego spożywania owoców i warzyw. Ponadto wcześniejsze lub równoczesne leczenie, w tym leczenie NMOSD (np. kortykosteroidami lub MMF), może wiązać się z nadciśnieniem, czynnikiem ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje w dokumencie *EMA 2021* i *EMA RMP 2021* uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Enspryng® stosowanego w leczeniu chorych na NMO/NMOSD jest korzystny.

4.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Enspryng®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Nie zidentyfikowano komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej opublikowanych przez URPLW MiPB.

4.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.16.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

U chorych z aktywnym zakażeniem podanie satralizumabu należy opóźnić do czasu opanowania zakażenia.

Zaleca się zachowanie czujności umożliwiającej wczesne wykrycie i rozpoznanie zakażenia u chorych leczonych satralizumabem. Leczenie należy opóźnić, jeśli u chorego rozwinie się jakiegokolwiek poważne zakażenie lub zakażenie oportunistyczne; w takim przypadku należy rozpocząć odpowiednie leczenie prowadząc dalsze monitorowanie. Chorzy powinni zostać pouczeni o konieczności uzyskania wczesnej pomocy medycznej w przypadku przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażeń, aby ułatwić rozpoznanie zakażeń w odpowiednim czasie. Chorzy 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 chorych stosujących satralizumab. Zaleca się uaktualnienie statusu szczepień u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Enzymy wątrobowe

W czasie leczenia satralizumabem obserwowano łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, w większości przypadków poniżej 5 x GGN. Należy kontrolować aktywność AIAT i AspAT co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie - według wskazań klinicznych. Leczenie satralizumabem należy zakończyć u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT $>5 \times \text{GGN}$.

Liczba granulocytów obojętnochłonnych

Po leczeniu satralizumabem występowało zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. Liczbę granulocytów obojętnochłonnych należy monitorować przez 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Analizy populacyjne farmakokinetyki nie wykazały wpływu azatiopryny (AZA), doustnych kortykosteroidów (GKS) lub mykofenolanu mofetylu (MMF) na klirens satralizumabu.

Zarówno badania w warunkach in vitro, jak i in vivo, wykazały, że ekspresja specyficznych wątrobowych enzymów CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) ulega zahamowaniu pod wpływem cytokin takich jak IL-6.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub wstrzymywania terapii satralizumabem u chorych otrzymujących jednocześnie substraty CYP450 3A4, 1A2, 2C9 lub 2C19, zwłaszcza te o wąskim indeksie terapeutycznym (takie jak warfaryna, karbamazepina, fenytoina i teofilina) i w razie potrzeby dostosować dawkę.

Biorąc pod uwagę wydłużony okres półtrwania satralizumabu, działanie satralizumabu może utrzymywać się przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania satralizumabu u kobiet w ciąży. Badania na małpach nie wskazują na niekorzystny wpływ na reprodukcję.

W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu leczniczego Enspryng® podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy satralizumab przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka w pierwszych dniach po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małych wartości; z tego względu nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią noworodków w tym krótkim okresie. Później stosowanie produktu leczniczego Enspryng® podczas karmienia piersią można rozważyć tylko jeśli jest to niezbędne klinicznie.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu satralizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności samców i samic.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Enspryng® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3.16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane przedstawiono za pomocą liczby występujących zdarzeń na 100 pacjentolat oraz za pomocą częstości występowania. Przypisane każdemu działaniu niepożądanemu kategorii częstości występowania oparto na wartościach częstości występowania i następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 88.
Działania niepożądane występujące u chorych leczonych satralizumabem

	Satralizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hipofibrynogenemia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperlipidemia	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Migrena	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
	Sztwywność mięśniowoszkieletowa	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane ze wstrzyknięciem	Bardzo często
	Obrzęki obwodowe	Często

		Satralizumab	
		Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby białych krwinek		Bardzo często
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie masy ciała		Często

3.16.1.4. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane ze wstrzyknięciem

Reakcje związane ze wstrzyknięciem obserwowane u chorych leczonych satralizumabem były głównie łagodne do umiarkowanych, a większość z nich wystąpiła w czasie 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% chorych leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 2,7% chorych 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% chorych leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 21,6% chorych stosujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z IS). W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofilii miało charakter przemijający lub przerywany. U 9,6% chorych 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% chorych leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 9,5% chorych 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 podwójnie zaślepionej fazie badania zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT wystąpiło odpowiednio u 27,9% i 18,3% chorych leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym) w porównaniu z 12,2% i 13,5% chorych stosujących placebo lub placebo w skojarzeniu z IS. W większości przypadków poziomy nie przekraczały wartości 3 x GGN i miały charakter przemijający, ustępowały bez konieczności przerywania leczenia satralizumabem. Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT do wartości >3 x GGN wystąpiło odpowiednio u 2,9% i 1,9% chorych leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS). Wzrosty te nie wiązały się ze wzrostem wartości bilirubiny całkowitej. U jednego (1%) chorego stosującego satralizumab w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym zaobserwowano zwiększenie aktywności AIAT do wartości powyżej 5 x GGN po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; po odstawieniu satralizumabu wartości te uległy normalizacji, a leczenie satralizumabem nie było wznowiane u tego chorego.

Parametry lipidowe

W podwójnie zaślepionej fazie badania odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego do wartości powyżej 7,75 mmol/l u 10,6% chorych otrzymujących satralizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym) w porównaniu z 1,4% chorych otrzymujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym). Zwiększenie stężenia trójglicerydów powyżej 3,42 mmol/l zgłaszano u 20,2% chorych otrzymujących satralizumab w porównaniu z 10,8% chorych otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność satralizumabu były badane u 9 dzieci w wieku ≥ 12 lat. Oczekiwana częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci w wieku od 12 lat są takie same jak u dorosłych chorych.

4.13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku wskazano na zamieszczono informację, że stosowanie satralizumabu u chorych na NMOSD może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Zakażenia

U chorych leczonych antagonistami receptora IL-6, w tym produktem leczniczym Enspryng[®], zaobserwowano zwiększone ryzyko zakażeń, w tym zakażeń ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu.

U chorych leczonych produktem leczniczym Enspryng[®], którzy nie stosowali przewlekłe innych terapii immunosupresyjnych, najczęstszymi zakażeniami zgłaszanymi w randomizowanym badaniu klinicznym, występującymi częściej niż u chorych otrzymujących placebo, były zapalenie nosogardzieli (12%) i zapalenie tkanki łącznej (10%). Najczęstszymi zakażeniami u chorych, którzy jednocześnie przyjmowali satralizumab i dodatkowo lek immunosupresyjny, które występowały częściej niż u chorych otrzymujących placebo, były zapalenie nosogardzieli (31%), zakażenie górnych dróg oddechowych (19%) i zapalenie gardła (12%).

Zaleca się opóźnić podanie produktu leczniczego Enspryng[®] u chorych za aktywnym zakażeniem, w tym z zakażeniem miejscowym, do czasu jego ustąpienia.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

W przypadku innych terapii immunosupresyjnych obserwowano ryzyko reaktywacji HBV. Z badań klinicznych wykluczono chorych z przewlekłym zakażeniem HBV. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enspryng[®], należy u wszystkich chorych przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku HBV. Nie należy podawać produktu leczniczego Enspryng[®] chorym z aktywnym zapaleniem wątroby. W przypadku chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub chorych z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B i dodatniego wyniku na obecność antygeny rdzeniowego wirusa HBV, należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Enspryng[®].

Gruźlica

Wśród chorych leczonych innymi antagonistami receptora interleukiny-6 raportowano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enspryng[®] chorych należy zbadać pod kątem czynników ryzyka gruźlicy oraz utajonego zakażenia. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enspryng[®] u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia oraz u chorych z ujemnym wynikiem testu na utajoną gruźlicę, ale z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą. Zaleca się aby przed

rozpoczęciem leczenia satralizumabem skonsultować się z ekspertami ds. chorób zakaźnych, czy należy rozpocząć leczenie przeciwgruźlicze. Podczas leczenia produktem leczniczym Enspryng® należy monitorować stan chorego pod kątem wystąpienia objawów i oznak gruźlicy, nawet jeśli początkowe testy na gruźlicę są ujemne.

Szczepienia

Szczepionek żywych lub żywych atenuowanych nie należy podawać jednocześnie z produktem leczniczym Enspryng®, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego. Wszystkie szczepienia należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. W przypadku szczepionek żywych lub żywych atenuowanych szczepienie należy przyjąć co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enspryng®, natomiast w przypadku szczepionek nieżywych okres ten powinien wynieść co najmniej 2 tygodnie.

Podwyższone wartości enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym obserwowano częściej u chorych leczonych produktem leczniczym Enspryng® niż u chorych otrzymujących placebo. Poziomy AIAT i AspAT należy monitorować co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co 3 miesiące przez rok, a następnie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zmniejszona liczba neutrofilii

W badaniach klinicznych zmniejszenie liczby neutrofilii obserwowano częściej u chorych leczonych produktem leczniczym Enspryng® niż placebo. Liczbę neutrofilii należy monitorować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w regularnych, klinicznie określonych odstępach czasu.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i śmiertelna anafilaksja, występowały w przypadku innych antagonistów receptora interleukiny-6.

4.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania satralizumabu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Tabela 89.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych satralizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 01.09.2024 r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	102
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	82
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	57
Badania diagnostyczne	52
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	41
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	41
Baza WHO (data zbierania danych: 01.09.2024 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	173
Zaburzenia układu nerwowego	138
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	115
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	108
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	92

5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- niski odsetek chorych poniżej 18 r.ż. w badaniu SAKuraSky (wynoszący 8,4% łącznie w grupach SAT i PLC). Należy jednak zauważyć, że w dokumencie *EMA 2021* podkreślono znaczące podobieństwo przebiegu choroby u dorosłych i dzieci. Wskazano również, że mechanizmy immunopatologiczne leżące u podstaw powstawania zmian chorobowych są porównywalne we wszystkich grupach wiekowych, szczególnie u chorych seropozytywnych wobec AQP4, dlatego też ekstrapolacja wniosków dotyczących oceny skuteczności uzyskanych w populacji dorosłych na populację młodzieży jest uzasadniona;
- istnieje rozbieżność między definicją rzutów choroby przyjętą w protokole badania a rzutami rozpoznanymi przez lekarza, co może przekładać się na niepewność w zakresie wielkości faktycznego efektu terapeutycznego związanego ze stosowaniem satralizumabu. W dokumencie *EMA 2021* przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem zarówno rzutów zdefiniowanych, jak i niezdefiniowanych protokołem badania, w której nadal wykazywano przewagę SAT, przy czym była to przewaga mniejsza niż w przypadku podstawowej analizy dotyczącej rzutów choroby zdefiniowanych zgodnie z protokołem badania. Należy podkreślić, iż Program lekowy precyzyjnie definiuje ciężkie rzuty choroby. Przeprowadzana na ich podstawie ocena skuteczności leczenia jest oparta na wynikach w skali EDSS, a więc definicja ta jest zbliżona do definicji rzutu choroby zgodnie z protokołem badania. Nie ma zatem ryzyka, iż przedstawione w niniejszej analizie dane nie znajdą odzwierciedlenia w praktyce klinicznej;
- brak istotności statystycznej różnic między grupami w przypadku oceny kluczowych drugorzędowych punktów końcowych spowodowany prawdopodobnie niskimi wartościami początkowymi i niewystarczająco długim okresem obserwacji;
- do fazy OLE badań SAKuraSky i SAKuraSky kwalifikowali się zarówno chorzy, którzy w podwójnie zaślepionej fazie badania otrzymywali SAT, jak i PLC. Podczas fazy OLE wszyscy chorzy otrzymywali SAT, natomiast wyniki nie zostały przedstawione odrębnie dla grupy chorych kontynuujących stosowanie SAT i otrzymujących je po

uprzednim otrzymywaniu PLC. Należy jednak zauważyć, że chorzy zmieniający leczenie z PLC otrzymywali satralizumab w schemacie zgodnym ze stosowanym u chorych, którzy od początku badań stosowali SAT. Dodatkowo, większość chorych uczestniczących w fazie OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraSky* kontynuowała stosowanie SAT;

- wyniki badania *SAkuraMoon* nie zostały dotychczas opublikowane w publikacji pełnotekstowej. Należy jednak podkreślić, że zostały one przedstawione w oparciu o postery konferencyjne, a dane w nich zawarte obejmują okres do niemal 9 lat obserwacji terapii SAT;
- definicja rzutu choroby w badaniach obserwacyjnych *Nakashima 2024* i *Yamamura 2024* różni się od definicji przyjętych w badaniach eksperymentalnych. Definicja rzutu w badaniu *Nakashima 2024* opiera się o stosowaniu u chorych leczenia ratunkowego. W drugim badaniu obserwacyjnym rzut choroby był oceniany indywidualnie przez klinicystę (nie podano kryteriów stwierdzenia rzutu). Natomiast w badaniach eksperymentalnych, rzut choroby definiowano w oparciu o wyniki w skali EDSS. W związku z powyższym niemożliwe jest bezpośrednie odnoszenie częstości występowania rzutów w badaniach RCT do częstości występowania tych zdarzeń w badaniach obserwacyjnych;
- w publikacji *Yamamura 2024* chorzy z wynikiem EDSS >6,5 stanowili 13,2% chorych. Obecne kryteria kwalifikacji do Programu lekowego B.138.FM obejmują wyłącznie chorych z wynikiem EDSS ≤6,5. Istotne jest jednak, że większość chorych stanowiły osoby spełniające to kryterium kwalifikacji do PL.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego.

Do analizy włączono badania *SAkuraSky* i *SAkuraStar*, będące wysokiej jakości badaniami randomizowanymi. Na podstawie wyników badania *SAkuraSky* przeprowadzono porównanie bezpośrednio satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym zapobiegającym rzutom (AZA, MMF, GKS) względem leczenia podtrzymującego. Z kolei na podstawie badania *SAkuraStar* przedstawiono wyniki porównania satralizumabu względem placebo, stosowanych w monoterapii. W ramach niniejszej analizy przeanalizowano także długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu, przeprowadzone w populacji chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4.

W celu kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu w szerokiej populacji chorych, wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogółem, jak również w podgrupach, ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4. Należy podkreślić, że wyniki badania *SAkuraStar* stanowią wsparcie dla wyników badania *SAkuraSky*. Na ich podstawie możliwe jest sformułowanie jednoznacznego wniosku o skuteczności i bezpieczeństwie satralizumabu i wykazanie, że korzystny efekt zdrowotny terapii satralizumabem stosowanym w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym nie wynika wyłącznie ze skuteczności samego leczenia podtrzymującego. Szczególnie istotne jest również wskazanie na bardzo korzystne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji.

Co więcej, do analizy włączono również 2 badania obserwacyjne (*Nakashima 2024* i *Yamamura 2024*), na podstawie których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu stosowanego w praktyce klinicznej (tj. zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem).

Ocena skuteczności eksperymentalnej

W ramach analizy skuteczności kluczowa była ocena wyników uzyskiwanych przez chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4 – przeciwciała te są wykrywane u większości chorych z NMOSD oraz zgodnie z zapisami Programu lekowego, do leczenia satralizumabem kwalifikują się chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko AQP4, co definiuje populację docelową. Ze względu na fakt, iż nie dla wszystkich punktów

końcowych analizowanych w podwójnie zaślepionym okresie badania przedstawiono wyniki w tej subpopulacji, przedstawiono również wyniki dla populacji ogółem. Dodatkowo przedstawiono wyniki uzyskane w długim okresie obserwacji, które zgodnie z podejściem autorów badań, przedstawiono dla chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4. Wyniki zgromadzono w większości dla chorych dorosłych, należy jednak podkreślić, że ekstrapolacja wniosków dotyczących oceny skuteczności uzyskanych w populacji dorosłych na populację młodzieży jest podejściem zaakceptowanym przez EMA, dlatego też wnioski z badań należy traktować jako obejmujące całą wnioskowaną populację.

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem (PDR) badania stanowił w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar* pierwszorzędowy punkt końcowy.

Zastosowanie terapii SAT+LP było związane z redukcją wartości HR o 69% dla wystąpienia PDR w porównaniu względem PLC+LP. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie. **W subpopulacji chorych z AQP4-IgG+ uzyskany efekt zdrowotny był jeszcze większy, tj. ryzyko wystąpienia PDR u chorych leczonych SAT+LP było o 79% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej.** W podgrupie chorych z AQP4-IgG- nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Analogiczne wyniki odnotowano na podstawie danych przedstawionych w badaniu *SAkuraStar*, w którym chorzy przyjmowali odpowiednio SAT i PLC w monoterapii. W okresie obserwacji obejmującym łącznie zaślepiony etap badania i jego otwartą fazę przedłużoną odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 PDR wyniósł ok. 24% w badaniu *SAkuraSky* i 27% w badaniu *SAkuraStar*. Na podstawie danych zgromadzonych do 288. tyg. terapii należy także podkreślić, że wraz z czasem terapii SAT, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym, rzuty choroby występowały u pojedynczych chorych. W przypadku chorych stosujących SAT po uprzednim otrzymaniu PLC widoczna jest znaczna redukcja częstości występowania rzutów po rozpoczęciu stosowania SAT.

Analiza odsetków chorych wolnych od rzutu przeprowadzona w długim okresie obserwacji potwierdza wysoką skuteczność analizowanej interwencji. Wśród chorych ogółem poddanych terapii SAT+LP w czasie 12 tygodni wolnych od rzutu było 95% chorych. Z czasem odsetek ten uległ redukcji i w czasie 216 tygodni wyniósł on ok. 74%. W grupie kontrolnej odsetki chorych wolnych od rzutu choroby wynosiły ok. 90% w czasie 12 tygodni i ulegały redukcji w czasie do 43,8% w tygodniu 168. **Wyniki uzyskane w podgrupie chorych z AQP4-IgG+ są jeszcze korzystniejsze w porównaniu do populacji ogółem i wskazują na znacznie wyższy odsetek chorych wolnych od rzutu w kolejnych punktach czasowych oceny w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.** W przypadku chorych z AQP4-IgG-

odsetki chorych wolnych od rzutu choroby okazały się być wyższe w grupie chorych SAT+LP w porównaniu z grupą PLC+LP. Analogiczne wyniki uzyskano na podstawie wyników badania *SAkuraStar*. Dane długookresowe przedstawione dla populacji chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 wskazują, że w 192. tygodniu 71% chorych przyjmujących SAT+LP oraz 73% przyjmujących SAT w monoterapii pozostawało wolnych od rzutu. W badaniu *SAkuraMoon*, w którym chorzy przyjmowali SAT z lub bez immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego, wolnych od rzutu w 288. tygodniu (5,5 roku) badania pozostawało 72%, a wysoki odsetek chorych wolnych od rzutu choroby utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji, wynoszącym około 8,9 lat.

Analogiczne tendencje zaobserwowano w odniesieniu do występowania ciężkich rzutów choroby. Podczas podwójnie zaślepionej fazy badania *SAkuraSky* i *SAkuraStar* ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby u chorych leczonych SAT+LP było o 85% niższe, a u chorych leczonych SAT w monoterapii o 79% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej. Odsetek chorych, u których nie raportowano ciężkiego rzutu choroby w 96. tyg. obserwacji wyniósł 100% w grupie chorych przyjmujących SAT+LP i 76% w grupie chorych otrzymujących PLC+LP oraz 92% w grupie chorych przyjmujących SAT i 71% w grupie chorych otrzymujących PLC. Wyniki te jednoznacznie wskazują na przewagę i wysoką skuteczność terapii SAT w populacji chorych AQP4-IgG+. W przypadku grupy SAT+LP w 192. tygodniu 91% chorych pozostawało wolnych od ciężkiego rzutu, natomiast odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki PDR na koniec okresu obserwacji (mediana: 4,4 lata) wyniósł 6,1%. W przypadku chorych przyjmujących SAT w monoterapii odsetki te wynosiły odpowiednio 90% i 9,7% (mediana: 4,0 lata). Na podstawie danych zgromadzonych do 8,9 roku terapii SAT+LP wykazano, że odsetek chorych, u których wystąpił ciężki rzut choroby utrzymywał się na niskim poziomie przez cały okres obserwacji po zakończeniu fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono analizę rocznego wskaźnika rzutów (ARR). Zarówno chorzy leczeni satralizumabem w skojarzeniu z terapią podtrzymującą, jak i ci stosujący satralizumab w monoterapii uzyskiwali niższe roczne wskaźniki częstości rzutów w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wykazano, że wysoka skuteczność SAT wyrażona niskim wskaźnikiem rocznej częstości rzutów, utrzymuje się w długim okresie obserwacji, obejmującym podwójnie zaślepiony etap, przedłużoną fazę badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky* oraz badanie *SAkuraMoon*.

W ramach długookresowej oceny skuteczności SAT stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym oraz w monoterapii wykazano, że u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG

przeciwko AQP4 pogorszenie wyniku w skali EDSS trwające ≥ 24 tygodnie raportowano u pojedynczych chorych. W badaniu *SAkuraMoon* w 288. tygodniu (5,5 roku) 83% chorych pozostało wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS. Ponadto, odsetek ten utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji, tj. do 432 tygodnia (ok. 8,9 lat) na zbliżonym poziomie.

