



IGNORANTIA NOCET

# Enspryng<sup>®</sup> (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego

Analiza problemu decyzyjnego  
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](mailto: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](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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 problemu decyzyjnego 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"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna</li> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Opis wyboru komparatorów</li> <li>• Opis komparatorów</li> <li>• Opis niezaspokojonej potrzeby</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Oszacowanie liczebności populacji</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych</li> <li>• Opis wyboru komparatorów</li> <li>• Opis komparatorów</li> <li>• Opis interwencji</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Oszacowanie liczebności populacji</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych</li> <li>• Opis wyboru komparatorów</li> <li>• Opis komparatorów</li> <li>• Opis interwencji</li> </ul>

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>13</b>
3.1. Populacja docelowa .....	13
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	13
3.3. Etiologia i patogenezę .....	16
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	24
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	30
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	30
3.7.2. Sposób finansowania w Polsce przedstawionych w wytycznych opcji terapeutycznych .....	42
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	45
3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie chorobą .....	46

---

---

<b>4. Interwencja – satralizumab .....</b>	<b>50</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania satralizumabu .....	55
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	55
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT .....	60
4.1.2.1. Raport AOTMiT nr W S.425.4.2024.3 z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności .....	62
<b>5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>64</b>
5.1. Opis komparatorów (AZA, MMF, GKS) .....	68
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>72</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>75</b>
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	76
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>83</b>
8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	83
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>84</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>85</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>86</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADEM	ang. <i>acute disseminated encephalomyelitis</i> – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia
ADRReports	ang. <i>adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AQP4-IgG	ang. <i>anti-aquaporin 4 antibodies</i> – przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie 4
anty-MOG	ang. <i>myelin oligodendrocyte glycoprotein</i> – przeciwciało przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną oligodendrocytów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczny wskaźnik rzutów choroby
AZA	azatiopryna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CSF	ang. <i>cerebrospinal fluid</i> – płyn mózgowo-rdzeniowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CYKLO	cyklofosfamid
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus upośledzenia odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFN-beta	interferon-beta
IgG2	immunoglobulina G2
IL-6	interleukina 6
IPND	ang. <i>International Panel for NMO Diagnosis</i> – Międzynarodowy Panel Diagnostyki NMO
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut ds. Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej

Skrót	Rozwinięcie
LETM	ang. <i>longitudinally extensive transverse myelitis</i> – poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego
mAb	ang. <i>monoclonal antibody</i> – przeciwciało monoklonalne
MIT	mitoksantron
MP	metylprednizolon
MMF	mykofenolan mofetylu
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
n/d	nie dotyczy
NEMOS	ang. <i>Neuromyelitis optica study group</i> – Grupa badawcza zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych
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 nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego
MRZR	ang. <i>measles, rubella and varicella zoster reaction</i> – reakcja skierowana przeciwko wirusom odry, różyczki, ospy wietrznej i półpaśca
ON	ang. <i>optic neuritis</i> – zapalenie nerwu wzrokowego
OS - MS	ang. <i>opticospinal multiple sclerosis</i> – oczno-rdzeniowa postać stwardnienia rozsianego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTS	ang. <i>painful tonic spasms</i> – bolesne skurcze toniczne
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAT	satralizumab
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
SCIg	ang. <i>subcutaneous immunoglobulin</i> – immunoglobulina podawana podskórnie
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TM	ang. <i>transverse myelitis</i> – poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

Skrót	Rozwinięcie
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

---

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

### POPULACJA

Chorzy na choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*) w wieku powyżej 12 lat, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG).

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

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Enspryng*®.

### NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego należą do grupy chorób rzadkich o zazwyczaj ciężkim naturalnym przebiegu. NMOSD stanowi jednostkę chorobową potencjalnie zagrażającą życiu chorego, której specyfiką jest najczęściej nawrotowy charakter. W jej przebiegu dochodzi do zajęcia nerwu wzrokowego, rdzenia kręgowego i mózgu. Sam przebieg rzutu obejmuje fazę narastania objawów, fazę *plateau* i fazę wycofywania się objawów. Co istotne, w większości przypadków objawy ustępują tylko częściowo a skutkiem kolejnych rzutów choroby jest progresja uszkodzenia OUN i narastanie objawów rezydualnych, które w szybkim czasie prowadzą do progresji niepełnosprawności. Nielezione NMOSD prowadzi ciężkiego kalectwa lub zgonu.

Satralizumab (SAT) 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)” w listopadzie 2022 roku. Decyzja administracyjna została wydana na okres 2 lat. Przedmiot wniosku dotyczy przedłużenia decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM, tj. stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u chorych w wieku powyżej 12 lat, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4.

Należy podkreślić, że satralizumab jest jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu B.138.FM. Tym samym stosowanie satralizumabu stanowi standard postępowania terapeutycznego w leczeniu NMOSD w Polsce. W przypadku braku dostępu do satralizumabu chorzy utraciliby możliwość stosowania jedynej finansowanej i wskazanej w leczeniu NMOSD opcji terapeutycznej.

Satralizumab jest lekiem wysoce skutecznym w leczeniu NMOSD, także w terapii przewlekłej – podczas okresu leczenia satralizumabem wynoszącego ponad 8 lat, wysoki odsetek chorych pozostał wolny od rzutu choroby (ok. 72%), w tym ciężkich rzutów (ok. 91%), u chorych nie obserwowano pogorszenia stopnia niepełnosprawności, a roczny wskaźnik rzutów choroby utrzymywał się na niezmiennie niskim poziomie. W długim okresie obserwacji nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa względem tych obserwowanych w fazie zaślepionej badań stanowiących program badawczy SAT. Profil bezpieczeństwa satralizumabu określić należy jako korzystny i zgodny z obserwowanym w badaniach klinicznych.

Z uwagi na wykazaną skuteczność satralizumabu u chorych na NMOSD i brak finansowania leków stosowanych w ramach przewlekłej terapii zapobiegającej wystąpieniu rzutów innych niż terapia immunosupresyjna czy terapia ratunkowa, istnieje znacząca potrzeba medyczna przedłużenia finansowania ze środków publicznych w Polsce tego leku w ramach Programu lekowego B.138.FM.



Należy pamiętać, że satralizumab w 2022 roku został uwzględniony przez AOTMiT na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, na którym znaleźć mogą się wyłącznie leki nowoczesne, stosowane w onkologii lub chorobach rzadkich i pozytywnie przeszedł procedurę określoną w przepisach Ustawy o refundacji.

W rekomendacji finansowej wydanej przez CADTH dla satralizumabu w leczeniu NMOSD zwrócono ponadto uwagę, że terapia ta może umożliwić chorym pozostanie na rynku pracy, utrzymanie rodziny, pełnienie ról społecznych, poprawę jakości życia i zmniejszenie zapotrzebowania na korzystanie z pomocy w codziennym funkcjonowaniu, w tym z konieczności korzystania z pomocy opiekunów.

Satralizumab jako terapia ukierunkowana przeciwko receptorowi interleukiny 6, odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką, długookresową skutecznością, stanowi odpowiedź na potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych. Zostało to potwierdzone także przez CHMP, który uznał produkt leczniczy Enspryng® za lek o istotnym znaczeniu dla zdrowia publicznego. Satralizumab jest jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu lekowego B.138.FM, w sposób istotny wpływając na poprawę sytuacji zdrowotnej chorych na NMOSD, dlatego też decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM powinna zostać przedłużona.

## INTERWENCJA

Satralizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R) i w ten sposób zapobiega przekazywaniu sygnału IL-6 przez te receptory.

Analizowaną interwencją jest satralizumab stosowany w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Enspryng®.

### Dawki nasycające

Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.).

### Dawki podtrzymujące

Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.

Satralizumab może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z doustnymi glikokortykosteroidami (GKS), azatiopryną (AZA) lub mykofenolanem mofetylu (MMF). Dawkowanie u młodzieży  $\geq 12$  lat z masą ciała  $\geq 40$  kg jest takie samo jak u dorosłych.

Produkt leczniczy Enspryng® jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

## KOMPARATOR

1) immunosupresyjne leczenie podtrzymujące:

- azatiopryna;
- doustne kortykosteroidy;
- mykofenolan mofetylu.

2) brak, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.

## 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).

#### **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 interwencji);
- badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- publikacje pełnotekstowe;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Enspryng® (satralizumab) stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

---

---

## 2. Metodyka

*W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - proponowana interwencja (I);
  - proponowane komparatory (C);
  - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
  - rodzaj włączanych badań (S).
-

---

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Enspryng® jest wskazany do stosowania w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u chorych w wieku powyżej 12 lat, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4, w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną taką jak: doustne kortykosteroidy, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu [ChPL Enspryng®].

Satralizumab 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)” w listopadzie 2022 roku. Decyzja administracyjna została wydana na okres 2 lat. Przedmiot wniosku dotyczy przedłużenia decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM, tj. stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u chorych w wieku powyżej 12 lat, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4. Satralizumab jest jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu B.138.FM. Tym samym stosowanie satralizumabu stanowi standard postępowania terapeutycznego w leczeniu NMOSD w Polsce.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Enspryng®.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego) to rzadkie, ciężkie, autoimmunologiczne choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno–demielinizacyjnym, które zostały zidentyfikowane jako odrębna jednostka kliniczna wraz z odkryciem przeciwciał immunoglobuliny G przeciw akwaporynie-4 [NEMOS 2024]. NMOSD najczęściej cechuje się ciężkimi rzutami zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego, które nieuchronnie prowadzą do postępującej i nieodwracalnej niepełnosprawności [Krzyżanowska 2023]. Choroba ta może mieć charakter nawracający (80-90% przypadków) lub jednofazowy [Shumway 2024, Collongues 2019].

---

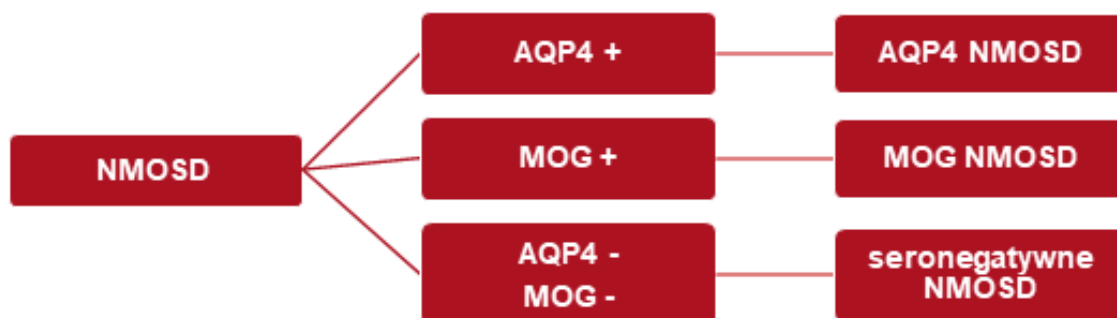
---

NMOSD stanowi rozszerzony wariant zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (NMO, ang. *neuromyelitis optica*), znany wcześniej w literaturze jako choroba Devica. Nowa klasyfikacja została zaproponowana w 2015 roku przez Międzynarodowy Panel Diagnostyki NMO (IPND, ang. *International Panel for NMO Diagnosis*) [Papp 2021, Wingerchuk 2015].

Zgodnie z ww. klasyfikacją do chorób wchodzących w skład NMOSD zalicza się:

- NMO;
  - zapalenie nerwów wzrokowych lub zapalenie rdzenia kręgowego z towarzyszącymi zmianami w mózgowiu typowymi dla NMO (podwzgórze, ciało modzelowate, okołokomorowo lub pień mózgu);
  - zapalenie nerwów wzrokowych lub rozległe zapalenie rdzenia kręgowego związane z układowymi chorobami autoimmunologicznymi;
  - zespoły kliniczne z ograniczoną prezentacją:
    - idiopatyczne pojedyncze lub nawracające epizody LETM (zmiany w co najmniej 3 segmentach kręgowych w rezonansie magnetycznym);
    - zapalenie nerwów wzrokowych – nawracające lub obustronne jednocześnie;
  - azjatycka, oczno-rdzeniowa postać stwardnienia rdzeniowego [Damiza-Detmer 2019, Wingerchuk 2015].
-

**Rysunek 1.**  
**Klasyfikacja NMOSD zgodnie z kryteriami IPND 2015**



Źródło: [Narayan 2018].

Ze względu na zidentyfikowanie roli obecności przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 w rozpoznaniu NMOSD, wśród chorych wyróżnia się osoby z seropozytywną i seronegatywną postacią choroby [Papp 2021, Wingerchuk 2015]. Stanowi to swoistą podstawę do oddzielenia tej jednostki chorobowej od stwardnienia rozsianego (SM, ang. *sclerosis multiplex*), z którym do niedawna NMOSD było utożsamiane [Estrada 2018, Gospodarczyk-Szot 2016, Lana-Peixoto 2018, Papp 2021].

NMOSD charakteryzuje się demielinizacją i postępującą degradacją włókien nerwowych zlokalizowanych głównie w oku oraz rdzeniu kręgowym. Częstsze rzuty choroby są skorelowane z obecnością w surowicy krwi wysokiego miana przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. Obraz kliniczny choroby jest modyfikowany także przez obecność specyficznych przeciwciał przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów (MOG aabs., ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibodies*) [Glisson 2021, Papp 2021]. Chorzy seropozytywni względem MOG i AQP4 manifestują natomiast objawy o profilu pokrywającym się z SM [Xindi 2021].

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD 10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*) choroba Devica określona jest kodem ICD-10: G36 (Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych) [Klasyfikacja ICD-10].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia NMOSD nadal pozostaje nie w pełni poznana. W przeszłości choroba była uważana za wariant stwardnienia rozsianego, ale ostatnie badania wyjaśniły różnice w procesie chorobowym, objawach i leczeniu [NEMOS 2023, Krzyżanowska 2023, Shumway 2024].

Przewlekły autoimmunologiczny stan zapalny OUN u większości chorych spowodowany jest przez patogenetyczne przeciwciała IgG skierowane przeciw AQP4, która jest integralnym białkiem błonowym, tworzącym kanały pośredniczące w przepływie m. in. wody. Koncentrują się one głównie w istocie szarej rdzenia kręgowego oraz przy wypustkach astrocytów, tworzących barierę krew-mózg. Przeciwciała przeciw akwaporynie 4, obecne u chorych na NMOSD, są skierowane przeciwko komórkom astrogleju, co prowadzi do tzw. autoimmunologicznej astrocytopatii, charakteryzującej się szerokim procesem zapalnym, demielinizacją i martwicą komórek [Krzyżanowska 2023, NEMOS 2023, Wingerchuk 2015].

Interleukina-6 (IL-6) jest uważana za kluczowy czynnik w aktywności choroby NMOSD. Działa ona jako czynnik promujący różnicowanie limfocytów T w komórki Th17, które następnie z udziałem IL-6 wspierają różnicowanie komórek B w komórki plazmatyczne. Te ostatnie są odpowiedzialne za produkcję przeciwciał AQP4-IgG. Ponadto IL-6 zwiększa przepuszczalność bariery krew-mózg, umożliwiając tym samym swobodne przedostawanie się AQP4-IgG i komórek prozapalnych do OUN, co przyczynia się do nasilenia stanu zapalnego. Oprócz pośredniego wpływu na zaburzenie funkcji bariery krew-mózg wydzielana przez aktywowane astrocyty IL-6 może również bezpośrednio uszkadzać oligodendrocyty i aksony, co prowadzi do demielinizacji i powstawania deficytów neurologicznych [Krzyżanowska 2023].

Przeciwciała AQP4 w surowicy są wykrywane u ponad 60% do 90% (swoistość 90%, czułość 70%-90%) chorych na NMOSD [Shumway 2024]. Choć obecność przeciwciał AQP4-IgG jest uznawana za charakterystyczny wskaźnik NMOSD oraz istotny czynnik i predyktor w patogenezie tej choroby, proces rozpoznania nadal pozostaje wyzwaniem, zwłaszcza w przypadku chorych, u których wyniki testów serologicznych są negatywne. Jednym z biomarkerów, który może być pomocny w rozpoznaniu chorych seronegatywnych, jest miano MOG-Ab, czyli przeciwciał przeciw glikoproteinie oligodendrocytów mieliny. MOG-Ab mogą występować u chorych na NMOSD, którzy mają negatywny wynik testu na obecność AQP4-IgG, a także u chorych z innymi chorobami OUN, takimi jak nawracające zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia czy ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia u dzieci. Funkcja MOG pozostaje niejasna, podobnie jak to, czy MOG-Ab są patogenne czy



też są wynikiem wcześniejszego stanu zapalnego. Niemniej jednak, stały się one istotnym markerem w przypadku chorób demielinizacyjnych [Krzyżanowska 2023, Lana-Peixoto 2019].

Spośród chorych seronegatywnych względem AQP4 obecność przeciwciał MOG stwierdza się w 10-40% przypadków, głównie u dzieci [Jarius 2020, Lana-Peixoto 2019, Xindi 2021]. Obecność obydwu typów przeciwciał predysponuje chorych do nawracającego przebiegu choroby, jednakże bez istotnej progresji między rzutami i z różnorodnym obrazem klinicznym [Jarius 2020].

NMOSD jest często związany z ogólnoustrojowymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak niedoczynność tarczycy, niedokrwistość złośliwa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, miastenia i idiopatyczna plamica małopłytkowa oraz zaburzeniami niespecyficznymi narządowo, jak toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy czy zespół Sjögrena. Ponadto niektóre przypadki NMOSD mogą być związane z nowotworami [Glisson 2021, Jarius 2020, Wingerchuk 2015].

### 3.4. Rozpoznawanie

W przypadku zapalenia OUN o przypuszczalnej etiologii autoimmunologicznej, zwłaszcza u chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego, zapaleniem rdzenia kręgowego lub zapaleniem pnia mózgu, niezależnie od płci, wieku i pochodzenia etnicznego, należy NMOSD rozważyć jako potencjalne rozpoznanie [NEMOS 2023].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania NMOSD wg Wingerchuka opublikowanymi w 2015 r. rozpoznanie NMOSD uwarunkowane jest występowaniem objawów w obrębie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. W celu rozpoznania seropozytywnego NMOSD wymagane jest stwierdzenie jednego z podstawowych objawów choroby oraz pozytywny wynik testu na obecność AQP4-IgG przy zastosowaniu najlepszej dostępnej metody ich wykrywania, jak również wykluczenie innego rozpoznania [Damiza–Detmer 2019, Selmaj 2019].

Z kolei do rozpoznania seronegatywnego NMOSD (lub w przypadku nieoznaczonej bądź niewykrywalnej obecności AQP4-IgG) wymagane jest odnotowanie dwóch podstawowych objawów choroby wymienionych w dalszej części rozdziału, występujących w wyniku 1 lub więcej rzutów, a także spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- co najmniej jeden podstawowy objaw kliniczny musi być zapaleniem nerwu wzrokowego, ostrym zapaleniem rdzenia z LETM (ang. *longitudinally extensive*

*transverse myelitis* - poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego) lub zespołem uszkodzenia pola najdalszego (ang. *area postrema syndrome*);

- rozproszenie w przestrzeni dotyczące dwóch lub więcej podstawowych objawów;
- spełnienie dodatkowych wymagań MRI (ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego);
- negatywny wynik testu na obecność AQP4-IgG przy użyciu najlepszej dostępnej metody wykrywania;
- wykluczenie innego rozpoznania [Damiza–Detmer 2019, Selmaj 2019].

Do podstawowych objawów NMOSD, stanowiących jedno z kryteriów rozpoznania seropoztywnej i seronegatywnej postaci choroby, należą:

- ostre zapalenie nerwu wzrokowego;
- ostre zapalenie rdzenia kręgowego;
- objawy zespołu uszkodzenia pola najdalszego *area postrema*, tj. epizod czkawki lub nudności z wymiotami, którego nie można inaczej wyjaśnić;
- objawy świadczące o zapaleniu pnia mózgu inne niż z *area postrema*;
- ostry zespół uszkodzenia międzymózgowia / objawowa narkolepsja wraz z uszkodzeniem wzgórza lub podwzgórza
- objawowy zespół półkulowy z typowymi dla NMOSD zmianami w MRI mózgowia [Glisson 2021, Gospodarczyk-Szot 2016, Jarius 2020, Wingerchuk 2015].

Kluczowe znaczenie w postawieniu trafnego rozpoznania i wdrożeniu odpowiedniego leczenia, oprócz oznaczenia obecności przeciwciał przeciw AQP4, ma oznaczenie obecności przeciwciała anty-MOG [NEMOS 2023].

Dodatkowe metody rozpoznania NMOSD obejmują przeprowadzenie neuroobrazowania mózgu i rdzenia kręgowego za pomocą rezonansu magnetycznego oraz analizę płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF ang. *cerebrospinal fluid*) [Jarius 2020].

Przeprowadzenie analizy CSF nie jest wymagane do rozpoznania NMOSD, jednak jest przydatne w celu potwierdzenia zapalenia OUN, rozpoznania demielinizacji OUN niezwiązanej z SM oraz przeprowadzenia procesu diagnostyki różnicowej i wykluczenia innych chorób [Jarius 2020].

Szczegółowe zestawienie kryteriów diagnostycznych wg Wingerchuka z 2015 roku przedstawiono na poniższym schemacie

## Rysunek 2. Kryteria rozpoznania NMOSD wg Wingerchuka

### NMOSD AQP4-IgG +

- obecność przeciwciał AQP4 w surowicy
- co najmniej 1 podstawowy objaw kliniczny
- wykluczenie alternatywnych jednostek chorobowych

### NMOSD AQP4-IgG -

- brak przeciwciał AQP4 w surowicy/nieznane miano
- co najmniej 2 podstawowe objawy kliniczne
- wykluczenie alternatywnych jednostek chorobowych

### NMOSD MOG-IgG +

- jednorazowe/ nawracające ostre zapalenie nerwu wzrokowego, rdzenia, mózgu lub dowolnej kombinacji tych zespołów.
- potwierdzona demielinizacja ośrodkowego układu nerwowego w badaniu MRI
- obecność przeciwciał MOG
- brak "czerwonych flag" (jeśli obecne, potwierdzenie serostatusu w dodatkowym badaniu diagnostycznym)

Źródło: [Gospodarczyk-Szot 2016, Jarius 2020]

Przed rozpoznaniem NMOSD należy uwzględnić „czerwone flagi” (ang. „*red flags*”), które są czynnikami sugerującymi większą czujność diagnostyczną. Zalicza się do nich:

- 1) cechy kliniczne: postępujące pogorszenie niezwiązane z rzutami; nietypowy upływ czasu od zera do napadu (<4 godz.); sukcesywne pogorszenie, trwające >4 tygodni od początku rzutu;
- 2) cechy laboratoryjne: obecność prążków oligoklonalnych (OCB ang. *oligoclonal bands*) w płynie mózgowo-rdzeniowym; dodatnia reakcja skierowana przeciwko wirusom: odry (M), różyczki (R) i ospy wietrznej i półpaśca (Z) (MRZR, ang. *measles, rubella and varicella zoster reaction*); obecność zarówno AQP4-IgG, jak i MOG-IgG; graniczne lub bardzo niskie miano AQP4-IgG;
- 3) choroby współistniejące, które mogą powodować fenotyp NMO: ustalona lub możliwa sarkoidoza, rak, chłoniak lub paranowotworowe zespoły neurologiczne, kiła, HIV i inne przewlekłe infekcje;
- 4) cechy w MRI:

- mózg: cechy obrazowania sugerujące SM (zmiany o orientacji prostopadłej do bocznej powierzchni komory – palce Dawsona, zmiany przylegające do komory bocznej w dolnym płacie skroniowym, zmiany przy korze mózgowej obejmujące włókna kojarzeniowe);
- rdzeń kręgowy: zmiany bardziej sugerujące SM niż NMOSD, takie jak zmiany zlokalizowane głównie w rdzeniu obwodowym na osiowych sekwencjach T2-zależnych; rozproszona, niewyraźna zmiana sygnału w sekwencjach T2-zależnych [Glisson 2021, Gospodarczyk-Szot 2016, Jarius 2020, NEMOS 2023].

Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”, przy kwalifikacji do leczenia satralizumabem należy wykonać poniższe badania:

1. badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, stężenie białka ostrej fazy (CRP), poziom enzymów wątrobowych (AST, ALT), lipidogram;
2. dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania MRI potwierdzający rozpoznanie NMOSD;
3. dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania potwierdzającego obecność przeciwciał anti-AQP4;
4. ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;
5. test ciężowy u pacjentek w wieku rozrodczym;
6. wykluczenie gruźlicy (RTG klatki piersiowej lub quantiferon);
7. wykluczenie aktywnego zakażenia HBV (obecności antygenu HBs), HCV (brak przeciwciał anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową);
8. obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) [Program lekowy B.138.FM].

## **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Charakterystyczne dla NMOSD jest występowanie ostrych napadów zapalenia nerwu wzrokowego, prowadzących do okresowego pogorszenia widzenia lub ślepoty i zapalenia

rdzenia kręgowego, któremu często towarzyszą ciężkie zaburzenia ruchowe, w tym utrata czucia, zaburzenia czucia, porażenie mięśni, zaburzenia czynności jelit/pęcherza i uszkodzenia pnia mózgu (ang. *brainstem attacks*) z występowaniem charakterystycznych, trudnych do uniknięcia nudności, wymiotów i czkawek [Friedemann 2018, Glisson 2021, Selmaj 2019].

U chorych stwierdza się również zaburzenia funkcji poznawczych, gdzie charakterystyczne jest częstsze występowanie upośledzenia pamięci długotrwałej, u podstawy których stoi zanik neuronów korowych (warstwy II, III i IV), masywna aktywacja mikrogleju oraz zmiany zapalne opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Chorym ze spektrum NMO bardzo często towarzyszy ból, zwłaszcza w zakresie tułowia oraz kończyn dolnych, w odcinku proksymalnym, który nie jest zależny ani od czasu trwania choroby, ani od liczby rzutów. Podobnie bolesne skurcze toniczne (PTS, ang. *painful tonic spasms*) w 80% przypadków ujawniają się po pierwszym epizodzie zapalenia rdzenia. NMOSD w sposób znaczący obniża jakość życia chorych, a dodatkowo bardzo często występujące dolegliwości bólowe negatywnie wpływają na proces rehabilitacji [Gospodarczyk–Szot 2016].

Do objawów NMOSD zalicza się także występowanie świądu, zmęczenia, nadmiernej senności, depresji i zaburzeń snu, które negatywnie wpływają na jakość życia chorych. Dodatkowo u chorych na NMOSD rozpoznaje się także inne cechy wskazujące na zajęcie OUN, również poza nerwem wzrokowym i rdzeniem kręgowym, takie jak: narkolepsję, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, zaburzenia neuroendokrynne i drgawki (u dzieci). Chociaż żadne cechy kliniczne nie są specyficzne dla choroby, niektóre są wysoce charakterystyczne [Friedemann 2018, Glisson 2021].