W czasie całkowitego okresu otrzymywania satralizumabu, tj. podczas fazy podwójnie zaślepionej i podczas fazy OLE konieczność wdrożenia leczenia z powodu ostrego rzutu choroby odnotowano u 40,8% chorych przyjmujących SAT+LP i u 30,6% chorych przyjmujących SAT w monoterapii, w tym chorych zmieniających leczenie z PLC na SAT.

Dokonano również oceny takich punktów końcowych jak ocena nasilenia bólu w skali VAS, ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F, jak również ocena jakości życia chorych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAT+LP oraz SAT stosowanego w monoterapii a grupami kontrolnymi w odniesieniu do redukcji bólu w skali VAS w czasie 24 tygodni. W okresie obserwacji wynoszącym 120 tyg. nasilenie bólu w skali VAS w grupie SAT+LP było niższe w porównaniu z grupą PLC+LP, natomiast w przypadku chorych leczonych SAT w monoterapii nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy względem chorych z grupy kontrolnej w czasie 144 tyg.

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAT+LP oraz SAT stosowanego w monoterapii a grupami kontrolnymi stwierdzono także w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F w czasie 24 tygodni. W grupie SAT+LP obserwowano wzrost średniego wyniku do 120. tygodnia, podczas gdy w grupie otrzymującej PLC+LP średni wynik utrzymywał się na podobnym poziomie. Z kolei wyniki badania *SAkuraStar* wskazują, że do tygodnia 120., zarówno w grupie SAT, jak i PLC wartość średniej zmiany utrzymywała się na zbliżonym poziomie. W tygodniu 144. w grupie SAT zaobserwowano wzrost, a w grupie PLC redukcję średniej oceny funkcjonalnej względem wartości początkowej, co można tłumaczyć faktem niskiej liczebności grup.

Wyniki uzyskane w skali SF-36 oraz EQ-5D w czasie 24 tygodni świadczą o relatywnie niewielkim wpływie analizowanej interwencji na jakość życia, co z dużym prawdopodobieństwem wynika z okresu obserwacji, który był zbyt krótki, aby możliwe było zaobserwowanie korzystnego efektu z zastosowanej terapii. Jednocześnie korzystniejsze wyniki odnotowano w grupie chorych poddanych leczeniu SAT, co może sugerować negatywny wpływ leczenia immunosupresyjnego stosowanego w badaniu *SAkuraSky* na jakość życia chorych. W badaniu *SAkuraStar* wyniki uzyskane w skali SF-36 dla większości analizowanych zakresów danych były korzystniejsze w porównaniu z PLC.

Analiza wyników dotyczących zmiany obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita wykazała, że w przypadku SAT+LP w porównaniu z wyłącznie leczeniem podtrzymującym była ona porównywalna. Wyniki w grupie satralizumabu stosowanego w monoterapii względem placebo w monoterapii był niemal 2-krotnie lepszy.

W przypadku chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego istotna jest ocena stopnia niepełnosprawności, którą w ramach niniejszej analizy przeprowadzono na podstawie wyniku w skali EDSS oraz na podstawie skali Rankina. Wyniki dla obydwu skal przedstawione w badaniu *SAkuraSky* świadczą o niewielkich redukcjach stopnia niepełnosprawności uzyskanych zarówno w grupie badanej, jak i w grupach kontrolnych w czasie 24 tygodni. Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *SAkuraStar*. Należy dodatkowo podkreślić, że w przypadku tak znacząco obciążonych chorych brak progresji niepełnosprawności należy traktować jako sukces terapeutyczny.

W przypadku oceny zmiany ostrości widzenia w oku lewym i w oku prawym wykazano, że zarówno chorzy poddani terapii SAT+LP, jak również ci, u których stosowano SAT w monoterapii uzyskali niewielką poprawę wyników w czasie 24 tygodni. Uzyskane wyniki były porównywalne z tymi odnotowanymi w grupach kontrolnych.

Nie wykazano również znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy SAT+LP i PLC+LP w odniesieniu do zmiany wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m.

Ocena skuteczności praktycznej

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają wysoką skuteczność leczenia satralizumabem. Odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby był niski (około 5%) w czasie 360 dni okresu obserwacji. Roczny wskaźnik rzutów wyniósł 0,17, u chorych obserwowanych przez 360 dni. Raportowano także wysoki odsetek chorych bez rzutu choroby, u których możliwe było zmniejszenie dawki GKS lub leków immunosupresyjnych, co ma istotne znaczenie w kontekście ograniczania negatywnych skutków zdrowotnych wynikających z przewlekłego stosowania tych leków.

Porównanie wyników z badań obserwacyjnych z wynikami badań eksperymentalnych nie było możliwe z uwagi na rozbieżne definiowanie rzutu choroby, jednak możliwe jest sformułowanie uogólnionego wniosku o wysokiej skuteczności satralizumabu w warunkach praktyki klinicznej.

Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego

Na podstawie wyników badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* wykazano, że profil bezpieczeństwa satralizumabu nie różni się w populacji chorych z NMOSD z obecnością i bez obecności

przeciwiiał AQP4, dlatego wyniki dot. bezpieczeństwa odnoszące się do podwójnie zaślepiętego okresu ww. badań oraz okresu OLE przedstawiono w populacji ogółem. Zgodnie z podejściem autorów badań, długookresowe dane dot. bezpieczeństwa pochodzące z badania *SAkuraMoon* przedstawiono dla chorych AQP4-IgG+. Dodatkowo należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa satralizumabu u młodzieży oraz wśród dorosłych jest porównywalny. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono także w pacjentolatach – zasadniczo powinny one stanowić podstawę dla wnioskowania.

Zarówno w badaniu *SAkuraSky*, jak i *SAkuraStar* podczas podwójnie zaślepiętej fazy badania oraz przez okres OLE nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupie chorych przyjmujących satralizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym) oraz w grupie kontrolnej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u ok. 17% chorych leczonych satralizumabem+LP oraz ok. 21% chorych otrzymujących placebo+LP. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie podwójnie zaślepiętym jest porównywalna z wynikami odnotowanymi w ramach otwartej kontynuacji leczenia. W populacji chorych ogółem, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowana o ekspozycję ulegała redukcji wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg SOC nie różniła się między grupami chorych stosujących SAT+LP i PLC+LP. Najczęściej ($\geq 5\%$) raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (4,9% w grupie SAT+LP vs 7,1% w grupie PLC+LP) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (2,4% w grupie SAT+LP vs 7,1% w grupie PLC+LP). W przypadku pozostałych kategorii zaburzeń zdarzenia niepożądane nie występowały częściej niż u 4,8% chorych.

Należy dodatkowo podkreślić, że wyniki zgromadzone w grupie kontrolnej świadczą o wyższej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie placebo.

W podwójnie zaślepiętej fazie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zgłoszono u ok. 90% chorych w grupie SAT+LP i ok. 95% chorych w grupie PLC+LP. W grupie SAT+LP i PLC+LP odpowiednio ok. 7% i 12% chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawione w pacjentolatach świadczą o braku różnic pomiędzy grupami.

W odniesieniu do fazy OLE przedstawiono częstości występowania ciężkich zakażeń wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) u chorych stosujących SAT+PLC (zarówno otrzymujących SAT od początku badania oraz zmieniających leczenie z PLC), z czego do najczęstszych należały ciężkie zakażenia dolnych dróg oddechowych i ciężkie zakażenia dróg moczowych. Występowały one z mniejszą częstością skorygowaną o ekspozycję niż była obserwowana w grupie SAT+LP w okresie podwójnie zaślepionym (odpowiednio 0,6 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 1,3 zdarzeń / 100 pacjentolat w przypadku obydwu zdarzeń w dłuższym i krótszym okresie obserwacji). Dodatkowo, nie obserwowano wzrostu częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie do 7 lat obserwacji.

W okresie podwójnie zaślepionym najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ w obu grupach) były zapalenie nosogardzieli (24,4% w grupie SAT+LP vs 16,7% w grupie PLC+LP), zakażenie górnych dróg oddechowych (24,4% w grupie SAT+LP vs 14,3% w grupie PLC+LP), zakażenie dróg moczowych (17,1% w grupie SAT+LP vs 16,7% w grupie PLC+LP).

Dane przedstawione w pacjentolatach. wskazują na znacząco wyższy wskaźnik częstości występowania potencjalnych zakażeń oportunistycznych wśród chorych przyjmujących PLC+LP w porównaniu z grupą badaną. Analogiczne wnioski można sformułować w stosunku do częstości występowania takich zaburzeń jak leukopenia, niedokrwistość, zaparcia oraz gorączka.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń w otwartej, przedłużonej fazie badania *SAkuraSky* była zbliżona do częstości występowania tych zdarzeń w fazie podwójnie zaślepionej, a stopień nasilenia większości z nich był łagodny lub umiarkowany. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia skorygowanych o ekspozycję, również była niska. W czasie przyjmowania SAT+LP podczas fazy OLE częstość występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem była niższa niż było to obserwowane podczas fazy podwójnie zaślepionej. W analizie dot. fazy OLE podano częstość występowania zakażeń wg klasyfikacji SOC, analizowanych według koszyka zdarzeń. Dane te wskazują, że do najczęściej raportowanych zakażeń zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Porównując dane z fazy OLE, przedstawione dla chorych SAT+LP, stosujących SAT od początku badania i zmieniających leczenie z PLC na SAT, oraz z fazy podwójnie zaślepionej i grupy SAT+LP, raportowano je odpowiednio rzadziej i nieznacznie częściej w fazie OLE niż w fazie podwójnie zaślepionej (64,1 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 84 zdarzeń / 100 pacjentolat oraz 18,3 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 16,6 zdarzeń

/ 100 pacjentolat w dłuższym i krótszym okresie obserwacji). Analiza wyników do 7 lat obserwacji wskazuje jednak, że częstość występowania zakażeń ogółem ulegała redukcji wraz z czasem trwania leczenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 19% chorych leczonych satralizumabem oraz 15,6% chorych otrzymujących placebo. Dane przedstawione pacjentolatach potwierdzają porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie OLE należy określić jako niską.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg SOC nie różniła się między grupami chorych stosujących SAT i PLC. Najczęściej ($\geq 5\%$) raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (9,5% w grupie SAT vs 9,4% w grupie PLC) oraz zaburzenia układu nerwowego ogółem (żadnego przypadku w grupie SAT vs 6,3% w grupie PLC). W przypadku pozostałych kategorii zaburzeń zdarzenia niepożądane nie występowały częściej niż u 3,2% chorych. Na podstawie danych przedstawionych w pacjentolatach można wnioskować o wyższej częstości występowania w grupie chorych przyjmujących PLC takich ciężkich zdarzeń niepożądanych jak zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem oraz zaburzenia układu nerwowego ogółem.

W odniesieniu do fazy OLE przedstawiono częstości występowania ciężkich zakażeń wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) u chorych stosujących SAT w monoterapii (zarówno otrzymujących SAT od początku badania oraz zmieniających leczenie z PLC), z czego do najczęstszych należały ciężkie zakażenia dróg moczowych i ciężkie zakażenia dolnych dróg oddechowych. Występowały one z mniejszą częstością skorygowaną o ekspozycję, jaka była obserwowana w grupie SAT w okresie podwójnie zaślepionym (odpowiednio 1,2 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 1,7 zdarzeń / 100 pacjentolat oraz 0,9 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 1,7 zdarzeń / 100 pacjentolat w dłuższym i krótszym okresie obserwacji). Dodatkowo, nie obserwowano wzrostu częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie do 7 lat obserwacji.

W podwójnie zaślepionej fazie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zgłoszono u ok. 92% chorych w grupie SAT i 75% chorych w grupie PLC. Różnica ta jest znacznie mniej widoczna w przypadku ujęcia danych w postaci pacjentolat.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia występowały częściej w grupie SAT (27%) niż w grupie PLC (6,3%). Na podstawie danych przedstawionych w pacjentolatach należy wnioskować o zbliżonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Wskaźniki

przedstawione dla zdarzeń niepożądanych w ciężkim stopniu nasilenia wskazują natomiast na wyższą częstość ich występowania w grupie badanej.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ w obu grupach) były zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Analiza przeprowadzona na podstawie danych przedstawionych w pacjentolatach wskazuje, że można wnioskować o rzeczywistej znacznie wyższej częstości występowania w grupie chorych przyjmujących placebo w porównaniu z grupą chorych leczonych satralizumabem takich zaburzeń jak zakażenia ogółem, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych oraz potencjalne zakażenia oportunistyczne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń w otwartej, przedłużonej fazie badania *SAkuraStar* była zbliżona do częstości występowania tych zdarzeń w fazie podwójnie zaślepionej, a stopień nasilenia większości z nich był łagodny lub umiarkowany. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia skorygowanych o ekspozycję, również była niska. W czasie przyjmowania SAT podczas fazy OLE częstość występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem była zbliżona do wartości obserwowanych podczas fazy podwójnie zaślepionej. W analizie dot. fazy OLE podano częstość występowania zakażeń wg klasyfikacji SOC, analizowanych według koszyka zdarzeń. Dane te wskazują, że do najczęściej raportowanych zakażeń zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Porównując dane z fazy OLE, przedstawione dla chorych SAT, stosujących SAT od początku badania i zmieniających leczenie z PLC na SAT oraz z fazy podwójnie zaślepionej i grupy SAT, raportowano je odpowiednio nieznacznie częściej i rzadziej w fazie OLE niż w fazie podwójnie zaślepionej (37,9 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 35,6 zdarzeń / 100 pacjentolat oraz 21,7 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 33,9 zdarzeń / 100 pacjentolat w dłuższym i krótszym okresie obserwacji). Analiza wyników do 7 lat obserwacji wskazuje jednak, że częstość występowania zakażeń ogółem ulegała redukcji wraz z czasem trwania leczenia.

Na podstawie wyników badania *SakuraMoon*, do którego włączano chorych z AQP4-IgG+ NMOSD, którzy ukończyli fazę OLE badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky*, obejmujących okres ok. 5 lat obserwacji wskazano, że częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażeń ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem są niższe względem okresu podwójnie zaślepionego w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. Liczba zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję zmniejszała się wraz z czasem leczenia, co świadczy o korzystnym długoterminowym profilu bezpieczeństwa SAT. Dłuższa

ekspozycja na satralizumab nie była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich (stopień ≥ 3 .) nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w porównaniu z okresem podwójnie zaślepionym. Ponadto, w badaniu *SAkuraMoon* nie odnotowano zgonów, reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem satralizumabu ani reakcji związanych ze wstrzyknięciem, które doprowadziły do przerwania (czasowego lub trwałego) leczenia.

Ocena bezpieczeństwa praktycznego

Na podstawie badania *Yamamura 2024* możliwa była ocena praktycznego bezpieczeństwa satralizumabu w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Satralizumab stosowany w praktyce klinicznej stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną, na co wskazuje niewielki odsetek raportowanych ciężkich działań niepożądanych ogółem (5,1%). Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 20,7% chorych. Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych i zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. W badaniu stwierdzono 1 zgon wynikający ze wstrząsu septycznego.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Na podstawie danych pochodzących z *ChPL Enspryng®* wykazano, że działaniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniach klinicznych dla satralizumabu, występującymi najczęściej w przypadku chorych na NMOSD były: hiperlipidemia, ból głowy, bóle stawów, reakcje związane ze wstrzyknięciem oraz redukcja liczby białych krwinek.

Zgodnie z FDA wśród potencjalnych zagrożeń wymieniono:

- zakażenia (reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B oraz gruźlica);
- podwyższone wartości enzymów wątrobowych;
- zmniejszoną liczbę neutrofilii;
- reakcje nadwrażliwości.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC wskazują, iż terapia satralizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłaniach po zabiegach, nieprawidłowości w badaniach

diagnostycznych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Są one więc spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych.

W dokumentach opublikowanych przez EMA stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Enspryng® w leczeniu chorych na NMO/NMOSD określić należy jako pozytywny.

Wnioski

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego należą do grupy chorób rzadkich o zazwyczaj ciężkim naturalnym przebiegu i niekorzystnym rokowaniu wynikającym z nawrotowego charakteru choroby. Choroba oddziałuje negatywnie na jakość życia chorych, co wynika przede wszystkim z postępującej niepełnosprawności, bólu czy zaburzeń psychicznych takich jak lęk czy depresja. Z kolei objawy te przekładają się na zmniejszoną zdolność do pracy zawodowej lub wykonywania codziennych czynności.

Analiza skuteczności satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym względem leczenia podtrzymującego wykazała znamienne przewagę analizowanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Z kolei analiza profilu bezpieczeństwa satralizumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna a w części kategorii zaburzeń również niższa.

Istotne jest również podkreślenie wysokiej skuteczności i korzystnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji w populacji chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4. Skuteczność satralizumabu obserwowana w podwójnie zaślepienych okresach badań utrzymywała się podczas przedłużonej fazy badań, a także po ich zakończeniu. Po niemal 9 latach leczenia wysoki odsetek chorych pozostawał wolny od rzutów, ciężkich rzutów, pogorszenia stopnia niepełnosprawności neurologicznej mierzonej skalą EDSS, przy niezmiennie niskim ARR. Nie odnotowano również nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, które wystąpiłyby w fazie otwartej badania w porównaniu z tymi zaburzeniami, które były obserwowane w fazie zaślepionej. Częstość występowania zakażeń ogółem ulegała redukcji wraz z czasem trwania leczenia.

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa satralizumabu stosowanego w populacji docelowej.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania satralizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Należy podkreślić, że satralizumab jest pierwszym i jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu lekowego B.138.FM. Tym samym w Polsce leczenie satralizumabem stanowi standard postępowania w terapii NMOSD. Przedłużenie decyzji dot. finansowania satralizumabu ze środków publicznych będzie stanowiło odpowiedź na potrzebę medyczną chorych na NMOSD polegającą na zabezpieczeniu dostępu do skutecznej i bezpiecznej w długim okresie obserwacji terapii satralizumabem. Kontynuacja finansowania terapii satralizumabem w populacji chorych objętych zapisami Programu lekowego w świetle przedstawionych w niniejszej analizie danych pozostaje zatem w pełni uzasadniona i poparta wysokiej jakości dowodami klinicznymi z badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych a dodatkowo danymi pochodzącymi od polskich chorych włączonych do Programu lekowego B.138.FM.

7. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu względem leczenia podtrzymującego oraz dodatkowo, względem placebo w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. W ramach analizy skuteczności kluczowa była ocena wyników uzyskiwanych przez chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4 – przeciwciała te wykrywane są u większości chorych z NMOSD oraz zgodnie z zapisami Programu lekowego, do leczenia satralizumabem kwalifikują się chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko AQP4, co definiuje populację docelową. Ze względu na fakt, iż nie dla wszystkich punktów końcowych przedstawiono wyniki w tej subpopulacji, przedstawiono również wyniki dla populacji ogółem. Wyniki uzyskane w subpopulacji chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4 są dla wnioskowanej interwencji znacznie korzystniejsze niż w populacji ogółem, dlatego należy uznać zastosowane podejście za konserwatywne. Wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa satralizumabu w populacji docelowej potwierdzają wyniki zgromadzone w warunkach praktyki klinicznej.

Analizowana interwencja była już poddana ocenie AOTMiT i w listopadzie 2022 r. została objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach Programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”. Satralizumab został objęty refundacją w ramach Funduszu Medycznego jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności.

Zgodnie z zapisami Programu B.138.FM do leczenia satralizumabem kwalifikowani są chorzy w wieku powyżej 12. roku życia, z rozpoznaniem chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD)²⁸ z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 oraz wynikiem w skali EDSS od 0 do 6,5 włącznie. Chorzy nie mogą ponadto mieć przeciwwskazań do stosowania satralizumabu²⁹ oraz nie mogą być uprzednio poddani terapii z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6. Przedmiot wniosku dotyczy przedłużenia decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM.

²⁸ oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych

²⁹ określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)

Należy podkreślić, że satralizumab jest pierwszym i jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu lekowego B.138.FM. Tym samym w Polsce leczenie satralizumabem stanowi standard postępowania w terapii NMOSD. Pozostałe opcje terapeutyczne dostępne w tym wskazaniu obejmują albo terapie ratunkowe albo leki immunosupresyjne. Obecnie chorzy w ramach leczenia zapobiegającego rzutom stosują m.in. azatioprynę, która uważana jest za lek skuteczny, przy czym u wielu chorych pomimo zastosowania tej terapii dochodzi do pogorszenia stanu zdrowia. Co więcej, podkreśla się jej niekorzystny profil bezpieczeństwa, który ogranicza jej zastosowanie w długim okresie obserwacji. W przypadku satralizumabu nie obserwuje się zagrożeń tego rodzaju. **Należy więc stwierdzić, że satralizumab to jedyna dostępna w Polsce terapia objęta obecnie finansowaniem w NMOSD, dodatkowo odznaczająca się wysoką długookresową skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa, również w warunkach praktyki klinicznej.**

Wyniki porównań bezpośrednich przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym względem leczenia podtrzymującego oraz korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Z kolei wyniki uzyskane dla porównania satralizumabu względem placebo stanowią wsparcie dla tego wnioskowania wskazując jednoznacznie, że korzystny efekt zdrowotny uzyskany w wyniku terapii satralizumabem stosowanym w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym nie wynika wyłącznie ze skuteczności samego leczenia podtrzymującego. **Należy dodatkowo podkreślić szczególnie korzystne wyniki skuteczności uzyskane w podgrupie chorych, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) oraz fakt, iż u większości chorych ze zdiagnozowanym NMOSD stwierdza się obecność tych przeciwciał.**

Jednocześnie należy wskazać, iż brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAT a grupą kontrolną w populacji chorych, u których nie odnotowano obecności przeciwciał IgG przeciwko AQP4, może wynikać z niewystarczającej do osiągnięcia istotności statystycznej wielkości tej subpopulacji lub patofizjologicznego wpływu szlaku IL-6 na sekrecję przeciwciała AQP4, co może odpowiadać za bardziej ograniczoną skuteczność blokowania IL-6 u chorych seronegatywnych.