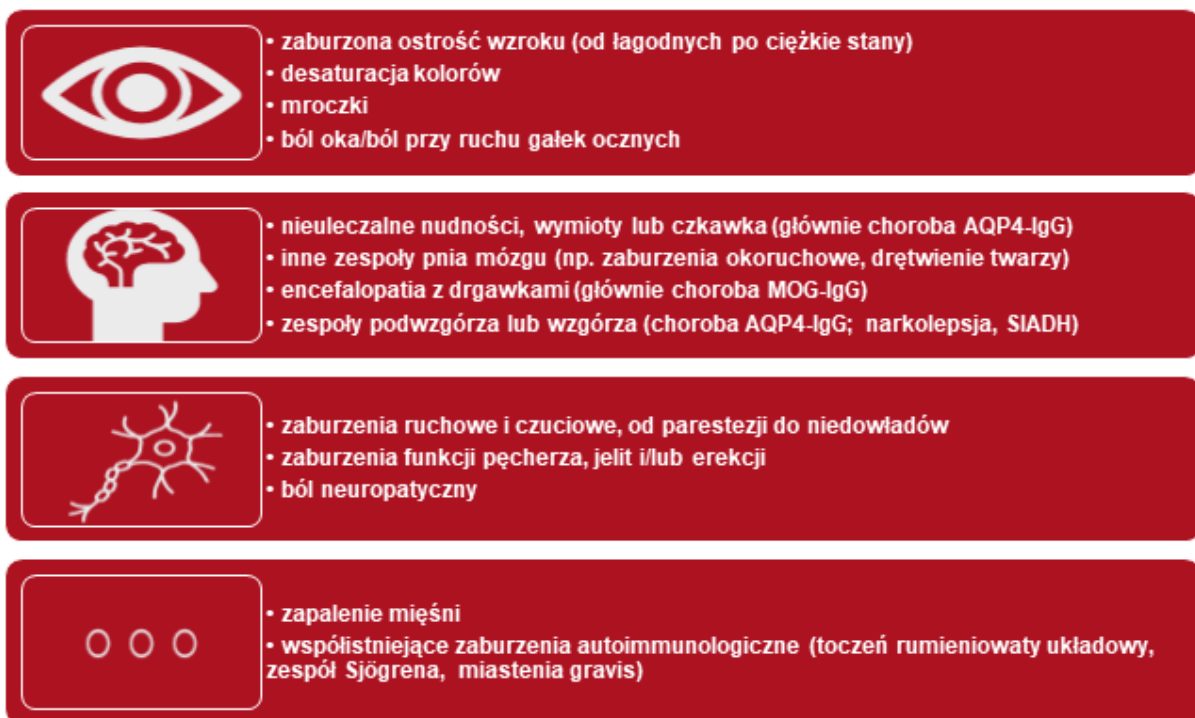
Typowa dla NMOSD dynamika rzutu przejawia się poprzez stopniowe narastanie objawów aż do fazy *plateau*, po której następuje stopniowe i częściowe ustępowanie tych objawów. Objawy rezydualne utrzymujące się po każdym epizodzie rzutu mogą prowadzić do postępujących zaburzeń widzenia, objawów ruchowych i czuciowych. W związku z tym, niezwykle istotne jest znaczenie wczesnego rozpoznania choroby i wdrożenia terapii hamującej jej progresję [Krzyżanowska 2023].

Należy podkreślić, że w większości przypadków NMOSD ma charakter nawracający. Rekonwalescencja po leczeniu rzutu obejmuje rehabilitację oraz podtrzymujące leczenie immunosupresyjne i może wynosić kilka tygodni, a nawet 6-24 miesięcy – jest długotrwałym procesem zwłaszcza w przypadku osób starszych [Damiza-Detmer 2019, Glisson 2021, Hor

2020, Opara 2018]. Zgodnie z wynikami badań, osoby młodsze, u których wykryto NMOSD są bardziej narażone na zapalenie nerwu wzrokowego, podczas gdy osoby starsze jako początkowy objaw często rozwijają zapalenie rdzenia kręgowego. Co więcej, młodzi chorzy z zapaleniem nerwu wzrokowego są bardziej narażeni na rozwój nie tylko nawrotowego zapalenia nerwu wzrokowego, ale także cechują się większym prawdopodobieństwem wystąpienia ślepoty, względem chorych w starszym wieku [Glisson 2021, Hor 2020, Jarius 2020].

Zestawienie możliwych manifestacji choroby w podziale ze względu na obszar ich pochodzenia przedstawiono na poniższym rysunku.

### Rysunek 3. Manifestacje NMOSD



Źródło: [Jarius 2020]

**Zapalenie nerwu wzrokowego (ON, ang. *optic neuritis*)** – może być spowodowane dowolnym stanem zapalnym bądź mieć pochodzenie idiopatyczne. Objawia się utratą wzroku o różnym stopniu nasilenia i w większości przypadków wiąże się z odczuwaniem bólu, wzmagającego się wraz z ruchem oka, zwłaszcza jeśli zaatakowana jest pozagałkowa część nerwu wzrokowego. W przypadku chorych na NMOSD przebieg ON jest na ogół znacznie cięższy w porównaniu z zapaleniem nerwu wzrokowego występującego w przebiegu SM. W przebiegu NMOSD AQP4-IgG+ oraz MOG-IgG+ zapalenie nerwu wzrokowego zazwyczaj

występuje w postaci podłużnie rozległych zmian chorobowych. NMOSD AQP4-IgG- dotyczy głównie tylnej części nerwu wzrokowego, ale często również miejsca skrzyżowania włókien nerwu wzrokowego. Natomiast NMOSD AQP4- oraz MOG-IgG- dotyczy głównie części przedniej nerwu wzrokowego. Zmiany umiejscowione w tylnej części nerwu wzrokowego lub długie zmiany obejmujące również tylne części występują w tym przypadku sporadycznie. W przebiegu NMOSD zapalenie nerwu wzrokowego może mieć charakter jednostronny, sekwencyjny występujący w krótkim okresie oraz obustronny jednoczesny [Glisson 2021, Gospodarczyk- Szot 2016, Jarius 2020].

**Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (TM, ang. *transverse myelitis*)** – zajęcie rdzenia kręgowego w NMOSD zwykle objawia się poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego, charakteryzującym się symetrycznym niedowładem lub niedowładem czterokończynowym oraz utratą czucia poniżej poziomu uszkodzenia rdzenia kręgowego. Towarzyszące objawy mogą obejmować napadowe toniczne skurcze tułowia lub kończyn, ból korzeniowy lub objaw Lhermitte'a (krótki wstrząs elektryczny lub uczucie przypominające parestezje przebiegające wzdłuż kręgosłupa i czasami kończyn, spowodowane rozciąganiem zdmielinizowanych włókien w kolumnach rdzeniowo-wzgórzowych). Objaw Lhermitte'a jest objawem specyficznym w NMOSD, także w przypadku chorych z obecnością przeciwciał AQP4 i MOG i niespecyficznym w SM. Ponadto zapalenie rdzenia kręgowego w SM zazwyczaj występuje w postaci zapalenia niepełnego i asymetrycznego. Chorzy na NMOSD zazwyczaj mają bardziej rozległy zakres demielinizacji rdzenia kręgowego względem chorych z SM, zwykle obejmującym trzy lub więcej segmentów kręgow. Stan określany jest jako LETM – występuje u wysokiego odsetka chorych [Glisson 2021, Gospodarczyk-Szot 2016, Jarius 2020].

**Zajęcie mózgu** może wystąpić zarówno u chorych z MOG-IgG, jak i AQP4-IgG. U dzieci z MOG-IgG często rozpoznaje się chorobę zbliżoną do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM, ang. *acute disseminated encephalomyelitis*), która charakteryzuje się encefalopatią (upośledzenie świadomości, zmienione zachowanie, drgawki) i wieloogniskowymi objawami neurologicznymi (przy czym należy podkreślić, iż w przypadku dzieci powyżej 9 r.ż. i dorosłych zajęcie mózgu zazwyczaj przebiega bez encefalopatii). W przypadku NMOSD z AQP4-IgG+ i MOG-IgG+ często występują zmiany zlokalizowane w obszarze pnia mózgu, które często obejmują także rdzeń przedłużony. Objawy zespołu uszkodzenia *area postrema* (czyli nudności i wymioty lub czkawka), z towarzyszącymi zmianami rdzenia kręgowego występują z częstością 16 do 43% w NMOSD. Mogą prowadzić do ostrej neurogennej niewydolności oddechowej i zgonu. Typowe objawy związane z zajęciem mózgu obejmują napady padaczkowe (które są częstsze u dzieci z AQP4-IgG niż

---

u dorosłych i są częstsze u chorych z MOG-IgG niż z AQP4-IgG), objawy psychiczne (takie jak depresja i objawy encefalopatyczne) oraz deficyty neuropsychologiczne (takie jak redukcja masy ciała i wydajności pamięci, zarówno podczas ostrych rzutów, jak i w przebiegu długotrwałym) [Glisson 2021, Gospodarczyk- Szot 2016, Jarius 2020].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Charakterystyczny dla NMO jest zazwyczaj ciężki naturalny przebieg choroby. Remisje, które następują w poszczególnych fazach choroby nie są całkowite, a każdy rzut choroby powoduje pojawienie się objawów rezydualnych, co jest bezpośrednią przyczyną szybkiego narastania niepełnosprawności. Ze względu na to, że niepełnosprawność zależna jest od rzutów, a nie od fazy postępującej choroby, choroby ze spektrum NMOSD obarczone są niekorzystnym rokowaniem [Gospodarczyk-Szot 2016].

U chorych, u których wykryto obecność AQP4-IgG, NMOSD zwykle ma przebieg nawracający w prawie wszystkich przypadkach, przy czym ryzyko wystąpienia rzutu jest najwyższe w roku następującym po pierwszym wystąpieniu choroby lub w każdym kolejnym rzucie [NEMOS 2024].

Zgodnie z naturalnym przebiegiem NMOSD powikłania związane z tą chorobą obejmują stopniowe pogarszanie się stanu zdrowia z powodu narastających zaburzeń wzrokowych, motorycznych, czuciowych czy ze strony pęcherza moczowego, powstałych w wyniku nawracających rzutów. Większość ostrych rzutów lub nawrotów nasila się w czasie kilku dni i ustępuje w czasie kilku tygodni do miesięcy i związana jest z wystąpieniem istotnych powikłań. Do czynników predykcyjnych wskazujących na niekorzystne rokowanie należą:

- liczba nawrotów NMOSD w czasie pierwszych dwóch lat (większa liczba predysponuje do gorszego rokowania);
- stopień ciężkości pierwszego rzutu (rzut o cięższym stopniu nasilenia predysponuje do gorszego rokowania);
- wiek chorego w momencie pojawienia się NMOSD (negatywnym czynnikiem predykcyjnym jest początek choroby w wieku starszym);
- najprawdopodobniej związek z innymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, w tym ze statusem przeciwciał [NEMOS 2024, Glisson 2021].

W przypadku około połowy chorych z NMO i chorób ze spektrum NMO po 7 latach trwania choroby pojawiają się znaczne zaburzenia funkcji ruchowych, z powodu których zachodzi

---



---

konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego. Szybka progresja choroby obejmuje również zmiany w obrębie oczu – zdolność widzenia na co najmniej jedno z nich jest ograniczona u 60-70% chorych po 5 latach [Gospodarczyk-Szot 2016].

Należy podkreślić, że postać NMOSD z przeciwciałami anti-MOG ma lepsze rokowanie od postaci z przeciwciałami anti-AQP4. Przyczyną może być odwracalność zmian zachodzących w mielinie, brak aktywacji układu dopełniacza i naciek leukocytów [Damiza-Detmer 2019].

Wskaźnik śmiertelności w NMOSD jest wysoki. Zgony najczęściej związane są z wystąpieniem neurogennej niewydolności oddechowej, której objawem jest rozszerzenie zmian występujących w kręgach szyjnych do pnia mózgu lub w wyniku pierwotnych zmian w pniu mózgu. W przypadku NMO i chorób ze spektrum NMO śmiertelność po 5 latach trwania choroby szacowana jest w zakresie od 25 do 30%, natomiast samego NMO – 80% [Shumway 2024, Glisson 2021, Gospodarczyk-Szot 2016, Opara 2018]. Dane globalne dotyczące NMOSD wskazują na śmiertelność zawierającą się w przedziale od 9% do 32%, w zależności od wieku, częstości nawrotów i powrotu do zdrowia po rzutach choroby [Mealy 2018]. Natomiast zgodnie z danymi zgromadzonymi w badaniach kohortowych przeprowadzonych w populacjach Ameryki Północnej, Brazylii i francuskich Indii Zachodnich wskaźnik śmiertelności u chorych na NMOSD wynosi odpowiednio 32%, 50% i 25% [Glisson 2021].

Dostępne są ograniczone dane dotyczące związku pomiędzy przebiegiem NMOSD a ciążą. Sugerują one, że NMOSD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia, a roczny wskaźnik nawrotów NMOSD wzrasta w czasie pierwszych trzech do sześciu miesięcy okresu poporodowego [Glisson 2021].

Należy podkreślić, że postęp w rozpoznawaniu NMOSD oraz dostępne terapie są w stanie poprawić rokowanie i zmniejszyć wskaźniki śmiertelności. Istotne w związku z tym jest wczesne rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego [Glisson 2021, Gospodarczyk-Szot 2016].

### **3.5.3. Monitorowanie postępów choroby**

Monitorowanie poziomów przeciwciał w celu przewidywania wystąpienia nawrotów NMOSD nie jest rutynowo przeprowadzane, ponieważ odnotowuje się znaczne różnice w poziomach autoprzeciwciał przeciw AQP4 i MOG podczas ostrych rzutów choroby. Co więcej, wzrost poziomów przeciwciał nie zawsze prowadzi do ostrego zaostrzenia choroby, a także

---

---

odwrotnie, niektóre nawroty nie są skorelowane ze znaczącym wzrostem poziomów przeciwciał, co jest obserwowane na przykład podczas leczenia immunosupresyjnego. Ponadto monitorowanie poziomów przeciwciał powinno być przeprowadzane w krótkich odstępach czasu, ponieważ wykazano, że poziomy AQP4-IgG wzrastają stosunkowo w krótkim okresie poprzedzającym rzut choroby [Jarius 2020].

U chorych poddawanych długotrwałemu leczeniu zaleca się regularne monitorowanie skuteczności terapii poprzez ocenę kliniczną (z uwzględnieniem występowania rzutów oraz postępu niepełnosprawności) oraz regularne przeprowadzanie badań obrazowych MRI mózgu i/lub rdzenia kręgowego, częstość których zależna jest od stanu zdrowia chorego [PTN 2023].

W kontekście monitorowania postępów NMOSD istotne są zapisy Programu Lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”. Program obejmuje wykonywanie następujących badań/ przeprowadzenie następujących czynności:

- ocenę stanu neurologicznego z określeniem rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu;
  - przeprowadzenie badania MRI – jeśli jest to zasadne klinicznie (decyzję podejmuje specjalista neurolog);
  - wykonanie morfologii krwi z rozmazem, wykonanie badania stężenia AlAT i AspAT, stężenia bilirubiny co cztery tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co 3 miesiące przez jeden rok, a po upływie tego czasu według wskazań klinicznych;
  - wykonanie lipidogramu po pierwszych 6 miesiącach, a następnie według wskazań klinicznych;
  - przekazanie choremu informacji o Karcie Ostrzegawczej oraz wskazanie, iż w przypadku wystąpienia cech zakażenia należy skontaktować się z lekarzem [Program lekowy B.138.FM].
-

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rozpowszechnienie NMOSD jest zróżnicowane ze względu na pochodzenie etniczne i geograficzne, status przeciwciał, płeć i wiek [NEMOS 2023].

Częstość występowania NMOSD u dorosłych zawiera się w przedziale od 0,37 do 10 na 100 000 przypadków, natomiast zapadalność na NMOSD wśród chorych z obecnymi przeciwciałami przeciw AQP4 oscyluje w granicach 0,5-0,8/mln osób rasy białej [Glisson 2021, Hor 2020]. Szacuje się, że u około 80% chorych na NMOSD wykrywa się przeciwciała przeciw AQP4. Spośród chorych seronegatywnych względem AQP4 obecność przeciwciał anty-MOG stwierdza się w 10-40% przypadków, głównie u dzieci [Jarius 2020, Lana-Peixoto 2019, Pandit 2014, Xindi 2021].

Chociaż NMOSD występuje u obu płci, częstość występowania u kobiet jest od 5 do 10 razy wyższa niż u mężczyzn – około 66-88% chorych to kobiety. Zależność ta występuje zarówno w seropozytywnej, jak i seronegatywnej populacji chorych, jednak szczególnie u osób z AQP4-IgG+. Proporcja kobiet do mężczyzn wśród chorych z AQP4-IgG+ wynosi 10:1, natomiast u chorych seronegatywnych stosunek ten wynosi 3:1. Podobnie w nawracającej postaci choroby, która obejmuje 80-85% przypadków, NMOSD występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn – stosunek ten wynosi od 5:1 do 10:1. Wśród chorych na NMOSD, u których został rozpoznany LETM, odsetek kobiet w seropozytywnej grupie wynosi około 86%, natomiast w przypadku populacji seronegatywnej odsetek ten zmniejsza się do 44%. Jedynie w jednofazowej postaci NMOSD (1-10 % chorych) wskaźniki dla obu płci są porównywalne [NEMOS 2023, Krzyżanowska 2023, Borisow 2018, Glisson 2021, Hor 2020, O'Connell 2020, Pandit 2014].

Średni wiek zachorowania na NMOSD wynosi 39 lat (lub 40 lat wśród chorych pochodzenia europejskiego z obecnością przeciwciał przeciw AQP4) – dla porównania, w przypadku SM jest to 29 lat [Damiza-Detmer 2019, Gospodarczyk-Szot 2016, NEMOS 2023]. Mediana wieku występowania NMOSD szacowana jest natomiast na 30- 41 lat lub 40-46 lat dla chorych z AQP4-IgG i 27-37 lat dla chorych z MOG-IgG. Średni wiek zachorowania na NMO/NMOSD prawdopodobnie skorelowany jest z dostępem do opieki medycznej, pochodzeniem etnicznym, ale również z rozbieżnościami w kryteriach diagnostycznych – na Kubie mediana wieku zachorowania na NMO/NMOSD wynosi 30,5 lat, natomiast w Austrii 55,2 lata [Borisow 2018, Gospodarczyk-Szot 2016, Hor 2020, Jarius 2020, Pandit 2014].

Różnice etniczne i geograficzne wskazują na szereg zależności, które mogą wpływać na występowanie NMOSD. W literaturze wskazuje się na większe rozpowszechnienie NMOSD wśród ludzi rasy czarnej w porównaniu do rasy białej, jednak przez wzgląd na rozbieżności i mnogość zmiennych branych pod uwagę przy interpretacji wyników, nie można traktować tego jako reguły, a jako prawdopodobny wpływ ww. czynników na występowanie choroby. Wiek w momencie rozpoczęcia choroby jest niższy w przypadku chorych rasy czarnej i żółtej niż rasy białej (rasa czarna: około 28-33 lata, rasa żółta: 35-40 lat, rasa biała: 44 lata). Publikacje naukowe wskazują także, że w porównaniu do chorych rasy białej u czarnoskórych i azjatyckich chorych na NMOSD obserwuje się większą liczbę rzutów choroby, większą mnogość zmian widocznych w MRI, większą liczbę ciężkich rzutów czy szybciej postępującą niepełnosprawność, przy czym to w przypadku chorych rasy białej istnieje większe prawdopodobieństwo rozwoju poważnej niepełnosprawności ruchowej lub konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego. Niemniej jednak, chociaż rasa wpływa na fenotyp kliniczny, wiek w momencie zachorowania i stopień zaawansowania rzutów, ogólne wyniki zależą głównie od wczesnego i skutecznego leczenia immunosupresyjnego. Prawdopodobnie zachorowalność na NMO/NMOSD nie jest uwarunkowana genetycznie – jedynie u około 3% chorych na NMO choroba ta wystąpiła u któregoś członka rodziny [NEMOS 2023, Damiza–Detmer 2019, Glisson 2021, Gospodarczyk–Szoł 2016, Hor 2020, Jarius 2020, Opara 2018, Pandit 2014].

NMOSD seropozytywne względem AQP4-IgG szacunkowo najczęściej występuje w populacji afrykańskiej i azjatyckiej, najrzadziej zaś u przedstawicieli rasy białej, wśród której dominuje wersja z MOG-IgG. Przypadki zachorowania odnotowuje się częściej u chorych w średnim wieku, przy czym należy tu wspomnieć o tendencji do częstszego rozpoznania NMOSD MOG-IgG+ u dzieci [Glisson 2021, Selmaj 2019, Xindi 2021]. Warto mieć jednak na uwadze fakt, iż występowanie przeciwciał anty-MOG było związane z najczęściej rozpoznawanym wśród dzieci ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia (ADEM, ang. *acute disseminated encephalomyelitis*), co z kolei mogło przełożyć się na pobieranie próbek głównie w tej grupie wiekowej chorych [Narayan 2018].

Podsumowując, oczekuje się, że parametry takie jak zachorowalność i chorobowość w przyszłości będą osiągały coraz wyższe wartości, ze względu na rosnącą świadomość choroby, lepszą diagnostykę oraz szerszą dostępność testów na obecność AQP4-IgG i MOG-IgG. Wcześniejsze rozpoznanie, a co za tym idzie, szybsze rozpoczęcie leczenia, wpływa na obniżenie wskaźnika śmiertelności [Jarius 2020].

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie epidemiologii i cech klinicznych NMOSD z obecnością przeciwciał przeciw AQP4 oraz stwardnienia rozsianego.

**Tabela 1.**  
**Porównanie epidemiologii i cech klinicznych między NMOSD AQP4-IgG+ oraz SM**

Cecha	NMOSD AQP4+	SM
Średni wiek zachorowania (lata)	40	30
Płeć (K:M)	9:1	2-4:1
Chorobowość	rasa żółta: 3,5/100 000 rasa biała: 1/100 000 rasa czarna: 1,8-10/100 000	Rasa biała: 100-200/100 000 Rasa żółta i czarna: <5-50/100 000
Zapadalność	rasa biała: 0,5-0,8/mln (u rasy czarnej i żółtej wyższa zapadalność)	rasa biała: 100/mln (niski w krajach równikowych)
Przebieg choroby	nawracający	nawracający, przy czym większość chorych ostatecznie manifestuje SM wtórnie postępujący
Objawy	zapalenie nerwu wzrokowego zapalenie rdzenia kręgowego zespół <i>area postrema</i> Inne zespoły mózgowie	zapalenie nerwu wzrokowego zapalenie rdzenia kręgowego zespoły mózgowie
Zapalenie nerwów wzrokowych	Jedno- lub obustronne, zmiany dominujące w tylnej części nerwu i/lub zajmujące skrzyżowanie nerwów wzrokowych; rozległe (>50% nerwu wzrokowego zajęte)	jednostronne, miejscowe
Zapalenie rdzenia	rozległe (>3 segmenty kręgów) w 85%; centralnie położone; dotyka odcinek szyjny lub piersiowy	niepoprzeczone, miejscowe; (obwodowe/grzbietowo-boczne)
Stopień nasilenia rzutu	umiarkowany do ciężkiego	łagodny do umiarkowanego
Rekonwalescencja	zmienna (zwykle uboga)	zadowalająca do dobrej
Niepełnosprawność	ściśle związana z rzutami	związana z sukcesywnym postępowaniem choroby
Patofizjologia	astrocytopatia	demielinizacja
Leczenie	Leki immunosupresyjne; niektóre leki stosowane w SM mogą być szkodliwe	leki modyfikujące przebieg choroby

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Hor 2020* [Hor 2020]

Zgodnie z informacją przedstawioną przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego na podstawie szacunków lekarzy, w Polsce jest około 400 chorych na NMOSD [PTSR 2024].

Zgodnie ze Sprawozdaniem NFZ, w ramach Programu lekowego B.138.FM w całym roku 2023 satralizumab zastosowano u 72 chorych [Sprawozdanie NFZ za 2023 r.].

---

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Enspryn®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne wraz ze sposobem ich finansowania w Polsce.

Opisano również praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”.

Dodatkowo, w rozdziale 3.7.4, przedstawiono opis dotyczący niezaspokojonej potrzeby leczniczej.

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne**

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych oraz choroby ze spektrum zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN). Wytyczne te opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych oraz choroby ze spektrum zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych.

Ponadto zidentyfikowano 1 dokument opisujący wytyczne latynoamerykańskie, opublikowany w 2020 r. – LATAM 2020. Pomimo, że nie są to wytyczne europejskie, dokument ten stanowi jedno z nowszych zaleceń w leczeniu NMOSD.

Zdecydowano o uzupełnieniu opisu o zalecenia umieszczone w ww. wytycznych.

---

## Wytuczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
NEMOS <sup>1</sup>	2024 [NEMOS 2024]	Przedstawienie zaleceń dotyczących leczenia chorych na NMOSD
PTN <sup>2</sup>	2023 [PTN 2023]	Podsumowanie zasad diagnostyki i leczenia chorób NMOSD
IDC <sup>3</sup>	2023 [IDC 2023]	Opracowanie zatwierdzonych oświadczeń dotyczących leczenia NMOSD seropozytywnych wobec AQP4-IgG, poprzez oparty na dowodach proces konsensusu Delphi, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących ekulizumabu, inebilizumabu i satralizumabu
EFNS <sup>4</sup>	2010 [EFNS 2010]	Leczenie chorych na NMO

Głównym celem terapii NMOSD jest szybkie i skuteczne przeciwdziałanie ostrym rzutom choroby oraz zapobieganie wystąpieniu kolejnych rzutów poprzez rozpoczęcie immunoterapii, gdy tylko zostanie ustalone dokładne rozpoznanie NMOSD.

Należy wyraźnie rozróżnić leczenie stosowane w fazie rzutu choroby od leczenia podtrzymującego, które ma na celu zapobiegać występowaniu rzutów.

Standardem w leczeniu ostrych rzutów NMOSD są glikokortykosteroidy w dużych dawkach i terapia aferezą. Rekomenduje się stosowanie metyloprednizolonu (MP) podawanego dożylnie w dawce 1g/dobę przez 3-5 dni (w szczególnych przypadkach do 7 dni), a w dalszej kolejności zaleca się doustną kontynuację (zaczynając od dawki 1 mg/kg/dobę lub 20-30 mg/dobę, a następnie zmniejszając do dawki 10-15 mg/dobę w czasie 2-3 tygodni) w skojarzeniu z hamowaniem pompy protonowej i profilaktyką zakrzepicy. Podkreśla się, że leczenie należy wdrożyć jak najwcześniej.