Warto podkreślić, że w Programie lekowym, w ramach którego finansowany jest obecnie satralizumab, skuteczność leczenia oceniana jest m.in. częstością występowania ciężkich rzutów NMOSD. Należy więc zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby, związanego ze zmianą wyniku w skali EDSS o ≥ 2 punkty, było istotnie niższe w grupie chorych

stosujących satralizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w podwójnie zaślepionej fazie badań. W opublikowanym 25 lipca 2024 r. Raporcie AOTMiT nr WS.425.4.2024.3 z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności – satralizumabem, przedstawiono ograniczone dane pochodzące od chorych włączonych do Programu lekowego B.138.FM. Analitycy sformułowali wniosek, że pomimo ograniczonych danych, zasadne jest sformułowanie wniosku, że skuteczność SAT oceniana odsetkiem chorych wolnych od rzutu choroby u tych chorych była nie gorsza niż wykazana w badaniach randomizowanych [AOTMiT 2024].

Co więcej, także w długookresowej fazie przedłużonej badań ponad 90% chorych pozostawało wolnych od ciężkiego rzutu choroby. Wyniki te potwierdzają, że terapia satralizumabem, niezależnie od tego, czy jest podawana w monoterapii czy w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym, skutecznie i trwale przeciwdziała występowaniu ciężkich rzutów choroby, które niosą ze sobą wysokie ryzyko trwałej niepełnosprawności. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę fakt, że jednym z głównych celów terapii podtrzymującej NMOSD jest zminimalizowanie powstania i zwiększenia stopnia nasilenia niepełnosprawności poprzez przeciwdziałanie pojawieniu się rzutów choroby.

Wysoka skuteczność satralizumabu w zakresie zapobiegania występowaniu rzutów choroby ma szczególne znaczenie w kontekście ocenianej jednostki chorobowej, w której ze względu na jej rzutowy charakter oraz fakt, iż po każdym kolejnym rzucie chory nie wraca do wcześniejszego poziomu sprawności. Skuteczne leczenie przekłada się zatem bezpośrednio na wydłużenie czasu, w którym chory zachowuje sprawność fizyczną oraz możliwość aktywnego uczestniczenia w życiu rodzinnym i społeczno-zawodowym a w konsekwencji relatywnie wysoką jakość życia pomimo ciężkiej choroby. Dane uzyskane w długim okresie obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnych efektów zdrowotnych w czasie niemal 9 lat obserwacji.

W odniesieniu do bezpieczeństwa istotne jest, iż większość obserwowanych zdarzeń miała łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia, a zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania chorego z badania były rzadkie. Na podstawie długookresowej analizy bezpieczeństwa wykazano, że korzystny profil bezpieczeństwa i dobra tolerancja satralizumabu utrzymuje się w długim okresie obserwacji, zarówno w przypadku leczenia stosowanego w monoterapii, jak i w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym. Warto zwrócić uwagę, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń czy ciężkich zakażeń w przedłużonych, otwartych okresach badań była zgodna z częstością obserwowaną w zaślepionych fazach badań. Odsetek chorych,

u których raportowano wystąpienie zakażeń i ciężkich zakażeń, był niski i ulegał redukcji wraz z czasem obserwacji.

Należy także podkreślić, że pomimo braku bezpośrednich porównań SAT z komparatorami, najnowsze doniesienia wskazują, że częstość występowania zakażeń, ciężkich zakażeń i sepsy jest znacząco niższa u chorych leczonych SAT w porównaniu z chorymi, spośród których >99% chorych nie otrzymywało SAT³⁰. Jest to o tyle istotne, że zakażenia uznaje się za główną chorobę współistniejącą (ang. *comorbidity*) w NMOSD [SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)]. Podobnie niskie odsetki chorych, u których odnotowano ciężkie zakażenia ogółem, przedstawiono na podstawie danych postmarketingowych (badanie *Yamamura 2024*).

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości badaniach randomizowanych z grupą kontrolną, obejmujących stosunkowo liczną grupę chorych, oraz na przedłużeniach tych badań. Dodatkowo w analizie uwzględniono dane pochodzące z praktyki klinicznej (dane RWE), obejmujące relatywnie długie okresy obserwacji i duże grupy chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest relatywnie wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako relatywnie wysoka. W raporcie uwzględniono dla interwencji badanej zarówno wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych. Należy dodatkowo podkreślić, że program badawczy dla satralizumabu obejmuje zróżnicowaną populację, która jest reprezentatywna dla populacji wnioskowanej, co powoduje, że wnioski sformułowane w ramach niniejszej analizy mogą zostać odniesione do populacji polskiej, która będzie spełniała kryteria kwalifikacji do leczenia satralizumabem. Dodatkowo, w raporcie AOTMiT przygotowanym dla produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) jako technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności zwrócono uwagę, że w badaniach *SAkuraStar* i *SAkuraSky* uczestniczyli chorzy z Polski (odpowiednio 8% i 28% badanych populacji), związku z czym można uznać, że wyniki skuteczności będą adekwatne dla populacji polskiej [AOTMiT 2022]. Uzupełnieniem wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie satralizumabu stosowanego w warunkach

³⁰ Dane pochodzące z retrospektywnej analizy amerykańskich danych zgromadzonych w okresie od 1 stycznia 2017 r. do 31 października 2022 r., przedstawionych w *SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)*. Chorzy w tej grupie otrzymywali kortykosteroidy (20,9% chorych), rytuksymab (9,4% chorych), mykofenolan mofetylu (3,9% chorych) lub azatoprynę (3,1% chorych)

polskiej praktyki klinicznej należy uznać Raport AOTMiT 2024 obejmujący wyniki uzyskane od chorych włączonych do Programu lekowego B.138.FM.

Należy podkreślić, że w związku z wysoką jakością włączonych do analizy badań klinicznych dla satralizumabu oraz niskie ryzyko wystąpienia błędów systematycznych należy wnioskować o wysokiej jakości uzyskanych wyników i wysokiej wiarygodności sformułowanych na ich podstawie wniosków. Co więcej, w ramach niniejszej analizy zidentyfikowano i omówiono wyniki 12 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądów systematycznych. Wnioski autorów sformułowane na podstawie wyników badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky* są zbieżne z wnioskami zaprezentowanymi w stosunku do skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w ramach niniejszej analizy. Pomimo, że część opracowań wtórnych nie zawierała porównania satralizumabu z komparatorami, należy podkreślić wyniki przeglądów systematycznych *Aungsumart 2023*, *Luo 2022* oraz *Xu 2022*, w których wskazano, że przeciwciała monoklonalne, w tym satralizumab wykazują znacznie niższe ryzyko rzutu choroby niż standardowe leczenie. Na korzyść satralizumabu jako przedstawiciela klasy leków IL-6 świadczą również wyniki metaanaliz wyników pochodzących z opracowań *Xue 2020* i *Xue 2021*, w których wykazano, że stosowanie przeciwciał monoklonalnych prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC. Autorzy opracowań wskazali ponadto, że skoro najpoważniejsze zdarzenia niepożądane obejmują objawy związane z rzutem choroby, to wysoka skuteczność leków w zapobieganiu wystąpieniu rzutu będzie korespondować z redukcją częstości występowania tych zaburzeń.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla satralizumabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. Odnaleziono jedynie 1 publikację opisującą badanie kliniczne, będące w fazie rekrutacji uczestników, tzn. badanie *SAkuraMoon*, którego wyniki zostały częściowo opublikowane i włączone do niniejszej analizy. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Satralizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na NMOSD. Jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu tej jednostki chorobowej. Dzięki objęciu satralizumabu refundacją chorzy na NMOSD uzyskali dostęp do nowoczesnej terapii immunomodulującej, dostępnej wcześniej w ramach badań klinicznych lub programu wczesnego dostępu do leku – satralizumabu. Umożliwiło to leczenie chorych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną i zaleceniami ekspertów klinicznych [Koton-Czarnecka 2023].

Zgodnie z danymi przedklinicznymi i klinicznymi IL-6 uważana jest za kluczowy czynnik wpływający na ciężki przebieg NMOSD, powodujący stan zapalny, pogorszenie stanu zdrowia i niepełnosprawność. Zidentyfikowano opracowanie wtórne *Lotan 2021*, w którym analizowano 2 przeciwciała monoklonalne przeciwko IL-6, tj. satralizumab i tocilizumab. W ramach tego dokumentu przedstawiono podsumowanie wyników zgromadzonych na podstawie badań klinicznych, jak również opisów przypadków i seriach przypadków, że leki z tej grupy są dobrze tolerowane oraz cechują się wysoką skutecznością w odniesieniu do zapobiegania występowaniu rzutów choroby. Autorzy wskazują również, że dane pochodzące z opisów przypadków i serii przypadków znajdują potwierdzenie w badaniu RCT dla tocilizumabu (badanie *TANGO*) oraz w badaniach RCT dla satralizumabu (badanie *SAkuraSky* i badanie *SAkuraStar*).

Oceniane w badaniach dla satralizumabu punkty końcowe zostały uznane przez EMA za właściwe dla adekwatnej oceny skuteczności analizowanej interwencji. Wskazano, że w związku z tym, iż postęp niepełnosprawności następuje w wyniku kolejnych rzutów choroby, wybór czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego protokołem jako pierwszorzędowego punktu końcowego jest uzasadnione. Podobnie wybór drugorzędowych punktów końcowych odnoszących się do oceny nasilenia bólu i zmęczenia uważanych za najczęstsze i najbardziej upośledzające objawy choroby, jak również te dotyczące oceny nasilenia niepełnosprawności czy związane z oceną jakości życia uznano za odpowiednie. Wskazano jednocześnie na ograniczenie w postaci niewłaściwych punktów czasowych zdefiniowanych dla wykonania pomiarów drugorzędowych punktów końcowych. Zdaniem EMA wyniki przedstawione dla wskazanych punktów czasowych dostarczyły danych wyłącznie dla chorych, u których nie wystąpił rzut choroby. Dla części drugorzędowych punktów końcowych nie było możliwe określenie istotności statystycznej, co powoduje, że wynik uzyskany dla pierwszorzędowego punktu końcowego pozostaje bez wsparcia. Należy jednak podkreślić, iż w związku z tym nie jest zasadne umniejszanie wnioskowania o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji.

Na podstawie uzyskanych wyników należy wnioskować, iż zasadnym jest dalsze finansowanie satralizumabu w ramach Programu lekowego i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. Należy podkreślić, że leczenie satralizumabem stanowi standard postępowania w terapii NMOSD. Dodatkowym argumentem na rzecz kontynuacji objęcia satralizumabu finansowaniem ze środków publicznych jest brak finansowania opcji terapeutycznych innych niż terapia ratunkowa lub leczenie immunosupresyjne. Kontynuacja finansowania terapii

satralizumabem w populacji chorych objętych zapisami Programu lekowego pozostaje zatem w pełni uzasadniona i poparta wysokiej jakości dowodami klinicznymi z badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych a dodatkowo danymi pochodzącymi od polskich chorych włączonych do Programu lekowego B.138.FM.

8. Załączniki

8.1. Ocena skuteczności na podstawie badania *SAkuraSky*

8.1.1. Analiza wrażliwości pierwszorzędnego punktu końcowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP		HR* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
Rzut choroby – populacja ogółem (ITT)								
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	b/d	PDR na podstawie wzrostu wyniku w skali EDSS/FSS względem wartości początkowej	11 (26,8)	41	19 (45,2)	42	0,52 (0,25; 1,09)	NIE p=0,0794
		PDR niezależnie od 7-dniowego limitu oceny	9 (22,0)		19 (45,2)		0,41 (0,19; 0,92)	TAK p=0,0256
		Rzut kliniczny	18 (43,9)		27 (64,3)		0,59 (0,33; 1,08)	NIE p=0,0859
		Leczony rzut kliniczny	18 (43,9)		26 (61,9)		0,62 (0,34; 1,14)	NIE p=0,1236
		Leczony rzut kliniczny – zapalenie nerwu wzrokowego	7 (17,1)		11 (26,2)		0,59 (0,23; 1,52)	NIE p=0,2665
Rzut choroby – populacja chorych AQP4-IgG+**								
<i>SAkuraSky</i> (EMA 2021)	b/d	PDR na podstawie wzrostu wyniku w skali EDSS/FSS względem wartości początkowej	6 (22,2)	27	14 (50,0)	28	0,371 (0,140; 0,983)	TAK p=0,0387
		PDR niezależnie od 7-dniowego limitu oceny	4 (14,8)		13 (46,4)		0,266 (0,085; 0,831)	TAK p=0,0151
		Rzut kliniczny	11 (40,7)		19 (67,9)		0,528 (0,248; 1,124)	NIE p=0,0924
		Leczony rzut kliniczny	11 (40,7)		18 (64,3)		0,573 (0,267; 1,229)	NIE p=0,1477

*wartości podane przez autorów publikacji

**pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

8.1.2. Analiza wrażliwości – odsetek chorych wolnych od rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT+LP		PLC+LP	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od rzutu (populacja ITT)*						
SAkuraSky (EMA 2021)	48 tyg.	PDR na podstawie wzrostu wyniku w skali EDSS/FSS względem wartości początkowej	82,90 (b/d)	41	61,83 (b/d)	42
		PDR niezależnie od 7-dniowego limitu oceny	85,97 (b/d)		64,02 (b/d)	
		Rzut kliniczny	69,23 (b/d)		50,57 (b/d)	
		Leczony rzut kliniczny	69,23 (b/d)		52,49 (b/d)	
		Leczony rzut kliniczny – zapalenie nerwu wzrokowego	81,34 (b/d)		75,47 (b/d)	

8.2. Ocena skuteczności na podstawie badania SAkuraStar

8.2.1. Analiza wrażliwości pierwszorzędnego punktu końcowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		PLC		HR* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
Rzut choroby – populacja ogółem								
SAkuraStar (EMA 2021)	b/d	PDR ocenzone przez wpływ leczenia**	19	63	16	32	0,45 (0,23; 0,89)	TAK p=0,0194

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		PLC		HR* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
		PDR niezależnie od 7-dniowego limitu oceny wyniku w skali EDSS	21		16		0,49 (0,25; 0,95)	TAK p=0,0301
		Rzut kliniczny	31		17		0,74 (0,41; 1,35)	NIE p=0,3212
		Leczony rzut kliniczny	21		17		0,46 (0,24; 0,88)	TAK p=0,0158
		Leczony rzut kliniczny – zapalenie nerwu wzrokowego	8		7		0,43 (0,15; 1,20)	NIE p=0,0975
Rzut choroby – populacja chorych AQP4-IgG+***								
SAkuraSky (EMA 2021)	b/d	PDR na podstawie wzrostu wyniku w skali EDSS/FSS względem wartości początkowej	11 (26,8)	41	13 (56,5)	23	0,315 (0,137; 0,724)	TAK p=0,0044
		PDR niezależnie od 7-dniowego limitu oceny wyniku w skali EDSS	12 (29,3)		13 (56,5)		0,356 (0,158; 0,802)	TAK p=0,0098
		Rzut kliniczny	19 (46,3)		14 (60,9)		0,506 (0,248; 1,031)	NIE p=0,0561
		Leczony rzut kliniczny	13 (31,7)		14 (60,9)		0,313 (0,144; 0,680)	TAK p=0,021

*wartości podane przez autorów publikacji

**ocenzurowane w pierwszym dniu rozpoczęcia stosowania następujących leków: 1. terapia zapobiegająca rzutom, 2. terapia ratunkowa, 3. systemowe podawanie steroidu w innych wskazaniach przez ponad 5 dni

***pogrubiono wyniki dla populacji chorych z obecnością przeciwciał AQP4, stanowiącej populację docelową w analizowanym wskazaniu, co podyktowane jest zapisami Programu lekowego

8.2.2. Analiza wrażliwości – odsetek chorych wolnych od rzutu

Tabela 90.
Odsetek chorych wolnych od rzutu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	SAT		PLC	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
Odsetek chorych wolnych od pierwszego rzutu klinicznego (populacja ITT)*						
SAkuraStar (Trabousee 2020, EMA 2021)	48 tyg.	Ogółem	64,94 (b/d)	63	56,25 (b/d)	32
	96 tyg.		54,6 (b/d)		49,3 (b/d)	
	144 tyg.		45,0 (b/d)		32,9 (b/d)	
Odsetek chorych wolnych od pierwszego leczonego rzutu klinicznego (populacja ITT)*						
SAkuraStar (Trabousee 2020, EMA 2021)	48 tyg.	Ogółem	74,24 (b/d)	63	56,25 (b/d)	32
	96 tyg.		70,3 (b/d)		49,3 (b/d)	
	144 tyg.		65,9 (b/d)		32,9 (b/d)	
Odsetek chorych wolnych od pierwszego leczonego rzutu klinicznego – zapalenie nerwu wzrokowego (populacja ITT)*						
SAkuraStar (Trabousee 2020, EMA 2021)	48 tyg.	Ogółem	91,70 (b/d)	63	74,65 (b/d)	32
	96 tyg.		87,0 (b/d)		74,7 (b/d)	
	144 tyg.		87,0 (b/d)		74,7 (b/d)	
PDR orzeczony przez CEC, niezależnie od 7-dniowego limitu oceny wyniku w skali EDSS (populacja ITT)						
SAkuraStar (Trabousee 2020, EMA 2021)	48 tyg.	Ogółem	76,13 (b/d)	63	61,85 (b/d)	32
	96 tyg.		70,5 (b/d)		51,2 (b/d)	
	144 tyg.		61,4 (b/d)		34,1 (b/d)	
PDR ocenzone przez wpływ leków**						
SAkuraStar (EMA 2021)	48 tyg.	Ogółem	75,72 (b/d)	63	61,57 (b/d)	32

*rzut kliniczny obejmuje zarówno rzut zdefiniowany w protokole, orzeczony przez niezależny Komitet ds. klinicznych punktów końcowych (CEC), jak i rzut niezdefiniowany w protokole

**ocenzurowane w pierwszym dniu rozpoczęcia stosowania następujących leków: 1. terapia zapobiegająca rzutom, 2. terapia ratunkowa, 3. systemowe podawanie steroidu w innych wskazaniach przez ponad 5 dni

8.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 91.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla satralizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register</i>							
A Multicenter, Single Arm, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Satralizumab in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	NIH: NCT04660539 EU CTR: 2020-003413-35	Zakończone	Hoffmann-La Roche	Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności satralizumabu u chorych na NMOSD (choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia), którzy ukończyli otwarte przedłużenie badania (OLE) <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> . Chorzy otrzymają satralizumab w monoterapii lub w połączeniu z jednym z następujących leków immunosupresyjnych: azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) lub doustne kortykosteroidy	2 marca 2021 r.	28 maja 2024 r.

*badanie nie zostało zakończone, niemniej wyniki badania zostały częściowo opublikowane i włączone do niniejszej analizy
Data ostatniego wyszukiwania: 02.09.2024 r.

8.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 92.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – satralizumab

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	satralizumab OR enspryng OR sapolizumab OR "sa237" OR "sa 237" OR "sa-237" OR "ro5333787" OR "ro 5333787" OR "ro-5333787" OR "rg6168" OR "rg-6168" OR "rg 6168"	108 114	258 [^]	88
#2	"NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Opticas" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR "Devic Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR NMO OR NMOSD OR myeloopticoneuropathy OR "myeloptico neuropathy" OR "myeloptic neuropathy" OR "neuromyelitis optica" OR neuropticomyelitis OR "optic neuromyelitis"	120 031	13 492	1 070
#3	#1 AND #2	633	216	72 ^{^^}
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	136	n/d

[^]zastosowane deskryptor: tn

^{^^}liczba trafień w The Cochrane Library wynosiła: Cochrane Trials 72, Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

Data wyszukiwania: 28.08.2024 r.

8.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 93.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Satralizumab	12
	Enspryng	16

Baza	Strategia	Wynik
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Satralizumab OR Enspryng)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(Satralizumab OR Enspryng)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/	Satralizumab	11
	Enspryng	10
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Satralizumab OR Enspryng	15
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Satralizumab OR Enspryng	8
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Satralizumab	0
	Enspryng	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 02.09.2024 r.