Doustne glikokortykosteroidy w małych dawkach przez okres do 3-6 miesięcy są również uważane za korzystne w zapobieganiu kolejnym wczesnym rzutom. Czas trwania dodatkowego leczenia niskimi dawkami GKS zależy od statusu serologicznego AQP4-IgG,

<sup>1</sup> NEMOS, ang. *Neuromyelitis optica study group* – grupa badawcza zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych

<sup>2</sup> PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne; wytyczne zostały opracowane przez sekcję stwardnienia rozsianego i neuroimmunologii

<sup>3</sup> IDC, ang. *International Delphi Consensus* – międzynarodowy konsensus Delphi

<sup>4</sup> EFNS, ang. *European Federation of Neurological Societies* – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych;

---

aktywności choroby, sposobu działania i oczekiwanego czasu do wystąpienia efektu zapobiegającego rzutowi po immunoterapii.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie metyloprednizonem w pierwszych dniach, należy wcześniej zastosować leczenie ratunkowe za pomocą aferezy, takiej jak terapeutyczna wymiana osocza lub immunoadsorpcja. W zależności od stanu klinicznego chorego wykonuje się od 5 do 10 zabiegów. Zgodnie z wytycznymi LATAM 2020 zabiegi te powinno się wykonywać jak najwcześniej – korzyści kliniczne związane ze stosowaniem plazmaferezy zmniejszają się po 20. dniu od rzutu choroby, niezależnie od tego, czy uprzednio stosowano MP i.v. W przypadku chorych z utrzymującymi się deficytami neurologicznymi stosowanie zabiegów plazmaferez należy rozważyć w okresie 90 dni od wystąpienia rzutu choroby. W wytycznych latynoamerykańskich wskazuje się na brak wykazanych różnic pomiędzy zabiegami plazmaferez a immunoadsorpcją w zakresie skuteczności tych terapii u chorych z nawrotami NMOSD.

Do eksperymentalnych opcji leczenia ostrych rzutów choroby należą również dożylna immunoglobulina (IVIg), wczesna terapia anty-CD20 lub wczesna terapia mająca na celu hamowanie aktywacji układu dopełniacza.

Ze względu na rzutowo-remisyjny charakter NMOSD, po ustaleniu rozpoznania zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie przewlekłego leczenia w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnych epizodów choroby, ponieważ każdy rzut NMOSD wiąże się z wysokim ryzykiem trwałego uszkodzenia układu nerwowego. Długotrwałe leczenie podtrzymujące obejmuje przewlekłe leczenie immunosupresyjne i jest ono zalecane u wszystkich chorych z nawracającym NMOSD, niezależnie od obecności przeciwciał przeciw AQP4.

Najnowsze wytyczne wskazują na możliwość zastosowania następujących leków jako leczenie pierwszego wyboru **w seropozytywnym NMOSD** po zdiagnozowaniu NMOSD z obecnością przeciwciał przeciw AQP4:

- **satralizumab;**
  - ekulizumab;
  - rawulizumab;
  - inebilizumab;
  - rytuksymab.
-



---

W wytycznych latynoamerykańskich opisano AZA, MMF lub rytuksymab jako najczęściej stosowane opcje leczenia NMOSD. Co istotne, wytyczne LATAM 2020 wskazują także na satralizumab, ekulizumab i inebilizumab jako na opcje terapeutyczne, które w porównaniu z placebo zmniejszają ryzyko wystąpienia nowych zaostrzeń choroby. W wytycznych LATAM 2020 umieszczono również zalecenie, zgodnie z którym satralizumab, ekulizumab, inebilizumab i tocilizumab mogą być stosowane u chorych na NMOSD, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne.

Jako leczenie drugiego wyboru najnowsze wytyczne zalecają zastosowanie azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub tocilizumabu.

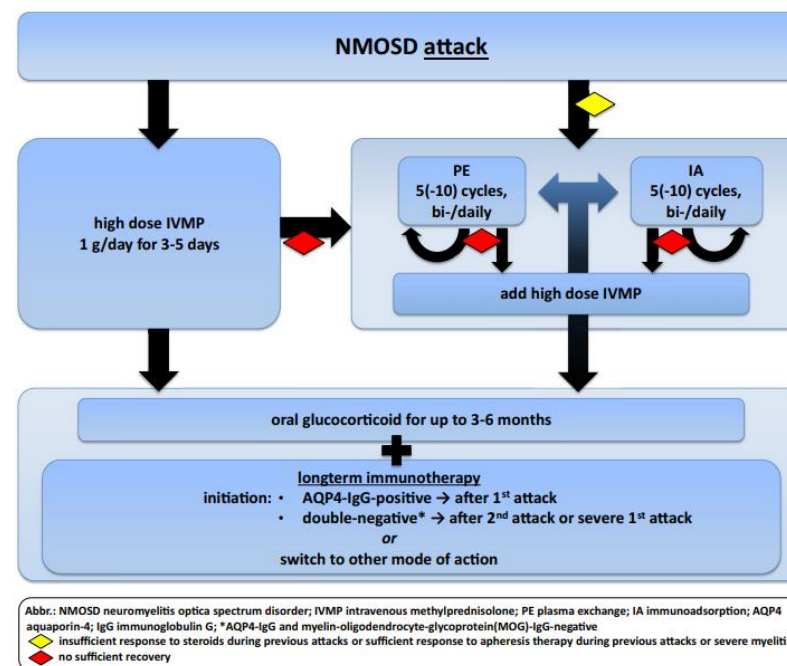
Zgodnie z treścią wytycznych EFNS 2010 rekomendowany jest następujący schemat leczenia: w pierwszej linii leczenia zaleca się azatioprynę i prednizolon lub rytuksymab. W drugiej linii leczenia zaleca się (w porządku alfabetycznym): cyklofosfamid (CYKLO), mitoksantron (MIT) lub MMF. Innymi terapiami możliwymi do stosowania są terapie IVIg lub MTX. W tym przypadku chorym powinno się zwiększać przyjmowane dawki leku i powinni być oni poddawani zabiegom plazmaferez. Ponadto w wytycznych EFNS 2010 zwrócono uwagę, że wielu chorych z nawracającym NMO rozpoznawanych było jako chorzy na SM. W związku z tym terapia takich chorych bazowała na takich samych lekach, w tym interferon beta, natalizumab i fingolimod, które w przypadku wielu chorych z błędnie postawionym rozpoznaniem SM powodowały zaostrzenie choroby. Należy podkreślić, że wytyczne te zostały opublikowane w 2010 r., a więc nie można traktować ich jako w pełni zgodnych z aktualnym stanem wiedzy. **Obecnie NMOSD stanowi oddzielną jednostkę chorobową, dla której dostępne są odrębne protokoły leczenia.**

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 2.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia NMO/ NMOSD**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
<b>Leczenie rzutu choroby</b>	
<p><b>NEMOS 2024</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie rzutu choroby należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu;</li> <li>• Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia od MP i.v. w dawce 1 g na dobę przez 3-5 dni, a następnie zaleca się doustną kontynuację;</li> <li>• Chorzy, którzy nie wykazują wystarczającego powrotu do zdrowia po podaniu dużych dawek GKS, powinni wcześniej rozpocząć terapię aferezą;</li> <li>• Terapia aferezą może być pierwszą opcją leczenia dla chorych z:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niewystarczającą odpowiedzią na glikokortykoidy podczas poprzednich rzutów;</li> <li>○ wystarczającą odpowiedź na terapię aferezą podczas poprzednich rzutów;</li> <li>○ ciężkim zapaleniem rdzenia;</li> </ul> </li> <li>• Jako terapię aferezą można stosować wymianę osocza lub immunoadsorcję;</li> <li>• U chorych z ciężkimi rzutami można zastosować jednoczesne leczenie wysokimi dawkami GKS i aferezą;</li> <li>• Po leczeniu rzutu choroby za pomocą wysokich dawek glikokortykoidów i.v. i/lub terapii aferezą, powinno się podawać małe dawki GKS doustnie przez okres do 3-6 miesięcy (czas trwania dodatkowego leczenia GKS w małych dawkach zależy od statusu serologicznego AQP4-IgG, aktywności choroby, sposobu działania i oczekiwanego czasu do wystąpienia efektu zapobiegającego rzutom po immunoterapii) w celu zapobiegania kolejnym rzutom choroby, zwłaszcza przy rozpoczęciu lub zmianie długoterminowej immunoterapii.</li> </ul>
<p><b>PTN 2023</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku rzutu NMOSD zaleca się stosowanie dożylnych wlewów metyloprednizolonu (1 g/d. przez 3-5 dni, w wybranych przypadkach do 7 dni) lub wykonanie wymiany osocza (PLEX);</li> <li>• Steroidoterapię powinno się kontynuować w postaci doustnej ze stopniowym zmniejszaniem dawki, zależnie od ciężkości rzutu;</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku ciężkiego rzutu zalecane jest wykonanie PLEX w ramach leczenia pierwszego wyboru;</li> <li>• Plazmaferezy stosuje się również w przypadku braku odpowiedzi na wlewy i.v. metyloprednizolonu;</li> <li>• Ponadto można rozważyć podawanie wlewów i.v. immunoglobulin poliwalentnych.</li> </ul>
EFNS 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metyloprednizolon stosowany jest w początkowym stadium leczenia oraz w rzutach choroby. Zalecana dawka wynosi 1g i powinna być przyjmowana dożylnie przez 3-5 kolejnych dni. Następnie zaleca się doustną kontynuację prednizolonu;</li> <li>• Plazmafereza jest skuteczna u chorych z ciężkimi objawami, które nie ustępują lub postępują pomimo leczenia kortykosteroidami.</li> </ul>
<b>Leczenie przewlekłe zapobiegające rzutom (leczenie podtrzymujące)</b>	
NEMOS 2024	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Długoterminową immunoterapię należy stosować u chorych na AQP4-IgG+ NMOSD po wystąpieniu pierwszego rzutu choroby;</li> <li>• U chorych ze stabilną chorobą, u których w leczeniu stosowanym poza wskazaniami (ang. <i>off-label</i>) nie występują znaczące działania niepożądane, nie ma potrzeby zmiany leczenia na inne;</li> <li>• Konwencjonalne terapie immunosupresyjne (AZA, MMF, doustne GKS) mogą być stosowane, ale są uważane za mniej skuteczne niż leki biologiczne;</li> <li>• GKS w małych dawkach nie powinny być stosowane w monoterapii w celu zapobiegania rzutom choroby, chyba że nie są dostępne inne opcje;</li> <li>• W przypadku niepowodzenia leczenia klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi, terapia powinna zostać zmieniona na przeciwciało monoklonalne;</li> <li>• W przypadku niepowodzenia leczenia przeciwciałem monoklonalnym należy zmienić terapię na inne przeciwciało monoklonalne, najlepiej o innym sposobie działania;</li> <li>• Przerwa między terapiami powinna być jak najkrótsza i oparta na trybie i opóźnieniu początku działania kolejnej terapii, a także potencjalnych skutkach ubocznych wynikających z nakładania się terapii;</li> <li>• W przypadku zmiany immunoterapii, leczenie pomostowe niskimi dawkami doustnych GKS powinno być prowadzone przez okres do 3-6 miesięcy, w zależności od sposobu i początku działania kolejnej terapii, czasu działania poprzedniej terapii, aktywności choroby, chorób współistniejących i skutków ubocznych.</li> </ul> <p><u>Chorzy, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Satralizumab</b>, ekulizumab/rawulizumab, inebilizumab, rytuksymab i tocilizumab <b>są wysoce skutecznymi terapiami</b>. Chociaż nie ma dowodów wysokiej jakości wykazujących wyższość jednej terapii nad drugimi, każda z nich jest odpowiednia dla różnych potrzeb klinicznych i sytuacji;</li> <li>• Długoterminową immunoterapię należy rozpocząć od jednego z przeciwciał monoklonalnych: ekulizumabu/rawulizumabu, inebilizumabu, rytuksymabu lub <b>satralizumabu</b>, gdy tylko są one dostępne i osiągalne;</li> <li>• Wybór immunoterapii powinien opierać się na takich czynnikach, jak nasilenie rzutu, powrót do zdrowia po rzucie, skuteczność, początek działania, choroby współistniejące, zdarzenia niepożądane/bezpieczeństwo/śmiertelność związana z lekami, wiek, planowanie rodziny, preferencje chorego, przestrzeganie zaleceń, użyteczność kliniczna oraz dostępność/koszty;</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Długoterminowa immunoterapia przeciwciałami monoklonalnymi powinna być rozpoczynana jako monoterapia, chyba że współistniejące choroby uzasadniają skojarzenie z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi (nie ma to wpływu na zalecenie stosowania doustnych GKS w niskich dawkach jako doustnej terapii zmniejszającej dawkę po leczeniu rzutu choroby i jako terapii pomostowej przy zmianie immunoterapii);</li> <li>• Immunoterapia powinna być kontynuowana u chorych ze stabilną chorobą. Należy ściśle monitorować chorych, jeśli leczenie zostanie czasowo lub na stałe przerwane z powodu działań niepożądanych lub decyzji chorego;</li> <li>• Jako leczenie drugiego wyboru zaleca się zastosowanie AZA, MMF lub tocilizumabu;</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>U dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można stosować dożylną immunoglobulinę<sup>5</sup>; metotreksat i takrolimus, jeśli inne terapie nie są dostępne.</li> </ul> <div data-bbox="806 446 1680 1125" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;"><b>AQP4-IgG-positive NMOSD</b></p> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <p style="text-align: center;"><b>first choice<sup>1</sup>:</b> eculizumab<sup>2</sup>/ravulizumab or inebilizumab or rituximab or satralizumab</p> <p style="text-align: center;">or</p> <p style="text-align: center;"><b>second choice:</b> azathioprine or mycophenolate mofetil or tocilizumab</p> </div> <div style="width: 35%; font-size: small;"> <p><b>depending on</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• attack severity</li> <li>• attack recovery</li> <li>• efficacy</li> <li>• onset of action</li> <li>• comorbidities</li> <li>• side effects/safety</li> <li>• age</li> <li>• family planning</li> <li>• patient preferences</li> <li>• adherence</li> <li>• clinical utility</li> <li>• availability/costs</li> </ul> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%; font-size: x-small;"> <p><b>previous therapy eculizumab/ravulizumab:</b> switch to inebilizumab or rituximab or satralizumab</p> </div> <div style="width: 45%; font-size: x-small;"> <p><b>previous therapy inebilizumab:</b> switch to eculizumab/ravulizumab or satralizumab</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%; font-size: x-small;"> <p><b>previous therapy rituximab:</b> switch to eculizumab/ravulizumab or satralizumab (switch to inebilizumab<sup>3</sup>)</p> </div> <div style="width: 45%; font-size: x-small;"> <p><b>previous therapy satralizumab or tocilizumab:</b> switch to eculizumab/ravulizumab or inebilizumab or rituximab</p> </div> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">↓</p> <p style="text-align: center;">combine with azathioprine<sup>4</sup> or mycophenolate mofetil<sup>4</sup> or low-dose oral glucocorticoids<sup>4</sup> or experimental therapies<sup>5</sup></p> <div style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <p>Abbr.: NMOSD neuromyelitis optica spectrum disorder; AQP4 aquaporin-4; IgG immunoglobulin G; <sup>1</sup>in alphabetical order; <sup>2</sup>use approved only after the 2<sup>nd</sup> attack in some countries; <sup>3</sup>hypothetical option, no clinical data; <sup>4</sup>in countries where monoclonal antibodies are not available a combination of azathioprine/mycophenolate mofetil and glucocorticoids may be used; <sup>5</sup>e.g., intermittent plasma exchange/immunosorption or hematopoietic stem cell transplantation. In children or in case of contraindications to other therapies intravenous immunoglobulins may be used; methotrexate and tacrolimus may be used if other therapies are not available.</p> <p>♦ as early as possible after the first attack ♦ attacks</p> </div> </div>