8.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 94.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Aungsumart 2023</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niska</p>	<p>Medline, Scopus Data przeszukania: 20 lipiec 2021 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych zarejestrowanych we wskazaniu NMOSD (tj. satralizumabu, ekulizumabu i inebilizumabu) i używanych poza wskazaniem rejestracyjnym, tj. rytuksymabu i tocylicumabu) w porównaniu z obecnie stosowanymi standardowymi metodami leczenia NMOSD.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 7 badań RCT, w których łącznie wzięło udział 776 chorych (w tym 2 RCT dla satralizumabu, tj. <i>SAkuraStar</i> i <i>SAkuraSky</i>).</p> <p>Zarówno zatwierdzone przez FDA, jak i niezarejestrowane przeciwciała monoklonalne wykazywały znacznie niższe ryzyko rzutu choroby niż standardowe leczenie z HR (95% CI) wynoszącym odpowiednio 0,13 (0,07; 0,24) i 0,16 (0,07; 0,37).</p> <p>Ponadto, stosowanie przeciwciał monoklonalnych zatwierdzonych przez FDA wiązało się z o 20% niższym ryzykiem rzutu niż w przypadku stosowania niezarejestrowanych przeciwciał monoklonalnych. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie.</p> <p>Współczynniki ARR były również niższe w przypadku przeciwciał monoklonalnych zatwierdzonych przez FDA i przeciwciał monoklonalnych niezarejestrowanych w porównaniu do leczenia standardowego, ze średnią różnicą (95% CI) między grupami wynoszącą odpowiednio 0,27 (-0,37; -0,16) i 0,31 (-0,46; -0,16). Różnica między zarejestrowanymi i niezarejestrowanymi przeciwciałami nie była istotna statystycznie.</p> <p>Nie zidentyfikowano istotnie statystycznych różnic między przeciwciałami monoklonalnymi a standardowym</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				leczeniem w analizie wyniku w skali EDSS i poważnych zdarzeń niepożądanych.
<i>Clardy 2024</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials Data przeszukiwania: 8 marca 2023 r. Dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne, rejestr badań klinicznych oraz literaturę szarą	Porównanie rawalizumabu względem innych zarejestrowanych leków w populacji NMOSD z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG (w tym SAT), poprzez przeprowadzenie metaanalizy sieciowej.	Do przeglądu włączono 5 badań klinicznych, w tym 2 badania RCT dla SAT w populacji docelowej spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>SAkuraStar</i> (NCT02073279) i <i>SAkuraSky</i> (NCT02028884). W oparciu o analizę prawdopodobieństw, stwierdzono, że chorzy otrzymujący rawalizumab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym byli mniej narażeni na wystąpienie rzutu choroby w porównaniu z chorymi otrzymującymi satralizumab lub inebilizumab. Nie stwierdzono różnic między rawalizumabem a ekulizumabem. Rawalizumab, ekulizumab i inebilizumab nie stanowią komparatorów dla satralizumabu w niniejszej analizie. W ramach przeglądu <i>Clardy 2024</i> nie przedstawiono porównania SAT względem przyjętych w analizie komparatorów.
<i>Gao 2021</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	PubMed Data przeszukania: od stycznia 2000 do 15 października 2020 r. Pozostałe informacje pochodziły ze strony clinicaltrial.gov oraz charakterystyki produktu.	Przegląd właściwości farmakologicznych, dowodów klinicznych oraz spozycjonowanie satralizumabu w schemacie terapeutycznym leczenia NMOSD.	Do przeglądu włączono 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>SAkuraStar</i> (NCT02073279) i <i>SAkuraSky</i> (NCT02028884). Na podstawie badania <i>SAkuraStar</i> stwierdzono, że leczenie SAT w monoterapii u chorych z NMOSD może zapobiegać wystąpieniu rzutu oraz redukować częstość występowania rzutów choroby, szczególnie u chorych z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG. Z kolei wyniki badania <i>SAkuraStar</i> dowiodły, iż dodanie SAT do leków immunosupresyjnych zapobiegających rzutom (dalej zwane LP, tj. leczenie podtrzymujące) prowadzi do

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>zmniejszenia ryzyka wystąpienia rzutu choroby w porównaniu do grupy chorych poddanych terapii PLC³¹. W badaniu <i>SAkuraStar</i> częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie SAT niż PLC (92% vs 75%), a częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona (19% vs 16%). W badaniu <i>SAkuraSky</i> częstość występowania AE była wyższa w grupie kontrolnej niż badanej (95% vs 90%). Badania kliniczne wskazują, że SAT jest dobrze tolerowany. Większość zdarzeń miała łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia, a zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia występowały z niską częstością.</p>
<i>Kharel 2021</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA³²; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Embase, Cochrane Library; Data przeszukania: 5 grudzień 2020 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych inhibitorów receptora interleukiny-6 w leczeniu NMO /NMOSD.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 9 badań (w tym <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i>) z udziałem 202 chorych. Na podstawie badań dla satralizumabu wykazano skuteczność SAT względem PLC w zmniejszaniu liczby zdefiniowanych w protokole rzutów choroby. W badaniu <i>SAkuraStar</i> rzuty wystąpiły u 30% chorych otrzymujących SAT w porównaniu z 50% chorych otrzymujących PLC, natomiast w badaniu <i>SAkuraSky</i> rzuty wystąpiły u 20% chorych otrzymujących SAT w porównaniu z 43% chorych otrzymujących PLC. Na podstawie badań <i>SAkura</i>, odnotowano wysoki odsetek chorych wolnych od rzutu choroby w okresie</p>

³¹ Autorzy przeglądu grupę kontrolną w badaniu *SAkuraStar* określają jako PLC, tymczasem w badaniu chorzy stosowali jednoczesne leczenie podtrzymujące, na które składała się terapia immunosupresyjna zapobiegająca rzutom. W pozostałych częściach raportu grupę kontrolną z badania opisano jako PLC+LP.

³² Przeprowadzono metaanalizę tylko dla tocilizumabu, dla satralizumabu przeprowadzono wyłącznie syntezę jakościową

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>obserwacji (odpowiednio 70% i 80%) oraz zmniejszenie ARR i EDSS w stosunku do wartości wyjściowych.</p> <p>W badaniu <i>SAkuraSky</i> wskaźnik ARR w okresie podwójnie ślepej próby wynosił 0,11 w grupie SAT i 0,32 w grupie PLC. W badaniu <i>SAkuraStar</i> zmiana ARR w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 0,17, co wskazuje na zmniejszenie ARR przy stosowaniu inhibitorów receptora IL-6 w porównaniu z PLC.</p> <p>Terapia inhibitorami IL-6 wykazała obiecujące wyniki z dobrą skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu NMOSD.</p> <p>We wszystkich 9 włączonych badaniach, zdarzenia niepożądane zgłaszano wśród łącznie 198 chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, dróg moczowych, hipercholesterolemia, leukopenia, zmęczenie i niedokrwistość.</p>
<i>Kong 2021</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Embase, Cochrane Library Data przeszukania: lipiec 2020</p>	<p>Aktualizacja danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu NMOSD oraz określenie różnic w efekcie leczenia między chorymi z dodatnim i ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG.</p>	<p>Do przeglądu włączono 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>SAkuraStar</i> (NCT02073279) i <i>SAkuraSky</i> (NCT02028884).</p> <p>Pozostałe badania RCT dotyczyły terapii inebilizumabem, rytuksymabem, ekulizumabem i tocilizumabem. Komparator w ww. badaniach stanowiło PLC³³ lub azatiopryna.</p> <p>Zbiorcza analiza wyników 4 badań RCT wykazała, iż stosowanie leków takich jak satralizumab, inebilizumab, tocilizumab wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka rzutu choroby względem komparatora (HR: 0,32;</p>

³³ Autorzy przeglądu opisują grupę kontrolną jako PLC, tymczasem w niektórych badaniach chorzy mogli stosować jednocześnie leczenie podtrzymujące, na które składa się terapia immunosupresyjna.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>95% CI: 0,23; 0,46; p <0,001). Analiza w podgrupach wykazała pozytywną zależność między leczeniem tymi lekami a uzyskiwaniem korzystnego efektu terapeutycznego u chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał AQP4-IgG (HR: 0,18; 95% CI: 0,10; 0,32; p <0,001). W podgrupie chorych z ujemnych statusem przeciwciał AQP4-IgG różnica między grupami nie była istotna statystycznie.</p> <p>Zbiorcza analiza 4 badań RCT (dla satralizumabu, rytuksymabu i ekulizumabu) wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmiany wyniku w skali EDSS w porównaniu z wartością początkową.</p> <p>Na podstawie zbiorczej analizy z 6 badań RCT stwierdzono, że stosowanie przeciwciał monoklonalnych nie prowadziło do zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną.</p>
<i>Luo 2022</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Embase; Data przeszukania: 24 styczeń 2022 r.</p>	<p>Przeprowadzenie kompleksowego porównania działania 7 produktów leczniczych (ekulizumab, inebilizumab, satralizumab, rytuksymab, tocilizumab, azatiopryna i mykofenolan mofetylu) w zapobieganiu rzutom NMOSD.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą modelową włączono 24 badania (w tym <i>SAkuraStar</i>) obejmujące 2 207 chorych.</p> <p>Wyniki wykazały, że terapia przeciwciałami monoklonalnymi może istotnie wydłużyć czas do pierwszego rzutu choroby.</p> <p>Szacowany (dla okresu wynoszącego 24 mies.) odsetek chorych bez rzutu choroby leczonych satralizumabem wyniósł 69,5%.</p> <p>Satralizumab wykazał przewagę w stosunku do AZA (59,6%), MMF (67,6%) i PLC (36,7%).</p>
<i>Velasco 2021</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB;</p>	<p>Medline, Embase, Lilacs Filtr czasowy: styczeń 2006 do styczeń 2021</p>	<p>Ocena skuteczności terapii stosowanych w NMO.</p>	<p>Do przeglądu włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. badanie <i>SAkuraSky</i> (NCT02028884). Pozostałe badania w ramieniu badanym i kontrolnym obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab, azatioprynę, mykofenolan;

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne artykułów i przeglądów.		<ul style="list-style-type: none"> ekulizumab + leczenie podtrzymujące, standardowa opieka; azatioprynę, tocilizumab. <p>Ze względu na heterogeniczność badań włączonych do przeglądu odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy.</p> <p>Stosowanie satralizumabu w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną zapobiegającą rzutom wiązało się z mniejszą zmianą wyniku w skali EDSS (poprawą) w porównaniu z ekulizumabem w monoterapii lub skojarzeniu z terapią immunosupresyjną.</p> <p>Leczenie satralizumabem, ekulizumabem i tocilizumabem wiązało się z mniejszą liczbą chorych z rzutem choroby niż w ramieniu kontrolnym.</p> <p>Większość zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem SAT dotyczyła infekcji oraz reakcji związanych z iniekcją.</p> <p>Autorzy przeglądu stwierdzili, iż leczenie satralizumabem, rytuksymabem, ekulizumabem oraz tocilizumabem jest wysoce skuteczne i bezpieczne, jednak dla rytuksymabu dostępnych jest więcej dowodów oraz terapia ta okazała się być skuteczna w większej liczbie punktów końcowych.</p>
<i>Wingerchuk 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz metriały konferencyjne i rejestr badań klinicznych; Data przeszukania: 11 wrzesień 2020 r.	Ocena względnej skuteczności wszystkich zatwierdzonych przez FDA terapii (ekulizumab, inebilizumab i satralizumab) poprzez przeprowadzenie NMA w oparciu o opublikowane dane z RCT u dorosłych z AQP4+ NMOSD.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 29 publikacji z 4 badań RCT, w tym <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> . Współczynniki ryzyka sugerują, że chorzy otrzymujący ekulizumab byli mniej narażeni na wystąpienie rzutu choroby w porównaniu z chorymi otrzymującymi satralizumab lub inebilizumab Ekulizumab i inebilizumab nie stanowią komparatorów dla satralizumabu w niniejszej analizie. W ramach przeglądu <i>Wingerchuk 2022</i> nie przedstawiono porównania SAT względem przyjętych w analizie komparatorów.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Xu 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	PubMed, Embase, Cochrane Library, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i Web of Science; Data przeszukania: czerwiec 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie na podstawie referencji.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu NMOSD.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 7 badań (w tym <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i>) obejmujących 775 chorych (485 w grupie otrzymującej przeciwciała monoklonalne i 290 w grupie kontrolnej). W ramach metaanalizy oceniano badania dla SAT, rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz tocilizumabu. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy zarówno wśród chorych ogółem (HR 0,24, 95% CI: 0,14; 0,40, $p < 0,00001$), jak i wśród chorych AQP4-IgG+ (HR 0,18, 95% CI: 0,11; 0,29, $p < 0,00001$) odsetek chorych wolnych od rzutów choroby był istotnie statystycznie wyższy niż w grupach kontrolnych. . Zmiana średnich wartości w skali EDSS na podstawie metaanalizy badań wyniosła -0,29 (95% CI: -0,09; -0,51, $p = 0,005$). Wyniki dotyczą zbiorczej analizy wszystkich interwencji łącznie.
<i>Xue 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, CENTRAL, clinicaltrials.gov	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu NMOSD.	Do przeglądu włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. badanie <i>SAkuraSky</i> (NCT02028884). Pozostałe badania RCT obejmowały: inebilizumab, rytuksymab i ekulizumab. Komparatorem w badaniach było PLC ³⁴ . Metaanaliza wyników wykazała, że stosowanie PM wiąże się z istotną statystycznie: redukcją rocznego wskaźnika rzutów, ryzyka rzutu choroby, redukcją wyniku w skali EDSS, redukcją częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych względem grupy kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast istotnych

³⁴ Autorzy przeglądu opisują grupę kontrolną jako PLC, tymczasem w niektórych badaniach chorzy mogli stosować jednoczesne leczenie podtrzymujące, na które składa się terapia immunosupresyjna.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				statystycznie różnic między PM a komparatorem w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych czy zgonów.
<i>Xue 2020a</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przeгляд o bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, CENTRAL, clinicaltrials.gov	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu NMOSD.	Do przeglądu włączono 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>SAkuraStar</i> (NCT02073279) i <i>SAkuraSky</i> (NCT02028884). Pozostałe badania RCT obejmowały: inebilizumab, rytuksymab, ekulizumab i tocilizumab. Komparator w ww. badaniach stanowiło PLC. ³⁴ Metaanaliza wyników wykazała, że terapia PM skutecznie redukuje ryzyko rzutu choroby, wartość ARR, wartość wyniku w skali EDSS oraz częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Ponadto analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między PM a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych czy zgonów. Analiza w podgrupach wykazała, iż satralizumab i tocilizumab są skuteczniejsze w odniesieniu do redukcji wyniku w skali EDSS niż pozostałe oceniane PM.
<i>Yin 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przeгляд o niskiej jakości.	PubMed, Embase, Cochrane Library; Data przeszukania: do 31 sierpnia 2021 r.	Porównanie i uszeregowanie skuteczności i tolerancji obecnie stosowanych przeciwciał monoklonalnych i leków immunosupresyjnych w NMOSD.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 25 badań RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, w których łącznie wzięło udział 2 919 chorych (w tym <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i>). Przeгляд z metaanalizą został zaprojektowany w celu zhierarchizowania leków w leczeniu NMOSD, niemniej jednak większość przedstawionych leków nie stanowi komparatora dla satralizumabu w Polsce. W związku z tym, przedstawiono jedynie informacje odnoszące się do SAT i przyjętych w analizie komparatorów. Na podstawie badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> SAT wykazuje porównywalne bezpieczeństwo względem

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz w ocenie nietolerancji żołądkowo-jelitowej. Ponadto, SAT wykazuje istotną statystycznie przewagę względem PLC w ocenie rzutów i rocznego wskaźnika rzutów choroby.</p>

8.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 95.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		<i>Aungsumart 2023</i>	<i>Clardy 2024</i>	<i>Gao 2021</i>	<i>Kharel 2021³⁵</i>	<i>Kong 2021</i>	<i>Luo 2022</i>	<i>Velasco 2021</i>	<i>Wingerchuk 2022</i>	<i>Xu 2022</i>	<i>Xue 2020</i>	<i>Xue 2020a</i>	<i>Yin 2023</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

³⁵ Przeprowadzono metaanalizę tylko dla tocilizumabu, dla satralizumabu i przeprowadzono wyłącznie syntezę jakościową

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		<i>Aungsumart 2023</i>	<i>Clardy 2024</i>	<i>Gao 2021</i>	<i>Kharel 2021³⁵</i>	<i>Kong 2021</i>	<i>Luo 2022</i>	<i>Velasco 2021</i>	<i>Wingerchuk 2022</i>	<i>Xu 2022</i>	<i>Xue 2020</i>	<i>Xue 2020a</i>	<i>Yin 2023</i>
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	Nie dotyczy	n/d	TAK	TAK	Nie dotyczy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		<i>Aungsumart 2023</i>	<i>Clardy 2024</i>	<i>Gao 2021</i>	<i>Kharel 2021³⁵</i>	<i>Kong 2021</i>	<i>Luo 2022</i>	<i>Velasco 2021</i>	<i>Wingerchuk 2022</i>	<i>Xu 2022</i>	<i>Xue 2020</i>	<i>Xue 2020a</i>	<i>Yin 2023</i>
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	NIE	Nie dotyczy	n/d	TAK	TAK	Nie dotyczy	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Częściowo TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		<i>Aungsumart</i> 2023	<i>Clardy</i> 2024	<i>Gao</i> 2021	<i>Kharel</i> 2021 ³⁵	<i>Kong</i> 2021	<i>Luo</i> 2022	<i>Velasco</i> 2021	<i>Wingerchuk</i> 2022	<i>Xu</i> 2022	<i>Xue</i> 2020	<i>Xue</i> 2020a	<i>Yin</i> 2023
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	NIE	NIE	n/d	Nie dotyczy ³⁶	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

³⁶ Autorzy przeprowadzili kompleksowy przegląd literatury oraz uzasadnili odstąpienie od oceny błędów publikacji. Odstąpiono od oceny błędów publikacji na podstawie wykresów lejkowych i testu Egger'a, ponieważ we wszystkich przeprowadzonych metaanalizach uwzględniono mniej niż 10 badań, które są zalecane do wykonania takiej oceny.

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

8.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

8.8.1. Badanie *SAkuraSky*

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

METODYKA

Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, fazy III, po którym następował otwarty okres kontynuacji.

Chorzy kwalifikowali się do udziału w otwartym przedłużeniu badania (OLE), jeśli doświadczyli rzutu choroby zdefiniowanego w protokole badania, rzutu choroby leczonego terapią ratunkową lub którzy ukończyli okres podwójnie ślepej próby.

Rozpoczęcie fazy OLE miało miejsce 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki w okresie podwójnie ślepej próby. Chorzy, którzy zostali włączeni do OLE z powodu rzutu choroby, rozpoczynali leczenie SAT w sposób otwarty, z lub bez jednoczesnego leczenia supresyjnego ≥ 30 dni po wystąpieniu rzutu choroby.

W ramach OLE wszyscy chorzy otrzymywali leczenie SAT (także chorzy, którzy w ramach fazy podwójnie zaślepienia przyjmowali PLC).

Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy chorych stosujących satralizumab s.c. (SAT) w dawce 120 mg lub do grupy placebo s.c. (PLC). Przydzieloną interwencję stosowano w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako terapię dodaną do leczenia immunosupresyjnego (leczenie podtrzymujące) w ustabilizowanych dawkach. Zastosowano stratyfikację według wyjściowego rocznego wskaźnika rzutów (1 vs. >1) i regionu geograficznego (Azja vs. Europa lub inne). Podanie badanego leku powinno nastąpić tego samego dnia co randomizacja. Chorych zrandomizowano przy użyciu interaktywnych systemów odpowiedzi internetowej i odpowiedzi głosowej (IxRS, ang. *Interactive Web Response and Voice Response Systems*). IxRS przydzielił chorych do grupy leczenia na podstawie wstępnie zdefiniowanej listy randomizacji.

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: badane leki (SAT i PLC) były dostarczane w identycznych fiolkach i miały podobny kolor i wygląd, umożliwiając w ten sposób utrzymanie podwójnego zaślepienia. Chorzy oraz cały personel ośrodka badawczego byli zaślepieni w zakresie przydziału chorych do grup do czasu zakończenia przez wszystkich chorych fazy podwójnie zaślepienia lub wcześniejszego zakończenia badania lub ujawnienia przydziału chorych do grup. Chorzy, personel badawczy, osoby dokonujące oceny i analitycy danych byli zaślepieni w zakresie przydziału leczenia od momentu randomizacji do zamknięcia bazy danych następującymi metodami:

- dane randomizowane są ściśle poufne do czasu ujawnienia przydziału chorych do grup i nie są dostępne dla nikogo innego zaangażowanego w badanie;
- przydzielone leczenie (SAT lub PLC) pozostanie nieznane, przez wykorzystanie preparatów identycznych pod względem opakowania, oznakowania, harmonogramu podawania i wyglądu;
- rzut choroby jest oceniany bez udziału badacz odpowiedzialnego za opiekę nad chorym;

Ponadto personel ośrodka, osoba monitorująca badanie, sponsor i zespół badawczy nie mieli dostępu do niektórych wyników laboratoryjnych (w tym stężenia SAT w surowicy) przed analizą pierwotną;

Opis utraty chorych z badania: spośród 83 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 57 (68,7%)³⁷ chorych, w tym:

- z grupy SAT utracono 22 (53,7%) chorych spośród 41, w tym: 10 (24,4%) z powodu zastosowania terapii ratunkowej, 8 (19,5%) z powodu rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem, 3 (7,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu w fazie podwójnie zaślepienia oraz 1 (2,4%) z powodu zwiększenia dawki lub zmiany leczenia stosowanego w czasie rozpoczęcia badania;

³⁷ Łącznie spośród 83 chorych utracono 26 (31,3%) z powodu rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem, chorzy zostali następnie włączeni do otwartej przedłużonej fazy badania

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

- z grupy PLC utracono 35 (83,3%) chorych spośród 42, w tym 18 (42,9%) z powodu rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem, 8 (19,0%) z powodu zastosowania terapii ratunkowej, 7 (16,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu w fazie podwójnie zaślepionej oraz 2 (4,8%) z powodu zwiększenia dawki lub zmiany leczenia stosowanego w czasie rozpoczęcia badania;

Skala Jadad: 5/5;

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności oparto na populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem oraz na modelu sterowanym zdarzeniami (ang. *event-driven design*). Populacje uwzględnione w analizie skuteczności obejmowały:

- populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intent-to-treat*), która obejmuje wszystkich chorych zrandomizowanych do fazy podwójnie zaślepionej w badaniu;
- populację zgodną z protokołem (ang. *Per-Protocol Set*), obejmującą wszystkich chorych w populacji ITT, którzy otrzymali co najmniej 3 dawki badanego leku, którzy nie naruszyli protokołu w sposób znaczny, tj. mający wpływ na skuteczność;
- populację wszystkich leczonych chorych (ang. *All-Patients-Treated Population*), zdefiniowana jako wszyscy włączeni chorzy, którzy w dowolnym momencie przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Ponadto wszystkie zmienne bezpieczeństwa były analizowane na podstawie populacji bezpieczeństwa (SAF, ang. *Safety Population*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Dodatkowo, w badaniu przeprowadzono analizę dla populacji nastolatków, którą definiowano jako wszyscy chorzy w wieku młodzieńczym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Chugai Pharmaceutical;

Liczba ośrodków: 34 ośrodki w 11 krajach (Francja, Hiszpania, Japonia, Niemcy, Polska, Stany Zjednoczone, Tajwan, Ukraina, Węgry, Wielka Brytania, Włochy);

Okres obserwacji: w publikacji *Yamamura 2019* podano informację, że mediana czasu trwania leczenia SAT i PLC wynosiła odpowiednio 107,4 tygodnia (zakres: 2; 224) oraz 32,5 tygodnia (zakres: 0; 180).³⁸ Mediana czasu leczenia SAT łącznie w fazie zaślepionej i w czasie kontynuacji badania wyniosła 143,1 tyg. (zakres: 15; 224). Data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.;

Mediana ekspozycji wynosiła (*Yamamura 2022*):

- dla SAT: 2,1 roku (zakres: 0,0; 4,3; IQR: 0,4; 2,8) w okresie podwójnie ślepej próby i 4,4 roku (zakres: 0,1; 7,0; IQR: 2,6; 5,8) w okresie OST;
- dla PLC w okresie podwójnie ślepej próby: 0,6 roku (zakres: 0,0; 3,5; IQR: 0,2; 2,2);

Okres podwójnie ślepej próby zakończył się, gdy całkowita liczba PDR osiągnęła 26 (data odcięcia danych: 6 czerwca 2018 r.).

Całkowity okres leczenia satralizumabem (OST) obejmował chorych otrzymujących ≥ 1 dawkę SAT w okresach fazy podwójnie zaślepionej i/lub OLE (data odcięcia danych: 22 lutego 2021 r.). Bezpieczeństwo oceniano oddzielnie podczas fazy podwójnie zaślepionej i OST (*Kleiter 2022*);

Analiza statystyczna: Rozważania dotyczące wielkości próby opierają się na następujących założeniach: (1) dwustronny test log-rank; (2) moc 80% na poziomie istotności 5%; (3) 66,5% zmniejszenie ryzyka rzutu; (4) czas do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole w grupie placebo po rozkładzie wykładniczym; (5) 2-letni wskaźnik rezygnacji wynoszący 10%.

Do kontrolowania odsetka wyników fałszywie dodatnich przy ogólnym poziomie istotności $\alpha=5\%$ dla pierwszorzędowego punktu końcowego i dwóch kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zastosowano metodę bramkowania seryjnego. Te trzy punkty końcowe analizowano w porządku hierarchicznym, zaczynając od pierwotnego punktu końcowego, następnie przez punkt końcowy bólu w skali VAS, a kończąc na punkcie końcowym FACIT-F. Wartości p nie były przedstawiane, jeśli nie została osiągnięta istotność statystyczna dla punktu końcowego, który był wyżej w hierarchii testów. Różnice w rocznych częstości rzutów skorygowano o wyjściową roczną częstość rzutów i region geograficzny za pomocą modelu regresji Poissona.

Analiza pierwotna została przeprowadzona po wystąpieniu 26 zdarzeń rzutu choroby zdefiniowanych w protokole, jak opisano w planie analizy statystycznej. Zastosowano dwustronny test log-rank, stratyfikowany

³⁸ w części publikacji *Yamamura 2019* dotyczącej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo informację, iż średni czas leczenia (SD) w okresie podwójnie ślepej próby wyniósł 94,1 (72,6) tygodnia w grupie satralizumabu i 66,0 (61,4) tygodnia w grupie placebo.

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

według wyjściowego rocznego wskaźnika rzutów i regionu geograficznego. Do oszacowania rozkładu czasu do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole zastosowano analizę Kaplana-Meiera. Efekt leczenia wyrażono za pomocą współczynników ryzyka i 95% przedziałów ufności przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją według wyjściowego rocznego odsetka rzutów i regionu geograficznego. Przeprowadzono wcześniej określoną analizę podgrup dla czasu do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole, zgodnie ze statusem serologicznym AQP4-IgG w badaniu przesiewowym (seropozytywna lub seronegatywna zgodnie z testem immunoenzymatycznym).

Dane zostały ocenzone w przypadku chorych, którzy przerwali badanie, którzy otrzymali terapię ratunkową, u których odnotowano zwiększenie dawki lub zmianę leczenia stosowanego w czasie rozpoczęcia badania lub którzy kontynuowali badanie w dniu odcięcia danych. W celu oceny wpływu wczesnego cenzurowania przeprowadzono cztery analizy *post hoc* z zastosowaniem wielokrotnej imputacji dla chorych z ocenianymi danymi (wyłączając chorych, którzy w czasie odcięcia danych nadal uczestniczyli w badaniu) i przedstawiono wraz z główną analizą pierwotnego wyniku.

Do opisanego rozkładu czasu do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole zastosowano wstępnie określone punkty końcowe skuteczności (odsetek chorych bez rzutu, z 95% przedziałami ufności) w odstępach 24-tygodniowych. Zmiany kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (ból w skali VAS i punktacja FACIT-F) analizowano metodą analizy kowariancji. Dla kluczowych analiz wtórnych zgodnie z planem analizy statystycznej imputowano brakujące wartości przy użyciu metody BOCF (ang. *baseline observation carried forward method*), polegającej na zastąpieniu brakującej wartości danego parametru wartością wyjściową. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych jako wyniki główne podano wyniki analiz *post hoc* z imputacją brakujących danych. W przypadku brakujących danych związanych z drugorzędowymi ciągłymi punktami końcowymi, z wyjątkiem ostrości widzenia, zastosowano analizę z powtarzaniem pomiarów w modelu mieszanych efektów, aby uwzględnić wszystkie dane w fazie podwójnie zaślepionej;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 12-74 r.ż.;
- rozpoznanie
 - 1) NMO (AQP4-IgG+ lub AQP4-IgG-) spełniającego wszystkie poniższe kryteria (wg kryteriów diagnostycznych przedstawionych przez Wingerchuka i wsp. w 2006 r.):
 - zapalenie nerwu wzrokowego;
 - ostre zapalenie szpiku;
 - co najmniej dwa z trzech kryteriów dodatkowych:
 - ciągłe uszkodzenie rdzenia kręgowego zidentyfikowane w badaniu MRI obejmujące 3 segmenty kręgów;
 - MRI mózgu nie spełnia kryteriów diagnostycznych dla SM.
 - 2) lub rozpoznanie NMOSD, spełniającego jedno z poniższych kryteriów (wg kryteriów Wingerchuk 2007 dla NMOSD z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4Ab podczas badań przesiewowych³⁹):
 - idiopatyczne pojedyncze lub nawracające przypadki podłużnie rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥3 zmiany w MRI rdzenia kręgowego);
 - zapalenie nerwu wzrokowego: nawracające lub jednoczesne obustronne;
- udokumentowane co najmniej 2 rzuty choroby, z których co najmniej jeden wystąpił w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- wynik w skali EDSS⁴⁰ od 0 do 6,5 włącznie podczas badania przesiewowego;
- stosowanie doustnych kortykosteroidów, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu w stałej dawce w monoterapii przez 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (w przypadku chorych w wieku od 12. do 17.

³⁹ W przypadku chorych w wieku od 12 do 17 lat co najmniej 4 chorych powinno mieć dodatni test w kierunku przeciwciał anti-AQP4Ab podczas badania przesiewowego. Wynik badania przesiewowego jest oparty na danych z próbki krwi pobranej podczas wizyty przesiewowej lub danych z próbki krwi zebranych przed wizytą przesiewową i zbadanych przez osobę wyznaczoną przez sponsora.

⁴⁰ Wyniki w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności EDSS wahają się od wartości 0 (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 (zgon)

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

lat dozwolone było stosowanie azatiopryny w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami lub mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami jako podstawowych sposobów zapobiegania rzutom).

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem anty-IL-6 (np. tocylizumab), alemtuzumabu oraz zabiegu napromieniania całego ciała lub przeszczepienia szpiku kostnego, w dowolnym czasie przed rozpoczęciem leczenia;
- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem anty-CD20, ekulizumabem, belimumabem, interferonem, natalizumabem, octanem glatirameru, fingolimodem, teryflunomidem lub fumaranem dimetylu w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- wcześniejsze leczenie anty-CD4, kładrybiną lub mitoksantronem w czasie 2 lat przed rozpoczęciem leczenia;
- leczenie dowolnym lekiem badanym w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- ciąża lub laktacja;
- dodatni wynik testu ciążowego w surowicy podczas badania przesiewowego lub niechęć do stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku w przypadku kobiet w wieku rozrodczym;
- wszelkie zabiegi chirurgiczne (z wyjątkiem drobnych zabiegów) w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- rozpoznanie innej choroby demielinizacyjnej lub postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii;
- rozpoznane ciężkie niekontrolowane choroby współistniejące, które mogą uniemożliwić udział chorego w badaniu takie jak: inne choroby układu nerwowego, choroby układu krążenia, choroby układu krwiotwórczego/hematopoezy, choroby układu oddechowego, choroby mięśni, choroby endokrynologiczne, choroby nerek/urologiczne, choroby układu pokarmowego, wrodzony lub nabyty ciężki niedobór odporności;
- rozpoznane aktywne zakażenie (wyłączając zakażenia grzybicze macierzy paznokci lub próchnicy zębów) w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- rozpoznanie przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C;
- nadużywania narkotyków lub alkoholu w czasie 1 roku przed rozpoczęciem leczenia;
- zapalenia uchyłków w wywiadzie, które zdaniem badacza może prowadzić do zwiększonego ryzyka powikłań, takich jak perforacja dolnego odcinka przewodu pokarmowego;
- aktywna gruźlica (z wyłączeniem chorych otrzymujących chemioprophylaktykę z powodu utajonego zakażenia gruźlicą);
- rozpoznana aktywna śródmiąższowa choroba płuc;
- przyjęcie jakiegokolwiek żywej lub żywej szczepionki atenuowanej w czasie 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- nowotwory złośliwe w czasie ostatnich 5 lat, w tym guzy lite, nowotwory hematologiczne i rak *in situ* w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry lub raka *in situ* szyjki macicy, który został całkowicie wycięty i wyleczony);
- ciężka reakcja alergiczna na lek biologiczny w wywiadzie (np. wstrząs, reakcje anafilaktyczne);
- myśli samobójcze w czasie 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub historia próby samobójczej w czasie 3 lat przed badaniem przesiewowym;
- nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych:
 - liczba białych krwinek $<3,0 \times 10^3/\mu\text{l}$;
 - bezwzględna liczba neutrofilii $<2,0 \times 10^3/\mu\text{l}$;
 - całkowita liczba limfocytów $<0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$;
 - liczba płytek krwi $<10 \times 10^4/\mu\text{l}$;
 - stężenie aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej $>1,5$ -krotność GGN.

Dane demograficzne – populacja ogółem

Parametr	SAT+LP	PLC+LP
Liczba chorych	41	42
Mężczyźni, n (%)	4 (9,8)	2 (4,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,8 (16,1)	43,4 (12,0)
Wiek, n (%)	<18 r.ż.	3 (7,1)
	≥18 r.ż.	39 (92,9)
Wiek w czasie wystąpienia objawów, średnia (SD)	35,4 (16,9)	38,8 (12,0)

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]			
Wzrost, średnia (SD) [cm]		162,00 (8,69)	163,63 (6,88)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		61,76 (14,41)	64,41 (18,42)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		23,50 (4,91)	23,91 (5,90)
Region geograficzny, n (%)	Azja	16 (39,0)	18 (42,9)
	Europa lub inny ⁴¹	25 (61,0)	24 (57,1)
Rasa, n (%)	Azjatycka (Japończycy)	11 (26,8)	10 (23,8)
	Azjatycka (inna niż Japończycy)	6 (14,6)	8 (19,0)
	Czarnoskórzy / Afroamerykanie	0 (0,0)	2 (4,8)
	Biała	24 (58,5)	21 (50,0)
	Inna	0 (0,0)	1 (2,4)
Rozpoznanie ⁴² , n (%)	Zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych	33 (80,5)	28 (66,7)
	Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia	8 (19,5)	14 (33,3)
Obecność przeciwciał przeciwko AQP4, n (%)		27 (65,9)	28 (66,7)
Roczny wskaźnik rzutów (ARR, ang. <i>annual relapse rate</i>) w czasie ostatnich 2 lat, średnia (SD)		1,5 (0,5)	1,4 (0,5)
ARR na początku badania, średnia (SD)		1,48 (0,63)	1,50 (0,60)
Kategoria ARR, n (%)	1	20 (48,8)	20 (47,6)
	>1	21 (51,2)	22 (52,4)
Wynik EDSS, średnia (SD)		3,83 (1,57)	3,63 (1,32)
Ocena bólu w skali VAS ⁴³ , średnia (SD)		27,6 (28,2)	34,6 (26,1)
Wynik FACIT-F ⁴⁴ , średnia (SD)		34,7 (10,5)	34,7 (10,5)
Leczenie podtrzymujące w czasie rozpoczęcia terapii SAT, n (%)	GKS p.o.	17 (41,5)	20 (47,6)
	AZA	16 (39,0)	13 (31,0)
	MMF	4 (9,8)	8 (19,0)

⁴¹ Inny region geograficzny odnosi się do Stanów Zjednoczonych

⁴² U chorych rozpoznano zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych – chorzy seropozytywni lub seronegatywni dla przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG), zgodnie z opublikowanymi kryteriami lub choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia – wyłącznie chorzy AQP4-IgG pozytywni, zgodnie z opublikowanymi kryteriami, z idiopatycznym pojedynczym lub nawrotowym epizodem podłużnego rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥3 uszkodzenia rdzenia kręgowego w odcinku rdzenia kręgowego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego) lub nawracającym lub równoczesnym zapaleniem nerwu wzrokowego w obu gałkach ocznych.

⁴³ Wyniki w skali wizualno-analogowej (VAS) do oceny bólu mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na większy ból.

⁴⁴ Wyniki kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – domena zmęczenie (FACIT-F, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) mieszczą się w zakresie od 0 do 52, przy czym niższe wyniki wskazują na większe zmęczenie.

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]			
	AZA + GKS p.o.	3 (7,3)	0 (0,0)
	MM + GKS p.o.	1 (2,4)	1 (2,4)
Dane demograficzne – populacja w podgrupach			
Parametr		AQP4-IgG+	AQP4-IgG-
Liczba chorych		55	28
Mężczyźni, n (%)		0 (0,0)	6 (21,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,9 (14,2)	38,5 (13,6)
Wiek w czasie wystąpienia objawów, średnia (SD)		39,0 (14,2)	33,4 (15,0)
Region geograficzny, n (%)	Azja	26 (47,3)	8 (28,6)
	Europa lub inny ⁴⁵	29 (52,7)	20 (71,4)
Rozpoznanie ⁴⁶ , n (%)	NMO	33 (60,0)	28 (100,0)
	NMOSD	22 (40,0)	0 (0,0)
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w czasie ostatnich 2 lat, średnia (SD)		1,4 (0,5)	1,5 (0,6)
Wynik EDSS, średnia (SD)		4,00 (1,52)	3,21 (1,14)
Ocena bólu w skali VAS ⁴⁷ , średnia (SD)		32,4 (29,4)	28,6 (22,7)
Wynik FACIT-F ⁴⁸ , średnia (SD)		34,7 (10,6)	33,4 (11,5)
Leczenie podtrzymujące w czasie rozpoczęcia terapii SAT, n (%)	GKS p.o.	27 (49,1)	10 (35,7)
	AZA	22 (40,0)	7 (25,0)
	MMF	4 (7,3)	8 (28,6)
	AZA + GKS p.o.	0 (0,0)	3 (10,7)
	MM + GKS p.o.	2 (3,6)	0 (0,0)
Całkowity okres leczenia SAT			
Parametr		SAT + LP ogółem*	SAT+ LP AQP4-IgG+**
Liczba chorych		75	49
Mężczyźni, n (%)		6 (8,0)	0 (0,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,1 (14,9)	42,0 (15,1)

⁴⁵ Inny region geograficzny odnosi się do Stanów Zjednoczonych

⁴⁶ U chorych rozpoznano zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych – chorzy seropozytywni lub seronegatywni dla przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG), zgodnie z opublikowanymi kryteriami lub choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia – wyłącznie chorzy AQP4-IgG pozytywni, zgodnie z opublikowanymi kryteriami, z idiopatycznym pojedynczym lub nawrotowym epizodem podłużnego rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥3 uszkodzenia rdzenia kręgowego w odcinku rdzenia kręgowego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego) lub nawracającym lub równoczesnym zapaleniem nerwu wzrokowego w obu gałkach ocznych.

⁴⁷ Wyniki w skali wizualno-analogowej (VAS) do oceny bólu mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na większy ból.

⁴⁸ Wyniki kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – domena zmęczenie (FACIT-F, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) mieszczą się w zakresie od 0 do 52, przy czym niższe wyniki wskazują na większe zmęczenie.

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]			
Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)	Indianie amerykańscy/ rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	b/d
	Azjaci	33 (44,0)	b/d
	Czarnoskórzy/ Afroamerykanie	2 (2,7)	b/d
	Biali	39 (52,0)	b/d
	Inni	1 (1,3)	b/d
Region geograficzny, n (%)	Azja	b/d	26 (53,1)
	Europa/ inny	b/d	23 (46,9)
ARR na początku badania, średnia (SD)		b/d	1,38 (0,47)
Wynik EDSS na początku badania, średnia (SD)		b/d	4,06 (1,68)
Leczenie podtrzymujące w czasie rozpoczęcia terapii SAT, n (%)	GKS p.o.	35 (46,7)	27 (55,1)
	AZA	24 (32,0)	17 (34,7)
	MMF	11 (14,7)	3 (6,1)
	AZA + GKS p.o.	3 (4,0)	0 (0,0)
	MM + GKS p.o.	2 (2,7)	2 (4,1)
INTERWENCJA			
<u>Faza podwójnie zaślepiena:</u>			
<p>Interwencja badana: satralizumab s.c. (SAT) w dawce 120 mg w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako terapia dodana do leczenia immunosupresyjnego (leczenie podtrzymujące) w ustabilizowanych dawkach, które obejmowało leczenie stałą dawką azatiopryny (maksymalnie 3 mg na kilogram masy ciała na dobę), mykofenolanu mofetylu (maksymalnie 3000 mg na dobę) lub doustnych glikokortykosteroidów (w maksymalnej dawce, 15 mg ekwiwalentu prednizolonu dziennie).</p> <p>Zwiększenie dawki lub zmiany w leczeniu podstawowym nie były dozwolone w czasie zaślepionej fazy badania. Równocześnie ze względów bezpieczeństwa zezwolono na zmniejszenie dawki.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo s.c. (PLC) podawano w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako terapia dodana do leczenia immunosupresyjnego (leczenie podtrzymujące) w ustabilizowanych dawkach, które obejmowało leczenie stałą dawką azatiopryny (maksymalnie 3 mg na kilogram masy ciała na dobę), mykofenolanu mofetylu (maksymalnie 3000 mg na dobę) lub doustnych glikokortykosteroidów (w maksymalnej dawce, 15 mg ekwiwalentu prednizolonu dziennie).</p> <p>Zwiększenie dawki lub zmiany w leczeniu podstawowym nie były dozwolone w czasie zaślepionej fazy badania. Równocześnie ze względów bezpieczeństwa zezwolono na zmniejszenie dawki.</p> <p>Leczenie wspomagające: stosowanie środków anty-CD20, w tym rytuksymabu, nie było dozwolone podczas badania i przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Oprócz leczenia podtrzymującego (obejmującego doustne glukokortykoidy, azatioprynę i mykofenolan mofetylu), dozwolone było stosowanie terapii ratunkowej w przypadku rzutu klinicznego (zastosowanie terapii ratunkowej prowadziło do zakończenia okresu podwójnie ślepej próby), dożylnych kortykosteroidów podawanych pulsacyjnie, dożylnych immunoglobuliny i/lub aferezy (w tym wymiana osocza i plazmafereza). Chorzy mogli stosować leki przeciwbólowe, w tym między innymi pregabalina, gabapentyna, karbamazepina, klonazepam, duloksetyna, tramadol/acetaminofen, pod warunkiem, że dawka była stabilna przez cały okres trwania fazy podwójnie zaślepionej. W przypadku, gdy terapia przeciwbólowa jest niewystarczająca, dozwolone jest zwiększenie dawki lub zmiana leków przeciwbólowych, natomiast zmniejszenie dawki i czasowe wstrzymanie leczenia są dozwolone wyłącznie ze względów bezpieczeństwa.</p> <p>OLE:</p> <p>Chorzy włączeni do OLE po nawrocie choroby mogli rozpocząć leczenie SAT pomiędzy 31. a 60. dniem od wystąpienia rzutu choroby, natomiast chorzy kończący okres podwójnie ślepej próby rozpoczynali leczenie SAT po 4 tygodniach od podania ostatniej dawki. Chorzy, u których wystąpił nawrót choroby podczas OLE, kontynuowali leczenie SAT według decyzji badacza.</p>			

SAkuraSky [Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

Interwencja badana: w fazie kontynuacji badania chorzy otrzymywali SAT z lub bez leczenia początkowego; wprowadzenie zmian lub przerwanie leczenia podstawowego było dozwolone. Satralizumab w fazie kontynuacji badania podawano w takim samym schemacie jak w fazie podwójnie zaślepionej (co 4 tygodnie).