<sup>5</sup> zapis dotyczy wyłącznie terapii eksperymentalnych stosowanych w leczeniu przewlekłym takich chorych z AQP4+, u których zgodnie ze schematem satralizumab został zastosowany na wcześniejszym etapie leczenia. W szczegółowym opisie przedstawionym w wytycznych wskazano, że IVIG mogą być korzystną opcją leczenia w przypadku NMOSD u dzieci, jak również u chorych mających przeciwwskazania do stosowania innych opcji leczenia oraz jako terapia dodana. Zalecenie sformułowane na podstawie wyłącznie opisów przypadków i serii przypadków opublikowanych kilka lat temu, jak również odwołano się do skuteczności IVIG stosowanych jako terapia dodana do azatiopryny, jednak w ślad za tą informacją nie sformulowano żadnego szczegółowego zalecenia

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
PTN 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po rozpoznaniu NMOSD zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie przewlekłego leczenia, którego celem jest obniżenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby, ponieważ w NMOSD każdy rzut wiąże się z dużym ryzykiem nieodwracalnego deficytu neurologicznego;</li> </ul> <p><u>Leki stosowane w seropozytywnym i seronegatywnym NMOSD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane rodzaje immunoterapii w NMOSD:             <ul style="list-style-type: none"> <li>nieselektywne leki immunosupresyjne, takie jak: AZA, MMF, GKS doustne stosowane długoterminowo lub terapia skojarzona GKS z lekami immunosupresyjnymi</li> <li>przeciwciało monoklonalne: rytuksymab w cyklicznych wlewach i.v., także w terapii skojarzonej;</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leki stosowane w seropozytywnym NMOSD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>satralizumab</b> podawany podskórnie można stosować w monoterapii lub jako terapię skojarzoną z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak GKS, AZA czy MMF;</li> <li>ekulizumab lub inebilizumab podawany dożylnie w monoterapii.</li> </ul> <div data-bbox="801 746 1621 1369" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 20px auto; width: fit-content;"> <p style="text-align: center;"><b>Leczenie przewlekłe</b></p> <pre> graph TD     A["RTX lub MMF lub AZA* (+ GKS p.o., gdy terapia pomostowa)"]     B["lub [tylko AQP4 (+)]"]     C["Rzut"]     D["RTX + GKS p.o. lub MMF + GKS p.o., lub AZA* + GKS p.o."]     E["lub [tylko AQP4 (+)]"]     F["Rzut"]     G["Zmiana na lek o innym mechanizmie działania RTX lub MMF, lub AZA*"]     H["lub [tylko AQP4 (+)]"]     I["STZ** lub ECZ, lub IBZ"]      A --&gt; B     B --&gt; C     C --&gt; D     D --&gt; E     E --&gt; F     F --&gt; G     G --&gt; H     H --&gt; I             </pre> </div>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
IDC 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych chorych na NMOSD z AQP4-IgG+, w momencie rozpoznania, po pierwszym rzucie lub po nawrocie z powodu niepowodzenia dotychczasowego leczenia można rozpocząć terapię ekulizumabem [poziom zgodności: 14/18] lub inebilizumabem [poziom zgodności: 18/18];</li> <li>• U dorosłych i młodzieży (w wieku <math>\geq 12</math> lat) chorych na NMOSD z AQP4-IgG+, leczenie <b>satralizumabem</b> można rozpocząć w momencie rozpoznania, po pierwszym rzucie lub po nawrocie z powodu niepowodzenia dotychczasowego leczenia [poziom zgodności: 17/18];</li> <li>• Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na podejmowanie decyzji dotyczących biologicznych terapii NMOSD są skuteczność i bezpieczeństwo. Oprócz skuteczności i bezpieczeństwa, aktualna kliniczna aktywność choroby i nasilenie nawrotów, akceptowalność drogi podania terapii oraz to, czy terapia może być korzystna w przypadku występowania chorób współistniejących są ważnymi czynnikami, które przyczyniają się do wyboru biologicznej terapii NMOSD [poziom zgodności: 18/18];</li> <li>• W przypadku chorych z nowym rozpoznaniem NMOSD z AQP4-IgG+, wybór pomiędzy ekulizumabem, inebilizumabem i satralizumabem może zależeć od preferencji chorego w zakresie częstotliwości dawkowania, drogi podania i akceptacji potencjalnych zagrożeń bezpieczeństwa, w tym w czasie ciąży [poziom zgodności: 18/18];</li> <li>• Przy wyborze między ekulizumabem, inebilizumabem i satralizumabem u chorych na NMOSD z AQP4-IgG+ ważnym czynnikiem jest odpowiedź chorego na wcześniejszą terapię podtrzymującą; klinicyści powinni wybrać terapię o alternatywnym sposobie działania w stosunku do wcześniejszych nieskutecznych terapii [poziom zgodności: 17/18];</li> <li>• Jeśli u chorych na NMOSD z AQP4-IgG+przyjmujących pozarejestrowane leki immunosupresyjne (AZA, MMF i doustne GKS) lub pozarejestrowane leki biologiczne (rytuksymab i tocilizumab) nie występują nawroty lub problemy z tolerancją, nie ma potrzeby rozpoczynania leczenia ekulizumabem, inebilizumabem lub satralizumabem [poziom zgodności: 16/18];</li> <li>• Istnieją dowody na to, że chorzy na NMOSD, u których występuje aktywność choroby podczas leczenia lekami immunosupresyjnymi i/lub doustnymi steroidami, odnieśliby korzyści z dodania terapii biologicznych (ekulizumabu, inebilizumabu lub satralizumabu) [poziom zgodności: 16/18];</li> <li>• Ekulizumab, inebilizumab lub <b>satralizumab</b> powinny być podawane w monoterapii chorym na NMOSD z AQP4-IgG+, aby zmniejszyć ryzyko pojawienia się dodatkowych zdarzeń niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania danego leku w skojarzeniu z terapiami immunosupresyjnymi [poziom zgodności: 15/18];</li> <li>• Chociaż preferowana jest monoterapia, dowody z RCT wskazują, że ekulizumab lub <b>satralizumab</b> można podawać w skojarzeniu z terapiami immunosupresyjnymi, jeśli chory już je otrzymuje. Terapię skojarzoną należy rozważyć w kontekście krótko- i długoterminowych profili bezpieczeństwa i tolerancji leków immunosupresyjnych [poziom zgodności: 18/21];</li> <li>• Jeśli ekulizumab, inebilizumab lub <b>satralizumab</b> są początkowo stosowane w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym u chorych na AQP4-IgG-seropozytywne NMOSD, chorzy powinni być ściśle monitorowani pod kątem działań niepożądanych, a podawanie leków immunosupresyjnych należy stopniowo ograniczać, zgodnie z oczekiwanym rozpoczęciem działania nowej terapii biologicznej [poziom zgodności: 17/18];</li> <li>• Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem, inebilizumabem lub <b>satralizumabem</b>, chorzy na NMOSD seropozytywnymi wobec AQP4-IgG powinni zmienić terapię na inną spośród trzech wymienionych powyżej terapii biologicznych w przypadku wystąpienia: ciężkiego nawrotu choroby w trakcie leczenia; poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub ze względu na preferencje chorego [poziom zgodności: 16/18];</li> <li>• W przypadku zmiany leczenia spośród ekulizumabu, inebilizumabu i <b>satralizumabu</b>, nową terapię można rozpocząć natychmiast po odstawieniu poprzedniej terapii, biorąc pod uwagę mechanizm i czas działania [poziom zgodności: 18/21];</li> <li>• Przy wyborze terapii biologicznej (ekulizumab, inebilizumab lub satralizumab) należy brać pod uwagę rodzaj choroby współistniejącej u chorych na NMOSD, jeśli taka występuje [poziom zgodności: 18/18];</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Młodzież (≥12 lat) chora na NMOSD z AQP4-IgG+ powinna być leczona <b>satralizumabem</b>. Leczenie ekulizumabem lub inebilizumabem można rozważyć, jeśli występuje ciężka aktywność choroby, oporna na satralizumab, przy czym potrzebne jest zgromadzenie dowodów z badań klinicznych [poziom zgodności: 16/18];</li> <li>Chorzy na NMOSD z AQP4-IgG+ leczeni ekulizumabem, inebilizumabem lub <b>satralizumabem</b> powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zakażeń w perspektywie krótko- i długoterminowej [poziom zgodności: 18/18];</li> <li>U chorych na NMOSD AQP4-IgG+ z chorobami współistniejącymi wpływającymi na ryzyko zakażenia, u młodzieży, osób starszych, kobiet w ciąży i chorych ze znaczną immunosupresją monitorowanie leczenia ekulizumabem, inebilizumabem lub <b>satralizumabem</b> powinno być przeprowadzane częściej niż 2 razy w roku [poziom zgodności: 15/18];</li> <li>Dostępne dane dotyczące stosowania ekulizumabu, inebilizumabu lub <b>satralizumabu</b> u chorych na NMOSD w okresie ciąży są obecnie ograniczone; konieczne są dalsze badania w celu lepszego zrozumienia ryzyka powikłań w perspektywie krótko- i długoterminowej, które pomogą chorym w podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny i ścieżek leczenia [poziom zgodności: 18/18];</li> <li>Chorzy na NMOSD, którzy są seropozytywni wobec AQP4-IgG, powinni być zaszczepieni przed rozpoczęciem leczenia (dot. wszystkich szczepień, w tym przeciwko meningokokom) przed rozpoczęciem nowych terapii biologicznych (ekulizumabu, inebilizumabu lub <b>satralizumabu</b>), chyba że zachodzą szczególne przeciwwskazania [poziom zgodności: 16/18];</li> <li>Wytyczne dotyczące szczepień przeciwko meningokokom u chorych na NMOSD AQP4-IgG+ leczonych ekulizumabem powinny zostać doprecyzowane, w celu dostarczenia szczegółowych zaleceń co do tego, jak objąć szczepieniami chorych ze wszystkich grup serologicznych oraz kiedy zaplanować szczepienia przypominające i ponownie ocenić stan zaszczepienia [poziom zgodności: 17/18];</li> <li>Wykazano, że kwaśne białko fibrylarne gleju i łańcuch lekki neurofilamentu w surowicy są markerami aktywności choroby w przypadku NMOSD, ale potrzeba więcej dowodów na poparcie rutynowego stosowania biomarkerów w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia u chorych na NMOSD seropozytywnych pod względem AQP4-IgG [poziom zgodności: 16/18];</li> <li>Konieczne są dalsze badania w związku z niedostatecznym poziomem wiedzy dot. jakości życia związanej ze zdrowiem [poziom zgodności: 16/18] oraz brakiem czułych, zwalidowanych punktów końcowych zgłaszanych przez chorych [poziom zgodności: 15/18]. W obszarze badań klinicznych i danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dot. NMOSD należy zwrócić także szczególną uwagę na biomarkery prognostyczne nawrotu i progresji choroby, biomarkery predykcyjne do oceny odpowiedzi na leczenie, rolę obrazowania, bezpośrednie porównania (ang. <i>head-to-head</i>); oraz długoterminowe wyniki związane ze stosowaniem ekulizumabu, inebilizumabu i satralizumabu [poziom zgodności: 15/18].</li> </ul>
EFNS 2010	<p><u>I linia leczenia – terapie stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. <i>off-label</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecana dawka AZA wynosi 2,5-3 mg/kg/dobę i powinna być podawana doustnie. W leczeniu AZA wymagane jest przeprowadzanie badań hematologicznych co 2-4 tygodnie. Dawka AZA może być zmniejszana w trakcie leczenia, a także możliwe jest przyjmowanie takiej terapii przez okres wynoszący do 5 lat;</li> <li>Rytuksymab zalecany jest w pierwszej linii leczenia. Rekomendowane są 3 schematy terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>opcja 1: 375 mg/m<sup>2</sup> na tydzień przez 4 tygodnie podawane dożylnie (protokół chłoniaka);</li> <li>opcja 2: 1000 mg podane dwukrotnie, z 2-tygodniową przerwą pomiędzy wstrzyknięciami (protokół reumatoidalnego zapalenia stawów);</li> <li>opcja 1 i 2: ponowne wstrzyknięcie po 6 do 12 miesiącach; optymalny czas leczenia nie jest znany;</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Profil bezpieczeństwa rytuksymabu jest korzystny, jednak często (w 84%) występują zdarzenia niepożądane związane z wstrzyknięciami, pojawiają się one przy pierwszym wstrzyknięciu i maleją w trakcie. Dlatego rekomenduje się stosowanie leczenia wstępnego poprzedzającego;</li> <li>• IVIg mogą być skuteczne w leczeniu NMO, biorąc pod uwagę potencjalną immunopatogenezę humoralną. W literaturze istnieje jednak bardzo niewiele danych potwierdzających te dane.</li> </ul> <p><u>II linia leczenia – terapie stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. off-label):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dotychczas nie podano dokładnej zalecanej dawki cyklofosfamidu. Obecne schematy leczenia obejmują dawkowanie CYKLO wynoszące od 7 do 25 mg/kg co miesiąc przez okres 6 miesięcy. Przy każdej dawce należy uwzględnić podawanie uromiteksanu, w celu zapobiegania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Leczenie CYKLO może być częściowo skuteczne w chorobach ze spektrum NMO związanych z innymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, w tym z toczniem rumieniowatym układowym i z zespołem Sjögrena;</li> <li>• Metotreksat jest lekiem immunosupresyjnym, który hamuje działanie reduktazy dihydrofolianowej oraz ma działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Badanie, w którym 4 chorych z NMO leczonych było MTX (50 mg i.v./tyg.) w skojarzeniu z prednizolonem (1 mg/kg/dobę), wykazało skuteczność zastosowanego leczenia, rozumianą jako uzyskanie stabilizacji choroby;</li> <li>• Zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m<sup>2</sup>/miesiąc i powinna być przyjmowana dożylnie przez 6 miesięcy. Następnie przez okres 9 miesięcy rekomenduje się przyjmowanie dawki wynoszącej 12 mg/m<sup>2</sup> co 3 miesiące. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu MIT ze względu na jego toksyczność;</li> <li>• Zalecana dawka MMF wynosi 1-3 g dziennie i powinna być podawana doustnie. MMF najczęściej stosuje się w przypadkach, w których nie są wymagane szybkie efekty leczenia lub gdy chory nie toleruje AZA. Efekty terapii MMF pojawiają się szybciej w stosunku do leczenia AZA. Rozważane jest stosowanie MMF w pierwszej linii leczenia.</li> </ul>
<b>Opcje terapeutyczne niezalecane w leczeniu NMO/NMOSD</b>	
EFNS 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta jest przeciwwskazany do stosowania u chorych na NMO – w licznych badaniach retrospektywnych wykazano wysoką częstość występowania zaostrzeń choroby w czasie terapii IFN-beta;</li> <li>• Nie sformułowano zalecenia dot. stosowania octanu glatirameru u chorych na NMO ze względu na niekorzystne efekty leczenia oraz niewystarczające dowody uzyskane w tej populacji;</li> <li>• Wytyczne zalecają unikanie stosowania natalizumabu w populacji chorych na NMO ze względu na obserwowane pogorszenie stanu klinicznego oraz dowody na występowanie zaostrzeń choroby u chorych poddanych terapii NAT;</li> <li>• Zaleca się unikanie stosowania fingolimodu.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie EFNS 2010, IDC 2023, NEMOS 2024, PTN 2023 [EFNS 2010, IDC 2023, NEMOS 2024, PTN 2024]