Leczenie wspomagające: chorzy mogli przerwać lub zmienić leczenie podtrzymujące po wejściu do OLE; jednak zwiększenie dawki LP nie było dozwolone.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- rzuty choroby (w tym częstość występowania rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem – pierwszorzędowy punkt końcowy);
- zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS (drugorzędowy punkt końcowy);
- zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F (drugorzędowy punkt końcowy);
- zmiana wyniku kwestionariusza SF-36;
- zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D;
- zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina;
- zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita;
- zmiana wyniku EDSS;
- zmiana ostrości widzenia na podstawie tablicy Snellena;
- konieczność stosowania terapii ratunkowej;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dotyczące wyników parametrów laboratoryjnych;
- punkty końcowe przedstawione w ramach analizy zbiorczej (ang. *pooled analysis*) wyników badań SAkuraSky i SAkuraStar;
- ze względu na rozbieżności wyników dot. częstości występowania określonych zakażeń przedstawionych w dokumencie EMA (Tabela 36), a publikacją pełnotekstową SAkuraSky odstąpiono od ekstrakcji wyników z Tabeli 36

*Dane pochodzące z publikacji Yamamura 2022

**Dane pochodzące z publikacji Kleiter 2022

8.8.2. Badanie SAkuraStar

Badanie SAkuraStar [Traboulosee 2020, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III

Chorzy kwalifikowali się do udziału w otwartym przedłużeniu badania (OLE), jeśli doświadczyli rzutu choroby zdefiniowanego w protokole badania lub którzy ukończyli okres podwójnie ślepej próby.

Rozpoczęcie fazy OLE miało miejsce 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki w okresie podwójnie ślepej próby. Chorzy, którzy zostali włączeni do OLE z powodu rzutu choroby, rozpoczęli leczenie SAT w sposób otwarty, z lub bez jednoczesnego leczenia supresyjnego ≥ 30 dni po wystąpieniu rzutu choroby.

W ramach fazy OLE wszyscy chorzy otrzymywali leczenie SAT (także chorzy, którzy w ramach fazy podwójnie zaślepionej przyjmowali PLC).

Opis metody randomizacji: chorych zrandomizowano losowo w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy stosującej satralizumab s.c. w dawce 120 mg lub do grupy otrzymującej placebo s.c. Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem interaktywnych systemów odpowiedzi internetowej i odpowiedzi głosowych, które przypisywały chorych do grupy przy użyciu wstępnie zdefiniowanej listy randomizacji. Zastosowano stratyfikację według wcześniejszej terapii mającej na celu zapobieganie rzutom (terapia zubażająca limfocyty B w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi lub inne) oraz charakteru ostatniego rzutu w roku poprzedzającym badanie przesiewowe (pierwszy rzut kliniczny u chorego w porównaniu z rzutem);

Zaślepienie: podwójne;

Badanie SAKuraStar [Trabousee 2020, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

Opis metody zaślepienia: leki (satralizumab i placebo) były dostarczone przez Chugai Pharmaceutical (Tokio, Japonia) w identycznych fiolkach i nie różniły się między sobą pod względem opakowania, oznakowania, harmonogramu podawania i wyglądu. Chorzy i cały personel ośrodka badawczego zostali zaślepieni, aż do momentu ukończenia przez wszystkich chorych okresu podwójnie ślepej próby lub wcześniejszego zakończenia badania. Ujawnienie kodu randomizacji było dozwolone w przypadku leczenia stanu nagłego, w którym wiedza o otrzymanym leczeniu podczas badania miałaby wpływ na leczenie. Decyzja o ujawnieniu przydziału chorych do grup była rozstrzygana indywidualnie przez badacza. Dane laboratoryjne również zostały zatajone przed analizą pierwotną, w tym stężenie satralizumabu w surowicy, białko C-reaktywne o wysokiej czułości, IL-6, rozpuszczalny receptor IL-6, przeciwciała przeciwko satralizumabowi, status AQP4-IgG (z wyjątkiem badań przesiewowych), plazmablasty i dopełniacz (C3, C4 i CH50). W oparciu o wielkość próby i obliczenia mocy statystycznej, początkowo planowano zakończenie okresu podwójnie ślepej próby po 44 rzutach zdefiniowanych w protokole, jednak w celu uniknięcia przedłużonej ekspozycji na lek przy nieznanym stosunku ryzyko-korzyść, zakończenie okresu podwójnie ślepej próby zostało tak zmodyfikowane, aby okres ten obejmował maksymalny czas 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego chorego;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 11 (11,5%) z 95 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 63 chorych stosujących satralizumab s.c. w dawce 120 mg utracono łącznie 7 (11,1%) chorych, w tym: 1 (1,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,6%) z powodu rezygnacji chorego z leczenia lub braku współpracy, 2 (3,2%) z powodu wycofania zgody, 3 (4,8%) z innych powodów;
- spośród 32 chorych stosujących placebo s.c. utracono łącznie 4 (12,5%) chorych, w tym: 2 (6,3%) z powodu wycofania zgody, 1 (3,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (3,1%) z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, do populacji ITT zostali włączeni wszyscy chorzy stosujący satralizumab lub placebo;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Chugai Pharmaceutical (Roche);

Liczba ośrodków: 44 ośrodki w 13 państwach (Bułgaria, Chorwacja, Gruzja, Kanada, Malezja, Polska, Korea Południowa, Rumunia, Stany Zjednoczone, Tajwan, Turcja, Ukraina, Włochy)

Okres obserwacji: 216 tygodni (*Trabousee 2020*);

Mediana ekspozycji wynosiła (*Yamamura 2022*):

- dla SAT: 1,8 roku (zakres: 0,0; 3,9; IQR: 0,8; 2,3) w okresie podwójnie ślepej próby i 4,0 roku (zakres: 0,1; 6,1; IQR: 2,3; 5,0) w okresie OST;
- dla PLC w okresie podwójnie ślepej próby: 1,1 roku (zakres: 0,0; 4,1; IQR: 0,3; 1,8);

Okres podwójnie ślepej próby trwał 1,5 roku i zakończył się po włączeniu do badania ostatniego chorego (data odcięcia danych: 12 października 2018 r.) (*Yamamura 2022*);

Całkowity okres leczenia satralizumabem (OST) obejmował chorych otrzymujących ≥ 1 dawkę SAT w okresach fazy podwójnie zaślepionej i/lub OLE (data odcięcia danych: 22 lutego 2021 r.). Bezpieczeństwo oceniano osobno podczas fazy podwójnie zaślepionej i OST (*Kleiter 2022*).

Analiza statystyczna: analizy skuteczności oparto na populacji ITT. Analiza pierwotna została zaplanowana dla wcześniejszego z 44 rzutów zdefiniowanych w protokole lub 1,5 roku po losowym przypisaniu ostatniego chorego. Rozważania dotyczące wielkości próby oparto na następujących siedmiu założeniach: dwustronny test log-rank, przynajmniej 80% mocy na poziomie istotności 5%, (HR), czyli stosunek szkodliwości satralizumabu do placebo podczas 2 pierwszych miesięcy od randomizacji na poziomie 1, HR po upływie 2 miesięcy od randomizacji na poziomie 0,25, czas do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole w grupie placebo zgodnie z rozkładem wykładniczym, ze współczynnikiem ryzyka przez 1 rok to $h(t)=1,1295$, 2-letni wskaźnik rezygnacji wynoszący 10% oraz przydział 2:1 z satralizumabem i placebo. W oparciu o te założenia do analizy pierwotnej potrzebne były 44 zdefiniowane w protokole zdarzenia rzutu, które zostały potwierdzone przez CEC. Do oszacowania rozkładu czasu do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole zastosowano metodę Kaplana-Meiera dla każdej grupy. Wskaźniki bez rzutów (z 95% CI) i HR były stosowane co 24 tygodnie w celu opisu rozkładu czasu do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole. Zastosowano dwustronny test log-rank, stratyfikowany według wcześniejszej terapii w celu zapobiegania napadom NMOSD oraz według charakteru ostatniego napadu w czasie roku przed badaniem przesiewowym. Efekt leczenia wyrażono jako HR i 95% CI przy użyciu modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa, ponownie stratyfikowanego według poprzedniej terapii oraz charakteru ostatniego napadu w roku poprzedzającym badanie przesiewowe. Dla dwóch kluczowych analiz drugorzędowych określonych w protokole, zastosowano ANCOVA. Z wyjątkiem rocznego wskaźnika rzutów, wszystkie dodatkowe analizy drugorzędowe zostały przeanalizowane przy użyciu metody powtarzanych pomiarów modelu mieszanego, w tym grupa leczona, wizyta określona w protokole i interakcja leczenie-wizyta jako efekty stałe, z pomiarami wyjściowymi i czynnikami stratyfikacji jako współzmiennymi oraz wizyta jako powtórzony środek. W modelu przyjęto nieustrukturyzowaną macierz kowariancji. Roczny wskaźnik rzutów

Badanie *SAkuraStar* [Traboulee 2020, Yamamura 2022, Kleiter 2022]

obliczono jako całkowitą liczbę rzutów doświadczanych przez chorych w każdym ramieniu leczenia, podzieloną przez chory-lata ryzyka dla każdego okresu badania. 95% CI oparto na rozkładzie Poissona. Obliczono również roczny wskaźnik rzutów na podstawie chory - lata ryzyka w całym okresie badania. W celu uwzględnienia różnych czasów ekspozycji na leczenie w ramach badania wśród chorych, czas ekspozycji przekształcony logarytmicznie uwzględniono w modelu jako zmienną równoważącą. Do kontroli wykorzystano metodę bramkowania szeregowego odsetka wyników fałszywie dodatnich (głównego oraz dwóch kluczowych wyników drugorzędnych). Wyniki te zostały przeanalizowane w porządku hierarchicznym, zaczynając od wyniku pierwotnego, następnie ból VAS, a kończąc na zmęczeniu FACIT. Zastosowane podejście o ustalonej sekwencji do kontrolowania ogólnego poziomu istotności na poziomie 5% wartości p, nie zostało przedstawione, jeśli nie została osiągnięta istotność statystyczna dla wyniku, który był wyżej w hierarchii testów. Przeprowadzono wcześniej określoną analizę podgrupy do pierwszego rzutu zdefiniowanego w protokole według AQP4-IgG serologicznego statusu w badaniu przesiewowym (pozytywny vs negatywny w centralnym wyniku testu laboratoryjnego przy użyciu testu ELISA M23). Wszystkie dane statystyczne zostały wygenerowane w bezpiecznym i zweryfikowanym środowisku przy użyciu SAS w wersji 9.2 lub nowszej. Użyty system baz danych to DataLabs w wersji 5.2.1 lub nowszej;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- AQP4-IgG seropoztywne lub seronegatywne zapalenie nerwu wzrokowego zdiagnozowane według kryteriów Wingerchuka z 2006 r. lub AQP4-IgG seropoztywne NMOSD z pojedynczymi lub nawracającymi epizodami podłużnie rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥ 3 zmiany w MRI odcinka kręgowego rdzenia kręgowego) lub zapalenie nerwu wzrokowego;
- dowody kliniczne co najmniej jednego udokumentowanego ataku choroby w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz wynik 6,5 lub mniej w Rozszerzonej Skali Stanu Niepełnosprawności (EDSS);
- chorzy, u których wystąpił rzut zdefiniowany w protokole, zgodnie z orzeczeniem Komitetu ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC) lub którzy pozostali w badaniu, gdy okres podwójnie ślepej próby zakończył się bez rzutu zdefiniowanego w protokole, kwalifikowali się do rozpoczęcia udziału w otwartej kontynuacji;
- chorzy, u których wystąpił rzut choroby, który został uznany przez CEC za niezdefiniowany w protokole, pozostawali w okresie podwójnie ślepej próby do czasu wystąpienia rzutu zdefiniowanego w protokole badania lub do końca założonego okresu;
- wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, przed rozpoczęciem randomizacji.

Kryteria wykluczenia:

- kryteria wykluczenia obejmowały rzut kliniczny choroby 30 dni lub mniej przed wizytą początkową;
- jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie dowolnym środkiem ukierunkowanym na szlak hamowania IL-6, leczenie alemtuzumabem, napromienianie całego ciała lub przeszczep szpiku kostnego;
- leczenie w czasie ostatnich 6 miesięcy antygenem limfocytów B CD20, ekulizumabem, stymulatorem limfocytów anty-B lub jakimkolwiek innym leczeniem modyfikującym przebieg stwardnienia rozsianego;
- leczenie w czasie ostatnich 2 lat anty -T - komórkową glikoproteiną powierzchniową CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem;
- leczenie jakimkolwiek innym lekiem eksperymentalnym w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Dane demograficzne

Parametr	SAT s.c. 120 mg	PLC s.c.
Liczba chorych	63	32
Wiek, średnia (SD) [lata]	45,3 (12,0)	40,5 (10,5)
Wiek podczas rozpoczęcia badania, średnia (SD) [lata]	36,4 (10,7)	39,3 (13,3)
Mężczyźni, n (%)	17 (27,0)*	1 (3,1)*
Rozpoznanie, n (%) [^]	NMO	47 (74,6%)*
	NMOSD	16 (25,4%)*
AQP4-IgG seropozytywny, n (%)	41 (65,1)*	23 (71,9)*

Badanie SAKuraStar [Trabousee 2020, Yamamura 2022, Kleiter 2022]			
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (SD) [liczba]		1,4 (0,6)	1,5 (0,7)
Wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności, średnia (SD) [liczba]		3,9 (1,5)	3,7 (1,6)
Ocena bólu w wizualnej skali analogowej	Średnia (SD)	31,7 (28,9)	27,6 (30,8)
	Mediana (zakres)	25 (0-94)	9 (0-90)
Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych na podstawie skali zmęczenia	Średnia (SD)	30,6 (11,7)	29,7 (12,9)
	Mediana (zakres)	30 (6-52)	31 (5-48)
Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)	Indianie pochodzący z Ameryki lub mieszkańcy Alaski	2 (3,2)*	0 (0,0)*
	Azjaci (inna niż Japończycy)	8 (12,7)*	6 (18,8)*
	Czarnoskórzy lub Afroamerykanie	13 (20,6)*	3 (9,4)*
	Rasa biała	37 (58,7)*	22 (68,8)*
	Pozostali	3 (4,8)*	1 (3,1)*
Poprzednio stosowane leczenie, n (%)	Terapia niszcząca komórki B	8 (12,7)*	4 (12,5)*
	Leki immunosupresyjne lub inne	55 (87,3)*	28 (87,5)*
Czas trwania choroby, średnia (SD) [tygodnie]		317,8 (340,9)	214,7 (201,3)
Rodzaj ostatniego ataku, n (%)	Pierwszy atak	7 (11,1)*	4 (12,5)*
	Rzut	56 (88,9)*	28 (87,5)*
Całkowity okres leczenia SAT			
Parametr		SAT ogółem [#]	SAT AQP4-IgG ⁺ ^{##}
Liczba chorych		91	62
Mężczyźni, n (%)		18 (19,8)	11 (17,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,9 (11,7)	44,1 (12,0)
Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)	Indianie amerykańscy/ rdzenni mieszkańcy Alaski	2 (2,2)	b/d
	Azjaci	14 (15,4)	b/d
	Czarnoskórzy/ Afroamerykanie	15 (16,5)	b/d
	Biali	56 (61,5)	b/d
	Inni	4 (44,0)	b/d
	Azja	b/d	10 (16,1)

Badanie <i>SAkuraStar</i> [<i>Traboulee 2020, Yamamura 2022, Kleiter 2022</i>]			
Region geograficzny, n (%)	Europa/ inny	b/d	52 (83,9)
ARR na początku badania, średnia (SD)		b/d	0,95 (0,50)
Wynik EDSS na początku badania, średnia (SD)		b/d	3,88 (1,59)
Poprzednio stosowane leczenie, n (%)	Terapia niszcząca komórki B	11 (12,1)	b/d
	Leki immunosupresyjne lub inne	80 (87,9)	b/d
INTERWENCJA			
<p><u>Faza podwójnie zaślepiąca:</u></p> <p>Interwencja badana: satralizumab s.c. w dawce 120 mg. Lek podawano w 0, 2 i 4 tygodniu oraz następnie co 4 tygodnie w okresie podwójnie ślepej próby, w monoterapii.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo s.c., w monoterapii. PLC podawano w 0, 2 i 4 tygodniu oraz następnie co 4 tygodnie w okresie podwójnie ślepej próby;</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy oraz dożylnie immunoglobuliny były dopuszczone do stosowania, ale jedynie jako terapia ratunkowa w przypadku wystąpienia rzutu choroby. Dodatkowo podczas trwania badania dozwolone były środki przeciwbólowe.</p> <p><u>OLE:</u></p> <p>Chorzy włączeni do OLE po nawrocie choroby mogli rozpocząć leczenie SAT pomiędzy 31. a 60. dniem od wystąpienia rzutu choroby, natomiast chorzy kończący okres podwójnie ślepej próby rozpoczynali leczenie SAT po 4 tygodniach od podania ostatniej dawki. Chorzy, u których wystąpił nawrót choroby podczas OLE, kontynuowali leczenie SAT według decyzji badacza.</p> <p>Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali SAT podawany według tego samego schematu dawkowania, co w okresie podwójnie ślepej próby (w tym dawki nasycające SAT u chorych, którzy otrzymywali PLC w fazie podwójnie zaślepiącej).</p> <p>Leczenie wspomagające: immunoterapia supresyjna nie była dozwolona; chorzy mogli otrzymywać terapię ratunkową w przypadku ostrego rzutu (np. pulsacyjne dożylnie kortykosteroidy, dożylną immunoglobulinę i/lub aferezę) oraz środki przeciwbólowe.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzut choroby (w tym częstość występowania rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem – pierwszorzędowy punkt końcowy); • zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS (drugorzędowy punkt końcowy); • zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F (drugorzędowy punkt końcowy); • zmiana wyniku kwestionariusza SF-36; • zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D; • zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina; • zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita; • zmiana wyniku EDSS; • zmiana ostrości widzenia; • zmiana wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp); • konieczność stosowania terapii ratunkowej; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące wyników parametrów laboratoryjnych; • punkty końcowe przedstawione w ramach analizy zbiorczej (ang. <i>pooled analysis</i>) wyników badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> 			

*obliczone na podstawie danych podanych w publikacji;

^chorzy z rozpoznaniem zapalenia nerwu wzrokowego według kryteriów Wingerchuk i współpracowników z 2006 r. (obecność AQP4-IgG seropozytywnych lub seronegatywnych) lub zaburzenia ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych według kryteriów Wingerchuk i wsp. z 2007r. (tylko seropozytywne AQP4-IgG), z idiopatycznymi pojedynczymi lub nawracającymi zdarzeniami podłużnie rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥ 3 zmiany w MRI segmentu kręgowego rdzenia kręgowego) lub pojedynczym, nawracającym lub równoczesnym obustronnym zapaleniem nerwu wzrokowego

#Dane pochodzące z publikacji *Yamamura 2022*

##Dane pochodzące z publikacji *Kleiter 2022*

8.8.3. Badanie *SAkuraMoon*

Badanie <i>SAkuraMoon</i>⁴⁹ [Palace 2023_poster, Greenberg 2023_poster, Bennett 2023_poster oraz uzupełniając dane zawarte w NCT04660539]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, trwające, wieloośrodkowe*, fazy III*</p> <p>Opis przydziału do grup: do badania włączono chorych z jednoramiennych przedłużeń badania <i>SAkuraSky</i> przyjmujących 120 mg SAT s.c. + LP oraz z badania <i>SAkuraStar</i> przyjmujących 120 mg SAT s.c.; Analiza w badaniu <i>SAkuraMoon</i> obejmowała chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Spośród 111 chorych włączonych do badania utracono łącznie 3 (2,7%) chorych, w tym 2 (1,8%) chorych przeszło na komercyjne stosowanie SAT, a 1 (0,9%) chora przerwała leczenie z powodu ciąży;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy zostali włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: F.Hoffmann-La Roche i Chugai Pharmaceutical (Roche);</p> <p>Liczba ośrodków: 53 (wieloośrodkowe)*;</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Palace 2023_poster</i>: mediana (zakres) czasu ekspozycji na SAT: 5,9 (0,1; 8,9) lat; • <i>Bennett 2023_poster</i>: mediana (zakres) czasu ekspozycji na SAT: 5,0 (0,1; 7,9) lat; • <i>Greenberg 2023_poster</i>: mediana czasu ekspozycji na SAT: ok. 5,9 lat; <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 r.ż.; • uczestnictwo w badaniu <i>SAkuraSky</i> lub <i>SAkuraStar</i>; • AQP4-IgG seropozytywne NMOSD rozpoznane podczas badań przesiewowych <i>SAkuraSky</i> lub <i>SAkuraStar</i>; • chorzy, z AQP4-IgG seronegatywnym NMOSD podczas badań przesiewowych w badaniu <i>SAkuraSky</i> lub <i>SAkuraStar</i> mogą zostać włączeni do badania, jeśli badacz uzna, że dalsze leczenie SAT będzie korzystne; • w przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w okresie leczenia i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki SAT. <p>Kryteria wykluczenia*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę w czasie badania lub w czasie 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku (kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty początkowej przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku); • dowody na występowanie jakichkolwiek poważnych, niekontrolowanych chorób współistniejących, które mogą wykluczać uczestnictwo, w tym: choroby układu nerwowego, krążenia, krwiotwórczego/hematopoezy, oddechowego, mięśniowego, hormonalnego, choroby nerek/urologiczne, a także choroby układu pokarmowego, wrodzony lub nabyty ciężki niedobór odporności; • w wywiadzie aktywne zakażenie, które wymaga opóźnienia podania kolejnej dawki SAT w momencie rejestracji; • nawrót NMOSD w momencie włączenia do badania; • nieprawidłowości laboratoryjne podczas ostatniej oceny w badaniu <i>SAkuraSky</i> lub <i>SAkuraStar</i>, które wykluczają ponowne leczenie SAT.

⁴⁹ Wykorzystano dane pochodzące z posterów, a w przypadku braku danych opisujących metodologię badania czy charakterystykę chorych, informacji poszukiwano w bazie clinicaltrials.gov

Badanie SAKuraMoon ⁴⁹ [Palace 2023_poster, Greenberg 2023_poster, Bennett 2023_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT04660539]		
Dane demograficzne (Greenberg 2023_poster)		
Parametr	SAT + LP	
Liczba chorych	166	
Wiek, średnia [lata]	40,8 (SAkuraSky)/ 45,3 (SAkuraStar)	
Początkowe leczenie, n (%)	GKS p.o.	37 [^] (44,6)/ N=83
	AZA	29 [^] (34,9)/ N=83
	MMF	12 [^] (14,5)/ N=83
	SAT	83 [^] (100,0)/ N=83
Dane demograficzne (Palace 2023_poster)		
Parametr	SAT + LP	
Liczba chorych	111	
Kobiety, n (%)	100 (90,1)	
Wiek, średnia(SD) [lata]	43,2 (13,5)	
Region pochodzenia, n (%)	Europa/ inne	75 (67,6)
	Azja	36 (32,4)
Dane demograficzne (Bennett 2023_poster)		
Parametr	SAT + LP	
Liczba chorych	106	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: SAT s.c. w dawce 120 mg Q4W;</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolona immunoterapia supresyjna, tj.: AZA w maksymalnej dawce 3 mg/kg/dobę lub MMF 3000 mg/dobę lub GKS p.o. (odpowiednik prednizolonu) w maksymalnej dawce 15 mg/dobę*.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena rzutów choroby: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena rocznego wskaźnika rzutów (ARR); ▪ czas do pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem ocenianego przez badacza (iPDR); ▪ czas do definiowanego zgodnie z protokołem wystąpienia ciężkiego rzutu choroby ocenianego przez badacza; • utrzymujące się pogorszenie EDSS; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekstrahowano wyłącznie wyniki dla satralizumabu pochodzące z badań klinicznych. Odstąpiono od przedstawiania danych zgromadzonych na podstawie danych postmarketingowych 		

* dane pochodzące z clinicaltrials.gov

[^]obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji (dane na podstawie chorych z badania SAKuraSky)

8.8.4. Badanie Nakashima 2024

Badanie Nakashima 2024	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne (dane z rejestru chorych), jednoramienne</p> <p>Opis włączania chorych: chorych włączano z rejestru hospitalizacji w Japonii między kwietniem 2008 a marcem 2022 roku;</p> <p>Chorych analizowano również w podgrupach, w zależności od dostępnych danych czy wystąpienia nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podgrupa 1 – chorzy, którzy otrzymali 1 dawkę SAT, u których nie stwierdzono rzutu choroby przez ≥ 90 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz u których stosowano dawkę doustnych kortykosteroidów ≤ 15 mg/dobę w momencie rozpoczęcia leczenia SAT; • podgrupa 2 – chorzy, którzy otrzymywali SAT przez ≥ 360 dni, u których nie stwierdzono rzutu choroby przez ≥ 90 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz u których stosowano dawkę doustnych kortykosteroidów ≤ 15 mg/dobę w momencie rozpoczęcia leczenia SAT; • podgrupa 3 – chorzy, którzy byli obserwowani przez co najmniej 360 dni przed rozpoczęciem leczenia; • grupa rozszerzona – chorzy, u których wystąpił co najmniej 1 nawrót przed leczeniem SAT (nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy); <p>Opis utraty chorych z badania: n/d;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy zostali włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: n/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: ≥ 360 dni;</p> <p>Mediana (IQR) czasu leczenia: 197,0 (57,0; 351,0) dni.</p> <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa, w analizie nie zastosowano metody imputacji danych utraconych;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA [#]	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie leczenia SAT między sierpniem 2020 r. i marcem 2022 r.; • rozpoznanie zgodnie z klasyfikacją ICD-10: G36.0 przez marcem 2022 r.; • dostępne dane medyczne dla okresu obserwacji ≥ 90 dni przed rozpoczęciem leczenia; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
Dane demograficzne ⁵⁰	
Parametr	SAT + LP
Liczba chorych	131
Wiek, średnia (SD) [lata]	53,6 (13,8)
Wiek, n (%)	2 (1,5)
	99 (75,6)
	30 (22,9)
Mężczyźni, n (%)	12 (9,2)
	122 (93,1)*

⁵⁰ W suplemencie do publikacji dostępne są również szczegółowe dane demograficzne każdej z podgrup. Ze względu na zbliżoną charakterystykę chorych ze wszystkich podgrup, przedstawiono na potrzeby niniejszego raportu dane demograficzne dla chorych ogółem

Badanie Nakashima 2024		
Leczenie GKS podawanymi doustnie w czasie rozpoczęcia terapii, n (%)	Nie	9 (6,9)**
Leczenie GKS w dawce > 5m/dobę, n (%)		109 (83,2)
Leki immunosupresyjne w czasie rozpoczęcia terapii, n (%)	Ogółem	55 (42,0)
	AZA	25 (19,1)^
	Cyklosporyna A	2 (1,5)
	Takrolimus	24 (18,3)^
	MMF	2 (1,5)
	Mizorybina	1 (0,8)
	Metotreksat	1 (0,8)
Leczenie biologiczne w przeszłości, (%)	Ogółem	6 (4,6)
	Tocilizumab	1 (0,8)
	Ekulizumab	5 (3,8)
Czas od momentu zakończenia leczenia tocilizumabem do rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [dni]		2149,0 (b/d)
Czas od momentu zakończenia leczenia ekulizumabem do rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [dni]		44,6 (54,1)
Leczenie przeciwbólowe, n (%)	Ogółem	55 (42,0)
	Gabapentyna	4 (3,1)
	Karbamazepina	24 (18,3)
	Pregabalina	35 (26,7)
	Mirogabalina	3 (2,3)
Stosowanie innych leków, n (%)	Leki przeciw osteoporozie	104 (79,4)
	Inhibitory pompy protonowej	91 (69,5)
	Sulfametaksazol +trimetoprim	58 (44,3)
ARR w czasie ostatnich 360 dni przed rozpoczęciem leczenia, średnia (95% CI)		0,64 (0,49; 0,79)/ N=111
Liczba nawrotów choroby w czasie 360 dni przed rozpoczęciem leczenia SAT, średnia (SD)		0,6 (0,8)/ N=111
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: satralizumab#.</p> <p>Mediana (IQR) czasu podawania SAT wynosiła 197,0 (57,0; 351,0) dni.</p> <p>Spośród 37 chorych, dla których dostępne były dane dla okresu ≥360 dni, 32 chorych kontynuowało leczenie SAT przez czas wynoszący ≥360 dni.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Większość chorych w momencie rozpoczęcia leczenia SAT otrzymywała leczenie wspomagające (GKS i/lub immunosupresanty).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzuty choroby; • roczny wskaźniki rzutów (ARR). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p>		

Badanie Nakashima 2024

- punkty końcowe raportowane przed datą rozpoczęcia leczenia SAT (okres przed indeksowaniem);
- wyniki przedstawione dla danych jednostkowych;
- wyniki dla pośrednich okresów obserwacji (uwzględniono wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego w danej podgrupie chorych).

*w przypadku 50 (38,2%) chorych leczenie było skojarzone z immunosupresantami (z AZA u 25 chorych, z cyklosporyną A u 2 chorych, z takrolimusem u 20 chorych, z MMF u 2 chorych i z mizorybiną u 1 chorego)

**w przypadku 5 (3,8%) chorych którzy nie otrzymywali GKS, podawane było leczenia immunosupresantami (kolejno u 4 i u 1 chorego podawano takrolimus i metotreksat)

^średnia dawka AZA wynosiła 77,0 (23,8) mg/dobę

^^średnia dawka takrolimusu wynosiła 2,90 (0,86) mg/dobę

#w publikacji nie podano szczegółowych kryteriów włączania chorych do leczenia SAT, a także informacji na temat dawkowania i sposobu podania leku. Niemniej z uwagi na charakter badania (rejestr kliniczny chorych kwalifikujących się do leczenia po zarejestrowaniu leku), przyjęto, iż zarówno populacja jak i dawkowanie leku było zgodne ze standardową praktyką kliniczną

8.8.5. Badanie Yamamura 2024

Badanie Yamamura 2024	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, postmarketingowe, jednoramienne, trwające (badanie zaplanowane z datą końcową 28.02.2027 r.)</p> <p>Opis włączenia chorych: włączano do badania chorych, dla których formularze zbierane były prospektywnie.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 (0,2%) z 571 chorych z analizy bezpieczeństwa – brak wyrażenia zgody na publikowanie danych); • 11 (1,9%) z 571 chorych z analizy skuteczności – brak wyrażenia zgody na publikowanie danych (1 (0,2%)), wcześniejsze leczenie SAT (7 (1,2%)), nieznan status nawrotu choroby (3 (0,5%)); <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy zostali włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: n/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 234 (Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (dane zbierane od 26.08.2020 r. do 31.07.2021 r.) – cząstkowy okres obserwacji;</p> <p>Mediana czasu leczenia (min.; max.): 171,0 (1; 540) dni;</p> <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa;</p> <p>Nie zastosowano imputacji danych utraconych;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA*	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie satralizumabu w momencie okresu rejestracyjnego; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	SAT + LP
Liczba chorych	570
Wiek, średnia (SD) [lata]	52,4 (91,75)
Wiek, n (%)	
<12 r.ż.	2 (0,4)
12-<50 r.ż.	233 (40,9)
50-<75 r.ż.	306 (53,7)
≥75 r.ż.	29 (5,1)
Mężczyźni, n (%)	47 (8,2)
Choroby współwystępujące, n (%)	
Ogółem	276 (48,4)
Cukrzyca	60 (10,5)
Nadciśnienie tętnicze	45 (7,9)
Dyslipidemia	41 (7,2)
Osteoporoza	37 (6,5)
Hiperlipidemia	26 (4,6)
Zespół Sjogrena	23 (4,0)
Niewydolność wątroby**	20 (3,5)
Niewydolność nerek**	6 (1,1)

Badanie Yamamura 2024		
Historia medyczna (choroby lub objawy, które zostały wyleczone w momencie rozpoczęcia zbierania danych), n (%)		247 (43,3)
Wcześniejsze leczenie w wywiadzie, n (%)	Ogółem	366 (64,2)
	Immunosupresanty	349 (61,2)
	Leki biologiczne	44 (7,7)
	AZA	184 (32,3)
	Takrolimus	182 (31,9)
	Cyklosporyna	15 (2,6)
	MMF	7 (1,2)
	Cyklofosfamid	5 (0,9)
	Ekulizumab	10 (1,8)
	Inebilizumab	0 (0,0)
	Rytuksymab	14 (2,5)
	Satralizumab	7 (1,2)
Status AQP4-IgG, n (%)	Seropozytywny	560 (98,2)
	Seronegatywny	4 (0,7)
	Brak danych	6 (1,1)
Status anti-MOG, n (%)	Seropozytywny	4 (0,7)
	Seronegatywny	99 (17,4)
	Brak danych	467 (81,9)
Objawy kliniczne NMOSD, n (%)	Zapalenie nerwu wzrokowego	354 (62,1)
	Ostre zapalenie szpiku	419 (73,5)
	Zespół uszkodzenia pola najdalszego (powodując czkawkę lub nudności i wymioty)	71 (12,5)
	Ostry zespół pnia mózgu	47 (8,2)
	Objawowa narkolepsja lub ostry zespół uszkodzenia międzymózgowia z typowymi zmianami MRI w mózgu dla NMOSD	10 (1,8)
	Objawowy zespół mózgowy z typowymi zmianami MRI w mózgu dla NMOSD	41 (7,2)
Czas od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [lata]		7,3 (6,4)/ N=551
Czas od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia, n (%) [lata]	<2	113 (19,8)
	2-<5	112 (19,6)
	5-<10	152 (26,7)
	≥10	174 (30,5)
	Brak danych	19 (3,3)
Liczba rzutów w ostatnich 2 latach, średnia (SD)		0,9 (1,3)/ N=554
Liczba rzutów w ostatnich 2 latach, n (%)	0 rzutów	256 (44,9) / N=554
	1 rzut	157 (27,5)/ N=554
	≥2 rzuty	141 (24,7)/ N=554

Badanie Yamamura 2024		
Wynik EDSS na początku badania, średnia (SD)		4,19 (2,19)/ N=542
	<3 [^]	167 (29,3)
	3-<6 ^{^^}	215 (37,7)
	≥6 ^{^^^}	160 (28,1)
	>6,5 [#]	75 (13,2)
	Brak danych	28 (4,9)
Leki skojarzone w czasie rozpoczęcia terapii, n (%)	GKS doustnie z wyjątkiem terapii pulsowej	490 (86,0)
	Leki immunosupresyjne ogółem	277 (48,6)
	AZA	112 (19,6)
	Pakrolimus	144 (25,3)
	Cyklosporyna	11 (1,9)
	MMF	6 (1,1)
	Cyklofosfamid	0 (0,0)
	Inne immunosupresanty	12 (2,1) ^{##}
INTERWENCJA*		
<p>Interwencja badana: satralizumab s.c. podawany zgodnie z praktyką kliniczną w Japonii. Średnia (SD) skumulowana dawka SAT wynosiła 918,5 (275,5) mg. Pominięcie dawki dotyczyło 2 (0,4%) chorych, a przerwanie leczenia 85 (14,9%) chorych. Nieznany status leczenia w 6. miesiącu obserwacji dotyczył 1 (0,2%) chorego. Powodami przerwania leczenia były: zdarzenia niepożądane 35 (6,1%) chorych, transfer szpitalny 29 (5,1%) chorych, nawrót 8 (1,4%), pominięcie wizyty 3 (0,5%) chorych, i inne powody 10 (1,8%) chorych.</p> <p>Leczenie wspomagające: Większość chorych w momencie rozpoczęcia leczenia SAT otrzymywała leczenie wspomagające (GKS i/lub immunosupresanty).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzuty choroby; • stosowanie doustnych kortykosteroidów; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe analizowane pod względem czynników (danych demograficznych); • szczegółowe dane dotyczące czasu do wystąpienia działań niepożądanych z poszczególnych kategorii. 		

* w publikacji nie podano szczegółowych kryteriów włączania chorych do leczenia SAT, a także informacji na temat dawkowania leku. Niemniej z uwagi na charakter badania (badanie w ramach nadzoru nad stosowaniem leków – ang. *All Patient Surveillance*), przyjęto, iż zarówno populacja jak i dawkowanie leku było zgodne z rzeczywistą praktyką kliniczną po zarejestrowaniu leku

**brak danych dla 1 chorego, choroby współistniejące włączając choroby lub zaburzenia trwające (również w trakcie leczenia) w momencie rozpoczęcia leczenia SAT

[^]w tym 18 (3,2%) z EDSS=0; 22 (3,9%) z EDSS=1,0; 12 (2,1%) z EDSS=1,5; 74 (13,0%) z EDSS=2,0; 41 (7,2%) z EDSS=2,5;

[^]w tym 42 (7,4%) z EDSS=3,0; 51 (8,9%) z EDSS=3,5; 33 (5,8%) z EDSS=4,0; 30 (5,3%) z EDSS=4,5; 41 (7,2%) z EDSS=5,0; 18 (3,2%) z EDSS=5,5;

^{^^}w tym 61 (10,1%) z EDSS=6,0; 24 (4,2%) z EDSS=6,5; 20 (3,5%) z EDSS=7,0; 23 (4,0%) z EDSS=7,5; 7 (1,2%) z EDSS=8; 17 (3,0%) z EDSS=8,5; 5 (0,9%) z EDSS=9,0; 3 (0,5%) z EDSS=9,5

[#]wyszczególniono chorych z EDSS >6,5 z uwagi na kryteria obowiązującego Programu Lekowego B.138FM

^{##}mizorybina u 5 (0,9%) chorych oraz metotreksat u 7 (1,2%) chorych

8.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 96.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab.konf. Bennet 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> , obejmujący także fazę OLE tych badań, w ramach których przedstawiono dane dla krótszej daty odcięcia, niż w pełnotekstowej publikacji OLE dla tych badań. Abstrakt ten nie spełnia więc kryteriów włączenia wg PICOS.	Bennet J.L., Fox E., Greenberg B.M. i in., Efficacy and Safety of Satralizumab in Adults with AQP4-IgG Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): results from the Phase 3 <i>SAkura</i> Studies, <i>Multiple sclerosis journal</i> 2021, 27, 1 SUPPL: 80
<i>ab.konf. Greenberg 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do długookresowej fazy badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> , dla której została już włączona publikacja pełnotekstowa, z późniejszą datą odcięcia danych. Włączenie tego abstraktu byłoby więc niezasadne.	Greenberg B.M., De Seze J., Saiz A. i in., Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: results from the open-label extension periods of <i>Sakura Sky</i> and <i>SA kura Star</i> , <i>Multiple sclerosis journal</i> 2021, 27, 2 SUPPL: 147-148
<i>Cacciaguerra 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Cacciaguerra L., Tortorella P., Rocca M.A., Filippi M., Targeting Neuromyelitis Optica Pathogenesis: Results from Randomized Controlled Trials of Biologics, <i>Neurotherapeutics</i> . 2021 Apr 28.
<i>Collongues 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Collongues N., Ayme-Dietrich E., Monassier L., de Seze J., Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options, <i>Drugs</i> . 2019 Feb;79(2):125-142
<i>Duchow 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Duchow A., Bellmann-Strobl J., Satralizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder, <i>Neurodegener Dis Manag</i> , 2021 Feb;11(1):49-59
<i>Fung 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Fung S., Shirley M. Satralizumab: A Review in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>CNS Drugs</i> . 2023 Apr;37(4):363-370
<i>Holmøy 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Holmøy T., Høglund R.A., Illes Z., Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder, <i>J Neurol</i> . 2020 Oct 3.
<i>Kastrati 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny nakierowany na wiele chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, nie został przeprowadzony w celu porównania	Kastrati K., Aletaha D., Burmester G.R., i in. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		technologii lekowych w leczeniu NMOSD, nie przeprowadzono syntezy danych w tej jednostce chorobowej.	inflammatory diseases. RMD Open. 2022 Sep;8(2):e002359
<i>Levy 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> , w ramach których oceniano związek pomiędzy niepełnosprawnością (przy użyciu wyniku EDSS) a jakością życia (przy użyciu wyniku kwestionariusza EQ-5D). Obydwa wyniki poddawano ocenie w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> i ww. punkty końcowe pojawiły się w analizie - brak nowych, uzupełniających danych wyników względem publikacji włączonych już do raportu. Włączenie tego badania byłoby niezasadne.	Levy M., Haycox A.R., Becker U., i in. Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: Insights from the <i>SAkura</i> studies. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2022 Jan;57:103332
<i>Lotan 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Lotan I., McGowan R., Levy M., Anti-IL-6 Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review of Safety and Efficacy, <i>Curr Neuropharmacol</i> . 2021;19(2):220-232
<i>Luitel 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Opracowanie wtórne, w ramach którego przeprowadzono metaanalizę dotyczącą skuteczności przeciwciał monoklonalnych w leczeniu NMOSD. W metaanalizie nie uwzględniono jednak badań dla satralizumabu ze względu na brak przyjętej metody pomiaru wyniku. Nie przeprowadzono także syntezy jakościowej. Brak spełnienia kryterium interwencji.	Luitel P., Ghimire A., Upadhyay D., Ojha R. Efficacy of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica: An updated systematic review with meta-analysis. <i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i> (2022) 13:4 (194-207)
<i>Mader 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Mader S., Kümpfel T., Meinl E., Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG IgG-associated diseases, <i>Curr Opin Neurol</i> . 2020 Jun;33(3):362-371
<i>Meher 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Meher B.R., Mohanty R.R., Dash A. Review of Satralizumab for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor. <i>Cureus</i> . 2024 Feb 27;16(2):e55100