### 3.7.2. Sposób finansowania w Polsce przedstawionych w wytycznych opcji terapeutycznych

Tabela 3.

Sposób finansowania w Polsce przedstawionych w wytycznych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu

Terapia <sup>6</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL	Finansowanie <sup>7</sup>
<p>azatiopryna (np. Azathioprine VIS®)</p>	<p>W monoterapii lub w skojarzeniu (najczęściej z kortykosteroidami):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwiistość hemolityczna, przewlekła oporna płamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby (w sytuacji, gdy wymienione jednostki chorobowe są odporne na kortykosteroidy, konieczne byłoby leczenie dawkami GKS, które powodują ciężkie działania niepożądane lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania);</li> <li>po przeszczepieniu narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba.</li> </ul>	<p><b>W ramach wykazu A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych, w tym m.in. <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u>;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt</li> </ul> <p><b>W ramach wykazu D1 (&lt;18. r.ż.) i D2 (&gt;65. r.ż.):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom odpłatności: bezpłatnie</li> </ul>
<p>mykofenolan mofetylu (np. Mycophenolate mofetil Sandoz®)</p>	<p>Zapobieganie ostremu odrzuceniu przeszczepów allogenicznych nerki, serca lub wątroby, w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami.</p>	<p><b>W ramach wykazu A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku, we wskazaniach pozarejestrowanych, w tym m.in. <u>neuropatia zapalna</u>;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt</li> </ul> <p><b>W ramach wykazu D1 (&lt;18. r.ż.) i D2 (&gt;65. r.ż.):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom odpłatności: bezpłatnie</li> </ul>
<p>glikokortykosteroidy: metylprednizolon (np. Meprelon®)</p>	<p>M.in. choroby autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu.</p>	<p><b>W ramach wykazu A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> </ul>

<sup>6</sup> Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

<sup>7</sup> Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących analizowane wskazanie.

Terapia <sup>6</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL	Finansowanie <sup>7</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: ryczałt</li> </ul> <b>W ramach wykazu D1 (&lt;18. r.ż.) i D2 (&gt;65. r.ż.):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom odpłatności: bezpłatnie</li> </ul>
<p>Immunoglobuliny (np. Kiovig®)</p>	<p>W leczeniu substytucyjnym niedoborów odporności oraz w immunomodulacji u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): pierwotna małopłytkowość immunologiczna u chorych z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi, zespół Guillain-Barré, choroba Kawasaki, wieloogniskowa neuropatia ruchowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>w ramach Programu lekowego B.67</b> „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – choroba Devica (NMO) (ICD-10: G36.0);</li> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie</li> </ul>
<p>satralizumab (np. Enspryng®)</p>	<p>W monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego u chorych dorosłych i młodzieży w wieku &gt;12 lat, u których występują przeciwciała AQP4-IgG</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>w ramach Programu B.138.FM</b> „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”;</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>
<p>ekulizumab (np. Soliris®)</p>	<p>M.in. leczenie dorosłych z chorobą NMOSD, u chorych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw AQP4 w przypadku rzutowego przebiegu choroby</p>	<p><b>Brak finansowania w Polsce.</b></p>
<p>rawulizumab (np. Ultomiris®)</p>	<p>M.in. w leczeniu chorych dorosłych na NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw AQP4</p>	<p><b>Brak finansowania w Polsce.</b></p>
<p>inebilizumab (np. Uplizna®)</p>	<p>W monoterapii u dorosłych chorych na NMOSD, którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw AQP4 w klasie immunoglobulin G</p>	<p><b>Brak finansowania w Polsce.</b></p>
<p>rytuksymab (np. MabThera®)</p>	<p>M.in. chłoniaki niezłazińskie, przewlekła białaczka limfocytowa, RZS, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>w ramach w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu choroba Devica (ICD-10: G36);</b></li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>
<p>tocilizumab (np. RoActerna®)</p>	<p>M.in. leczenie dorosłych chorych na RZS</p>	<p><b>Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.</b></p>
<p>cyklofosfamid np. (Endoxan®)</p>	<p>M.in. chłoniaki złośliwe, białaczki, leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów</p>	<p><b>W ramach wykazu A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: w ramach wskazań pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt</li> </ul>

Terapia <sup>6</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL	Finansowanie <sup>7</sup>
		<b>W ramach wykazu D1 (&lt;18. r.ż.) i D2 (&gt;65. r.ż.):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom odpłatności: bezpłatnie</li> </ul>
<p>metotreksat (np. Metex<sup>®</sup>)</p>	<p>M.in. leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy, włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycyca stawowa), w chorobach autoimmunologicznych, np. RZS</p>	<b>W ramach wykazu A:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: w ramach wskazań pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt</li> </ul> <b>W ramach wykazu D1 (&lt;18. r.ż.) i D2 (&gt;65. r.ż.):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom odpłatności: bezpłatnie</li> </ul>
<p>mitoksantron (np. Mitoxantron Sandoz<sup>®</sup>)</p>	<p>M.in. w leczeniu chorych z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia</p>	<p><b>Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.</b></p>
<p>plazmafereza</p>	<p>n/d</p>	<p>Finansowanie na podstawie Zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ załącznik 2 – nie wskazano ograniczeń do konkretnych grup JGP (wskazano jedynie, że dotyczy substytucji do 3 000 ml) [Zarządzenie Nr 126/2023/DSOZ]</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*, aktualnego *Wykazu leków refundowanych* [Obwieszczenie MZ] oraz Zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ

### 3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Praktyka kliniczna leczenia chorych na NMOSD AQP4+ w Polsce opiera się na zapisach wprowadzonego w listopadzie 2022 r. Programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”, w ramach którego objęty finansowaniem ze środków publicznych jest satralizumab.

Objęcie satralizumabu refundacją było wysoce oczekiwane przez ekspertów klinicznych, wskazujących na satralizumab jako na lek działający przyczynowo, umożliwiający kontrolę choroby, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa [Rejda 2022]. Satralizumab jest jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu lekowego B.138., a więc jego stosowanie w sposób realny wpływa na podejmowane decyzje terapeutyczne i poprawę stanu zdrowia chorych.

Zgodnie z zapisami Programu lekowego do leczenia satralizumabem kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie następujące kryteria:

- wiek powyżej 12. roku życia;
- rozpoznanie NMOSD na podstawie aktualnych kryteriów diagnostycznych;
- potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4;
- wynik w skali EDSS wynoszący od 0 do 6,5 włącznie;
- brak przeciwwskazań do stosowania satralizumabu określonych w ChPL;
- brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6;
- w przypadku chorych kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji [Program lekowy B.138.FM].

Do Programu lekowego kwalifikowani są również chorzy, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie satralizumabem z innych źródeł finansowania, z wyjątkiem chorych aktualnie uczestniczących w trwających badaniach klinicznych, i na dzień rozpoczęcia terapii spełniali stosowne kryteria kwalifikacji [Program lekowy B.138.FM].

Kwalifikacja chorego do leczenia satralizumabem w ramach Programu dokonywana jest na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze spektrum NMOSD działającego z ramienia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, na podstawie wniosku przygotowanego przez neurologa. Zespół zajmuje się także weryfikacją skuteczności terapii

---

chorych na NMOSD [UCK WUM 2024]. Na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu należy stwierdzić, że do marca 2024 r. do leczenia w ramach Programu zostało zakwalifikowanych łącznie 120 chorych [Protokoły z posiedzeń 2023 – 2024]. Zgodnie z zapisami Programu ocenę skuteczności przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności terapię można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.

W przypadku wystąpienia jednego rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia można dokonać zmiany / modyfikacji terapii.

Za brak skuteczności leczenia, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów (definiowanych jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt.), występujących w odstępie co najmniej 30 dni po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia satralizumabem [Program lekowy B.138.FM].

Zgodnie ze Sprawozdaniem NFZ, w ramach Programu lekowego B.138.FM w całym roku 2023 satralizumab zastosowano u 72 chorych [Sprawozdanie NFZ za 2023 r.].

### **3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie chorobą**

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego należą do grupy chorób rzadkich o zazwyczaj ciężkim naturalnym przebiegu. Jak podkreślono w publikacjach, NMOSD stanowi jednostkę chorobową potencjalnie zagrażającą życiu chorego, której specyfiką jest najczęściej nawrotowy charakter. W jej przebiegu dochodzi do zajęcia nerwu wzrokowego, rdzenia kręgowego i mózgu. Sam przebieg rzutu obejmuje fazę narastania objawów, fazę *plateau* i fazę wycofywania się objawów – należy podkreślić, że w większości przypadków objawy ustępują tylko częściowo, a więc skutkiem kolejnych rzutów choroby jest progresja uszkodzenia OUN i narastanie objawów rezydualnych, które w szybkim czasie prowadzą do progresji niepełnosprawności [Beekman 2019, Damiza-Detmer 2019, Gospodarczyk-Szot 2016]. Nielezione NMOSD niesie ze sobą znaczne ryzyko ciężkiego kalectwa lub zgonu [Traboulsee 2020].