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Moog 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w ramach którego nie przedstawiono wyników skuteczności / bezpieczeństwa dla satralizumabu: wyniki przedstawiono łącznie dla grupy leków, w skład których wychodziły satralizumab, ekulizumab, inebilizumab, rytuksymab, ocrelizumab, tocilizumab i sarilumab, bez wyodrębnienia satralizumabu.	Moog T.M., Smith A.D., Burgess K.W., i in. High-efficacy therapies reduce clinical and radiological events more effectively than traditional treatments in neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol. 2023 Jul;270(7):3595-3602
<i>Nabizadeh 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Opracowanie wtórne dotyczące skuteczności autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu NMOSD - brak spełnienia kryterium interwencji, w opracowaniu nie analizowano skuteczności / bezpieczeństwa satralizumabu.	Nabizadeh F., Masrouri S., Sharifkazemi H., i in. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2022 Nov;105:37-44
<i>Romeo 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Romeo A.R., Recent advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders, Curr Opin Rheumatol. 2021 May 1;33(3):233-239
<i>SAkuraBONSAI (ab.konf. Bennet 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>SAkuraBONSAI</i> (Bennett 2023), stanowiącego protokół do badania - w abstrakcie także nie przedstawiono wyników dot. skuteczności lub bezpieczeństwa satralizumabu.	Bennett J., Fujihara K., Kim H.J. i in., SAkuraBONSAI: a prospective, open-label study of satralizumab investigating novel imaging, biomarker, and clinical outcomes in patients with AQP4-IgG seropositive NMOSD, Multiple sclerosis journal 2021, 27, 2 SUPPL: 160-162
<i>SAkuraBONSAI (Bennett 2023)</i>	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania <i>SAkuraBONSAI</i> , niezawierający wyników skuteczności / bezpieczeństwa satralizumabu	Bennett J.L., Fujihara K., Kim H.J., i in. SAkuraBONSAI: Protocol design of a novel, prospective study to explore clinical, imaging, and biomarker outcomes in patients with AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder receiving open-label satralizumab. Front Neurol. 2023 Feb 17;14:1114667
<i>SAkuraMoon (Traboulsee 2023)_prez</i>	Niewłaściwa metodyka	Prezentacja do badania <i>SAkuraMoon</i> , w której zawarto dane umieszczone już w posterze <i>Bennet 2023</i> (wyniki w obydwu publikacjach podano dla takiego samego okresu obserwacji).	Traboulsee A., Kleiter I., Palace J., i in. Long-term Efficacy of Satralizumab in Adults with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4- IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from Sakura Moon. Neurology (2023) 100:17 Supplement 2

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>SAkuraSky (Yamamura 2022a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>SAkuraSky</i> , w ramach której u 16 uczestników tego badania podczas fazy OLE zmniejszono dawkę stosowanych kortykosteroidów od 10 mg/dobę (mediana, zakres: 5–25) na początku fazy OLE do 2,75 mg/dobę (mediana, zakres: 0–15) w momencie odcięcia danych. Nie są to więc uzupełniające / nowsze dane, a jedynie dodatkowa analiza dla chorych uczestniczących w badaniach włączonych już do niniejszej analizy. Włączenie tego badania byłoby więc niezasadne.	Yamamura T., Araki M., Fujihara K., i in. Exploring steroid tapering in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with satralizumab in <i>SAkuraSky</i> : A case series. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2022 May;61:103772
<i>Tenembaum 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Tenembaum S., Yeh E.A. Corrigendum: Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis (<i>Frontiers in Pediatrics</i> , (2020), 8, (339), 10.3389/fped.2020.00339), <i>Frontiers in Pediatrics</i> (2020) 8 Article Number: 642203.
<i>Wallach 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Wallach A.I., Tremblay M., Kister I., <i>Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder</i> , <i>Neurol Clin</i> . 2021 Feb;39(1):35-49

8.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 97.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 98.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 99.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 100.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 101.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)						
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
<p>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)</p>								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<p><i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	<p><i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i></p> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
<p>Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)</p>								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	<p><i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i></p>							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepiionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 102.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne

8.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 105.
 Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4.1-4.104.1 4.10 oraz 8.1-8.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 8.4, 8.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.4, 3.6, 1.1.1
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 8.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 8.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 8.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 8.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 8.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 8.8

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 8.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 8.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4.1-4.104.1 4.10 oraz 8.1-8.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 4.13

9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
Tabela 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla satralizumabu ...	30
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	37
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	42
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> (okres podwójnie zaślepiiony) wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	57
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	65
Tabela 7. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR	72
Tabela 8. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR – analiza w podgrupach	75
Tabela 9. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR	78
Tabela 10. Odsetek chorych wolnych od rzutu	81
Tabela 11. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu choroby	83
Tabela 12. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	84
Tabela 13. Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS	85
Tabela 14. Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F	87

Tabela 15. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych	89
Tabela 16. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D	90
Tabela 17. Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita	91
Tabela 18. Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina	91
Tabela 19. Zmiana wyniku w skali EDSS.....	92
Tabela 20. Zmiana ostrości widzenia na podstawie tablicy Snellena	92
Tabela 21. Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej.....	94
Tabela 22. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR	97
Tabela 23. Częstość występowania pierwszego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem) w podgrupach, zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR	99
Tabela 24. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR	102
Tabela 25. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby.....	104
Tabela 26. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu.....	105
Tabela 27. Wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR)	107
Tabela 28. Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS.....	108
Tabela 29. Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F	110
Tabela 30. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych	111
Tabela 31. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D	113

Tabela 32. Zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita	113
Tabela 33. Zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina	114
Tabela 34. Zmiana wyniku w skali EDSS.....	115
Tabela 35. Zmiana ostrości widzenia na podstawie tablicy Snellena	115
Tabela 36. Zmiana ostrości widzenia przy niskim kontraście	116
Tabela 37. Zmiana wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp).....	117
Tabela 38. Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej.....	118
Tabela 39. Odsetek chorych wolnych od rzutu	120
Tabela 40. Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR).....	121
Tabela 41. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu.....	123
Tabela 42. Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR).....	124
Tabela 43. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	124
Tabela 44. Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS	125
Tabela 45. Odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS	126
Tabela 46. Zmiana wyniku w skali EDSS.....	127
Tabela 47. Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej.....	127
Tabela 48. Odsetek chorych wolnych od rzutu	128

Tabela 49. Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR).....	130
Tabela 50. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu.....	132
Tabela 51. Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki rzut choroby definiowany zgodnie z protokołem (PDR).....	133
Tabela 52. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	133
Tabela 53. Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS	134
Tabela 54. Odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie definiowane jako pogorszenie wyniku w skali EDSS	135
Tabela 55. Zmiana wyniku w skali EDSS.....	136
Tabela 56. Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej.....	136
Tabela 57. Odsetek chorych wolnych od rzutu	138
Tabela 58. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu.....	140
Tabela 59. Wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR)	141
Tabela 60. Odsetek chorych wolnych od utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS	142
Tabela 61. Odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby.....	144
Tabela 62. Wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR)	147
Tabela 63. Częstość stosowania doustnych kortykosteroidów u chorych	147
Tabela 64. Skumulowana częstość występowania skumulowanego rzutu choroby	148
Tabela 65. Częstość stosowania doustnych kortykosteroidów u chorych	150
Tabela 66. Częstość występowania zgonów	151

Tabela 67. Częstość występowania zgonów – wyniki przedstawione w pacjentolatach	151
Tabela 68. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	152
Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach	153
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	156
Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach	158
Tabela 72. Częstość występowania zgonów	161
Tabela 73. Profil bezpieczeństwa ogółem – wyniki przedstawione w pacjentolatach	162
Tabela 74. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	163
Tabela 75. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach	164
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	167
Tabela 77. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentolatach	170
Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania <i>SAkuraSky</i> (SAT+LP)	176
Tabela 79. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania <i>SAkuraSky</i> (SAT+LP)	178
Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania <i>SAkuraSky</i> (SAT+LP)	181

Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania <i>SAkuraStar</i> (SAT w monoterapii)	186
Tabela 82. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania <i>SAkuraStar</i> (SAT w monoterapii)	188
Tabela 83. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepionym oraz w ramach otwartej kontynuacji badania <i>SAkuraStar</i> (SAT w monoterapii)	191
Tabela 84. Ocena bezpieczeństwa SAT+LP w okresie podwójnie zaślepionym w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> oraz w otwartej kontynuacji tych badań, tj. badaniu <i>SAkuraMoon</i>	197
Tabela 85. Częstość występowania zgonów	201
Tabela 86. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ^{^*}	201
Tabela 87. Częstość występowania działań niepożądanych ^{^*}	204
Tabela 88. Działania niepożądane występujące u chorych leczonych satralizumabem	213
Tabela 89. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych satralizumabem	219
Tabela 90. Odsetek chorych wolnych od rzutu	244
Tabela 91. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla satralizumabu w populacji docelowej	246
Tabela 92. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – satralizumab	247
Tabela 93. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	247
Tabela 94. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	249

Tabela 95. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	258
Tabela 96. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	285
Tabela 97. Kryteria Cook.....	289
Tabela 98. Skala AMSTAR 2.....	289
Tabela 99. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	290
Tabela 100. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	291
Tabela 101. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	291
Tabela 102. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	295
Tabela 103. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	296
Tabela 104. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	296
Tabela 105. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	297

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat badań <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> wraz z fazą OLE i badaniem <i>SAkuraMoon</i>	35
Rysunek 2. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem u chorych AQP4-IgG+ (SAT+LP)	79
Rysunek 3. Nasilenie bólu w skali VAS w okresie obserwacji do 120. tygodnia	86
Rysunek 4. Średni wynik kwestionariusza FACIT-F w okresie obserwacji do 120. tygodnia	88
Rysunek 5. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem u chorych AQP4-IgG+ (SAT w monoterapii)	103
Rysunek 6. Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS do 144. tygodnia	109
Rysunek 7. Zmiana oceny zmęczenia wg kwestionariusza FACIT do 144. tygodnia	110
Rysunek 8. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności	120
Rysunek 9. Rzuty choroby zdefiniowane zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności	122
Rysunek 10. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności	123
Rysunek 11. Czas do pierwszego utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS w ocenie badacza (SAT+LP) – długookresowa ocena skuteczności	126
Rysunek 12. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT w monoterapii) – długookresowa ocena skuteczności	129

Rysunek 13. Rzuty choroby zdefiniowane zgodnie z protokołem (SAT w monoterapii) w ocenie badacza – długookresowa ocena skuteczności	131
Rysunek 14. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT w monoterapii) – długookresowa ocena skuteczności.....	132
Rysunek 15. Czas do pierwszego utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS w ocenie badacza (SAT w monoterapii) – długookresowa ocena skuteczności	135
Rysunek 16. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT +/- LP) – długookresowa ocena skuteczności na podstawie badania <i>SAkuraMoon</i>	139
Rysunek 17. Czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego rzutu choroby zdefiniowanego zgodnie z protokołem w ocenie badacza (SAT +/- LP) – długookresowa ocena skuteczności na podstawie badania <i>SAkuraMoon</i>	140
Rysunek 18. Czas do pierwszego utrzymującego się pogorszenia wyniku w skali EDSS w ocenie badacza (SAT +/- LP) – długookresowa ocena skuteczności na podstawie badania <i>SAkuraMoon</i>	142
Rysunek 19. Czas do wystąpienia rzutu choroby od momentu rozpoczęcia leczenia satralizumabem w badaniu <i>Nakashima 2024</i> (N=131).....	146
Rysunek 20. Czas do wystąpienia rzutu choroby od momentu rozpoczęcia leczenia satralizumabem w badaniu <i>Yamamura 2024</i> (N=555)	149
Rysunek 21. Częstość występowania ciężkich zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]	179
Rysunek 22. Częstość występowania zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]	184

Rysunek 23. Częstość występowania ciężkich zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]	189
Rysunek 24. Częstość występowania zakażeń w ramach otwartej kontynuacji leczenia w badaniach <i>SAkuraSky</i> i <i>SAkuraStar</i> [liczba zakażeń/100 pacjentolat (95%CI)]	194
Rysunek 25. Częstość występowania zakażeń i ciężkich zakażeń skorygowana o ekspozycję w czasie 6 lat terapii SAT (A) oraz częstość występowania ciężkich zakażeń w podziale na początkowy wynik w skali EDSS (B) – długookresowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>SAkuraMoon</i>	199

11. Bibliografia

11.1. Publikacje włączone do analizy

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
EMA 2021	EMA Assessment Report, EMA/CHMP/265568/2021
Kleiter 2022	Kleiter I., Traboulsee A., Palace J., i in. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2022 Dec 8;10(1):e200071
Nakashima 2024	Nakashima I., Nakahara J., Yasunaga H., i in., Real-world management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using satralizumab: Results from a Japanese claims database. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2024, 84:105502
NCT04660539	Dane z bazy clinicaltrials.gov , 2024 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660539
SAkuraMoon (Bennett 2023_poster)	Bennett J.L., Greenberg B., Weinschenker B.G., i in. Long-term Efficacy and Safety of Satralizumab in Adults with AQP4-IgG-seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from the Roll-over, Open-label Study Sakura Moon. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> (2023) 29:2 Supplement (168-169)
SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)	Greenberg B.M., De Seze J., Saiz A. i in., Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: results from the open-label extension periods of Sakura Sky and SA kura Star, <i>Multiple sclerosis journal</i> 2021, 27, 2 SUPPL: 147-148
SAkuraMoon (Palace 2023_poster)	Palace J., Traboulsee A., Saiz A., i in. Long-term efficacy of satralizumab in patients with AQP4-IgG+ NMOSD: Updated analysis from the open-label SAkuraMoon study. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> (2023) 29:3 Supplement (1052-1053)
SAkuraSky (Yamamura 2019)	Yamamura T., Kleiter I., Fujihara K. i in., Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 28;381(22):2114-2124.
SAkuraStar (Traboulsee 2020)	Traboulsee A., Greenberg BM., Bennett JL. i in., 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
Yamamura 2022	Yamamura T., Weinschenker B., Yeaman M.R., i in. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2022 Oct;66:104025
Yamamura 2024	Yamamura T., Isobe N., Kawachi I., i in., Safety and Effectiveness of Satralizumab in Japanese Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A 6-month Interim Analysis of Post-marketing Surveillance. <i>Neurol Ther.</i> 2024
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Aungsumart 2023	Aungsumart S., Youngkong S., Dejthevaporn C., i in. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. <i>Front Neurol.</i> 2023 Apr 4;14:1166490
Clardy 2024	Clardy S.L., Pittcock S.J., Aktas O., i in., Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Neurol Ther.</i> 2024, 13(3):535-549

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Gao 2021	Gao Y., Zhang B., Yang J., Satralizumab for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. <i>Ann Pharmacother.</i> 2021 Sep;55(9):1167-1171
Kharel 2021	Kharel S., Shrestha S., Ojha R., i in. Safety and efficacy of interleukin-6-receptor inhibitors in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis. <i>BMC Neurol.</i> 2021 Nov 23;21(1):458
Kong 2021	Kong F., Wang J., Zheng H. i in., Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. <i>Front Pharmacol.</i> 2021 Jul 20;12:652759
Luo 2022	Luo J., Yu J., Sui Z., i in. Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: A modeling analysis of literature aggregate data. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2022 Sep;110:109004
Velasco 2021	Velasco M., Zarco LA., Agudelo-Arrieta M. i in., Effectiveness of treatments in Neuromyelitis Optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2021 May;50:102869
Wingerchuk 2022	Wingerchuk D.M., Zhang I., Kielhorn A., i in. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Neurol Ther.</i> 2022 Mar;11(1):123-135
Xu 2022	Xu X., Xie L., Wei L., i in. Efficacy and safety of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: A survival meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Adv Ophthalmol Pract Res.</i> 2022 May 18;2(3):100064
Xue 2020	Xue T., Yang Y., Lu Q., i in., Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2020 Aug;43:102166
Xue 2020a	Xue T., Yu J., Chen S. i in., Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. <i>Front Neurol.</i> 2020 Dec 17;11:604445
Yin 2023	Yin Z., Qiu Y., Duan A., i in. Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis. <i>J Neurol.</i> 2023 Jun;270(6):2950-2963
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2024	European database of suspected adverse drug reaction reports, Enspryng®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 08.04.2024 r.)
ChPL Enspryng®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng®
EMA 2021	EMA Assessment Report, EMA/CHMP/265568/2021
EMA RMP 2021	EMA, Summary of risk management plan for Enspryng® (satralizumab), 2021
FDA 2022	FDA, Highlights of prescribing information, Enspryng (satralizumab-mwge) injection, for subcutaneous use, 2022
WHO UMC 2024	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 08.04.2024 r.)

11.2. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
AOTMiT 2019	AOTMiT, QALY jako miara jakości życia, Warszawa 2019; https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QALY%20jako%20miara%20jako%20C5%9Bci%20C5%BCyca.pdf (data dostępu: 30.04.2024 r.)
AOTMiT 2022	AOTMiT, Enspryng (satralizumab) we wskazaniu monoterapii 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), Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, nr 8/2022
AOTMiT 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego, Enspryng (satralizumab) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.138.FM Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10:G36.0), Nr: WS.425.4.2024.3, Data ukończenia: 25.07.2024 r.
CADTH 2020	CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report for Eculizumab (Soliris)
ChPL Azathioprine Vis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf (data dostępu: 09.04.2024 r.)
ChPL Enspryng®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng®
ChPL Meprelon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Meprelon®, http://chpl.com.pl/data_files/2010-12-10_meprelon_16_smpc.pdf (data dostępu: 08.04.2024 r.)
ChPL Mycophenolate Apotex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate Apotex®, http://leki.urpl.gov.pl/files/MycophenolateApotex250.pdf (data dostępu: 09.04.2024 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 29.04.2024 r.)
Henry 2020	Henry E.B., Barry L.E., Hobbins A.P., I in., Estimation of an Instrument-Defined Minimally Important Difference in EQ-5D-5L Index Scores Based on Scoring Algorithms Derived Using the EQ-VT Version 2 Valuation Protocols. <i>Value Health.</i> 2020 Jul;23(7):936-944
Higgins 2023	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. https://training.cochrane.org/handbook/current . (data dostępu: 30.04.2024 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jani 2004	Jani A.B., Sokoloff M., Shalhav A., Stadler W. Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis. <i>Urology</i> 64 (5) 2004
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R., Hellman S. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , Vol. 61, No. 3, pp. 687– 694, 2005
Jongen 2017	Jongen P.J., Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. <i>CNS Drugs</i> . 2017 Jul;31(7):585-602. doi: 10.1007/s40263-017-0444-x. Erratum in: <i>CNS Drugs</i> . 2017 Jul;31(7):603
KIReports 2020	Greenbaum L.A., Licht C., Nikolaou V., I in., Functional Assessment of Fatigue and Other Patient-Reported Outcomes in Patients Enrolled in the Global aHUS Registry. <i>Kidney Int Rep</i> . 2020 May 19;5(8):1161-1171
Koton-Czarnecka 2023	Koton-Czarnecka M., Jak rozpoznawać i leczyć NMOSD (wraz z komentarzem prof. dr hab. n. med. Moniki Adamczyk-Sowy), 2023 https://www.mp.pl/neurologia/aktualnosci/327135.jak-rozpoznawac-i-leczyc-nmosd,1 (data dostępu 22.04.2024 r.)
NEMOS 2024	Kümpfel T., Gighuber K., Aktas O., i in. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. <i>Journal of Neurology</i> . 2024, 271:141–176
Nordin 2016	Nordin Å., Taft C., Lundgren-Nilsson Å., Dencker A., Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review, <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2016 May 26;16:62
PRISMA 2020	PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources</i> , http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1 , (data dostępu: 10.04.2024 r.)
PTN 2023	Zakrzewska-Pniewska B., Broła W., Bartosik-Psujek H., Kalinowska-Lyszczarz A., i in. Zasady diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2023: 19(1):24-37
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Walczak 2017	Walczak A., Arkuszewski M., Adamczyk-Sowa M., Rozszerzona Skala Niepełności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkiego <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , Tom 13, Nr 1 (2017)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016