NMOSD w sposób znaczący wpływa na jakość życia chorych, szczególnie w odniesieniu do niepełnosprawności fizycznej, bólu, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego lub zaburzeń widzenia. Objawy najczęściej pojawiające się w przebiegu NMOSD przekładają się

---

---

na zmniejszoną zdolność do pracy zawodowej lub wykonywania codziennych czynności. Jakość życia chorych jest w sposób istotny obniżona przez lęk i depresję, którą odczuwają chorzy. Dodatkowo, zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród chorych na NMOSD, wpływ NMO na QoL wykracza poza obciążenie fizyczne i emocjonalne i obejmuje także duże obciążenie finansowe, związane m.in. z kosztami podróży, hospitalizacji oraz opieki specjalistycznej [Beekman 2019].

Należy podkreślić, że NMOSD wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, na które w sposób bezpośredni wpływa stopniowe pogarszanie się stanu zdrowia w wyniku nawrotów. Wysoka śmiertelność jest często spowodowana neurogeną niewydolnością oddechową występującą w wyniku obecności zmian zlokalizowanych w pniu mózgu lub w odcinku szyjnym. Szacowane wskaźniki śmiertelności wynoszą 25-50% i zgodnie z informacjami opublikowanymi przez EMA, mogą być one wyższe w związku z ciężkim przebiegiem NMOSD [EMA 2021].

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez EMA najwłaściwszym leczeniem, które powinno zostać wdrożone jak najszybciej, jest leczenie prewencyjne rozumiane jako terapia immunosupresyjna i leczenie biologiczne [EMA 2021].

Dotychczas w Polsce niedostępna była żadna opcja leczenia celowanego na NMOSD, a strategie terapeutyczne mające na celu zapobieganie nawrotom choroby przeważnie opierały się na stosowaniu leków immunosupresyjnych poza wskazaniem rejestracyjnym, których skuteczność w terapii NMOSD nie została udowodniona w badaniach 3. fazy. Dodatkowo dostęp do terapii immunoglobulinami w Polsce ograniczony był kryteriami włączenia do Programu lekowego [EFNS 2010, EMA 2021, NEMOS 2024, Traboulsee 2020].

W listopadzie 2022 r. został wprowadzony Program lekowy B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”, dzięki któremu chorzy na NMOSD uzyskali dostęp do nowoczesnej terapii immunomodulującej, dostępnej wcześniej w ramach badań klinicznych lub programu wczesnego dostępu do leku, tj. satralizumabu. Objęcie satralizumabu refundacją umożliwiło leczenie chorych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną i zaleceniami ekspertów klinicznych [Koton-Czarnecka 2023].

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)<sup>8</sup> z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 oraz wynikiem EDSS od 0 do 6,5 włącznie. Chorzy nie mogą ponadto mieć przeciwwskazań do stosowania satralizumabu<sup>9</sup> oraz nie mogą być uprzednio poddani terapii z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6. Przedmiotem wniosku jest przedłużenie decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM.

Satralizumab jest lekiem wysoce skutecznym w leczeniu NMOSD w terapii przewlekłej. Na podstawie długookresowych (niemal 9-letnich) wyników skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu wykazano, że efekty kliniczne uzyskane podczas zaślepiionych faz badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky*, w okresach obserwacji odpowiednio ok. 93 i 107 tygodni, utrzymują się w długim okresie obserwacji. Podczas całego okresu leczenia satralizumabem wysoki odsetek chorych pozostał wolny od rzutu choroby (ok. 72%), w tym ciężkich rzutów (ok. 91%). Wśród 83% chorych nie obserwowano pogorszenia sprawności (ocenianej w skali EDSS). W długim okresie obserwacji nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa względem tych obserwowanych w fazie zaślepionej badań stanowiących program badawczy SAT. Profil bezpieczeństwa satralizumabu określić należy jako korzystny i zgodny z obserwowanym podczas zaślepiionych faz badań klinicznych [Kleiter 2022, Palace 2023, Yamamura 2022].

Oprócz klasycznych leków immunosupresyjnych stanowiących komparatory dla satralizumabu, takich jak azatiopryna i mykofenolan mofetylu, na świecie szeroko stosowane są leki biologiczne np. rytuksymab czy ekulizumab. W Polsce chorzy nie mają do nich szerokiego dostępu, ponieważ terapie te nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu (ekulizumab jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu NMOSD, ale aktualnie nier refundowanym w Polsce, natomiast rytuksymab stanowi jedynie terapię ratunkową finansowaną w ramach RDTL). Z uwagi na wykazaną skuteczność satralizumabu u chorych na NMOSD istnieje znacząca potrzeba medyczna przedłużenia jego finansowania ze środków publicznych w Polsce w leczeniu tej jednostki chorobowej w ramach Programu lekowego B.138.FM.

Co więcej, należy podkreślić wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w populacji chorych na NMOSD. W badaniu wskazano, że chorzy otrzymujący leczenie ukierunkowane,

---

<sup>8</sup> oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych  
<sup>9</sup> określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)

---



---

np. biologiczne, oceniali je bardziej pozytywnie niż chorzy otrzymujący leczenie immunosupresyjne [Beekman 2019].

Co istotne, satralizumab w 2022 roku został uwzględniony przez AOTMiT na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, na którym znaleźć mogą się wyłącznie leki nowoczesne, stosowane w onkologii lub chorobach rzadkich, i pozytywnie przeszedł procedurę określoną w przepisach ustawy o refundacji [AOTMiT 2022\_TLI].

Warto pamiętać, że w momencie złożenia wniosku rejestracyjnego przez Wnioskodawcę CHMP uznał, że projekt badań dotyczących satralizumabu, w tym zakres uzyskanych danych, mogą być wystarczające do spełnienia niezaspokojonej potrzeby medycznej u chorych na NMOSD / NMO. Należy też zwrócić uwagę, że CHMP wyraził zgodę na przeprowadzenie przyspieszonej oceny produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab), ponieważ lek ten został uznany za produkt leczniczy o istotnym znaczeniu dla zdrowia publicznego. Decyzja ta została podyktowana brakiem opcji terapeutycznych w leczeniu NMOSD/NMO o udowodnionej skuteczności oraz przedstawieniem przez Wnioskodawcę badań [EMA 2021]. Decyzje te jednoznacznie wskazują na istotną rolę satralizumabu w leczeniu chorych na NMOSD. Potwierdzają to także pozytywne rekomendacje finansowe wydane przez CADTH i G-BA dla satralizumabu w leczeniu dorosłych chorych i młodzieży ( $\geq 12$  r.ż.) z NMOSD, u których występują przeciwciała przeciwko akwaporynie 4. W rekomendacjach wskazywano na skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu udowodnione w czasie randomizowanych badań *SAkuraStar* i *SAkuraSky*. Zwrócono także uwagę, że terapia SAT może umożliwić chorym na NMOSD pozostanie na rynku pracy, utrzymanie rodziny, pełnienie ról społecznych, poprawę jakości życia i zmniejszenie zapotrzebowania na korzystanie z pomocy w codziennym funkcjonowaniu, w tym z konieczności korzystania z pomocy opiekunów [CADTH 2021, G-BA 2022].

**Satralizumab jako terapia ukierunkowana przeciwko receptorowi interleukiny 6 – interleukinie pełniącej kluczową rolę w patogenezie NMOSD - odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką, długookresową skutecznością, stanowi odpowiedź na potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych. Jest on jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu lekowego B.138.FM, w sposób istotny wpływając na poprawę sytuacji zdrowotnej chorych na NMOSD, dlatego też decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) w ramach Programu B.138.FM powinna zostać przedłużona.**

---

## 4. Interwencja – satralizumab

Produkt leczniczy Enspryng® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 24.06.2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH.

Produkt leczniczy Enspryng® dostępny jest w postaci 120 mg/ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Enspryng®**

<b>Kod ATC<sup>10</sup></b>	Kod ATC: L04AC19 (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny)
<b>Działanie leku</b>	<p>Satralizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (ang. mAb – <i>monoclonal antibody</i>) z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R) i w ten sposób zapobiega przekazywaniu sygnału IL-6 przez te receptory.</p> <p>Stężenie IL-6 jest podwyższone w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy krwi chorych na NMO i NMOSD w okresach aktywności choroby. Funkcje IL-6 są powiązane z patogenezą NMO i NMOSD, w tym z aktywacją limfocytów B, różnicowaniem limfocytów B do plazmablastów i produkcją patologicznych autoprzeciwciał, m.in. przeciwko AQP4 – białku kanału wodnego, ulegającemu ekspresji głównie w OUN, głównie w astrocytach, aktywacją i różnicowaniem komórek Th17, hamowaniem komórek T regulatorowych oraz zmianie w przepuszczalności bariery krew-mózg.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Enspryng® jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IST) w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, u których obecne są przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 IgG.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p>Produkt leczniczy Enspryng® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu. Dawkowanie u młodzieży w wieku <math>\geq 12</math> lat z masą ciała <math>\geq 40</math> kg i u chorych dorosłych jest takie samo.</p> <p><i>Dawki nasycające</i> Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.)</p> <p><i>Dawki podtrzymujące</i> Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i> Produkt leczniczy Enspryng® jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.</p> <p><i>Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki</i></p>

<sup>10</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia z jakiegokolwiek powodu innego niż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy je podać w sposób opisany poniżej.

Ostatnia podana dawka	Zalecane dawkowanie w przypadku opóźnienia przyjęcia lub pominięcia dawki
Pominięcie dawki nasycającej lub podanie ostatniej dawki w okresie leczenia podtrzymującego, który wynosi mniej niż 8 tygodni	Zalecana dawka powinna być przyjęta najszybciej jak to możliwe. <i>Okres podawania dawki nasycającej:</i> Jeśli druga z dawek nasycających jest opóźniona lub pominięta, powinna być podana najszybciej jak to możliwe; trzecią oraz ostatnią dawkę nasycającą należy podać 2 tygodnie później. Jeśli trzecia dawka nasycająca jest opóźniona lub pominięta, powinna być podana jak najszybciej, natomiast pierwsza dawka podtrzymująca 4 tygodnie później. <i>Okres leczenia podtrzymującego:</i> Po podaniu opóźnionej lub pominiętej dawki podtrzymującej należy na nowo ustalić schemat dawkowania – powinien od uwzględniać podania dawek co 4 tygodnie.
8 tygodni do okresu krótszego niż 12 tygodni	Zalecaną dawkę należy podać po 0*, 2 tygodniach, a następnie co 4 tygodnie.
12 tygodni lub dłużej	Zalecaną dawkę należy podać po 0*, 2, 4 tygodniach, a następnie co 4 tygodnie.

**Chorzy z zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych**

W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do poziomu >5 x górnej granicy normy (GGN) i zwiąym z tym zwiększeniem stężenia bilirubiny, leczenie należy przerwać i nie zaleca się jego wznowiania.

Jeśli wzrost aktywności AIAT lub AspAT wynosi >5 x GGN i nie jest związany z tym jednoczesny wzrost stężenia bilirubiny, leczenie należy przerwać. Leczenie można wznowić w dawce 120 mg iniekcji podskórnej co cztery tygodnie, gdy poziomy AIAT i ASpAT powrócą do normalnego zakresu i na podstawie oceny korzyści do ryzyka leczenia u chorego. W przypadku decyzji o wznowieniu leczenia należy ściśle monitorować parametry czynności wątroby, a w przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek późniejszego wzrostu aktywności AIAT/ AspAT i (lub) stężenia bilirubiny należy przerwać leczenie i nie zaleca się jego wznowiania.

Zalecane dawki podczas wznowiania leczenia po wystąpieniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Ostatnia podana dawka	Zalecane dawkowanie w przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia
mniej niż 12 tygodni	Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem rekomendowanej dawki, co 4 tygodnie.

	<p>12 tygodni lub dłużej</p> <p>Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem rekomendowanej dawki, w 0.*, 2., 4. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie.</p> <p><i>Chorzy z neutropenią</i> Jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej <math>1,0 \times 10^9/l</math> i jest potwierdzona powtórным badaniem, leczenie należy przerwać do czasu, gdy liczba neutrofilii wyniesie <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math>.</p> <p><i>Chorzy z małą liczbą płytek krwi</i> Jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż <math>75 \times 10^9/l</math> i jest potwierdzona powtórным badaniem, leczenie należy przerwać do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p><i>Chorzy w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w wieku <math>\geq 65</math> lat.</p> <p><i>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek</i> Bezpieczeństwo i skuteczność satralizumabu nie były badane u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się dostosowywania dawki u chorych zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym.</p> <p><i>Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby</i> Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności satralizumabu u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Podczas leczenia satralizumabem obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Dawkowanie u młodzieży w wieku <math>\geq 12</math> lat o masie ciała <math>\geq 40</math> kg i u dorosłych jest takie samo. Bezpieczeństwo i skuteczność satralizumabu u dzieci o masie ciała <math>&lt; 40</math> kg nie zostały jeszcze ustalone. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Podanie podskórne. Satralizumab w dawce 120 mg podaje się we wstrzyknięciu podskórnym, za pomocą ampułkostrzykawki, która zawiera pojedynczą dawkę leku. Należy podać całkowitą zawartość (1 ml) ampułkostrzykawki. Zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch i udo. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać i nigdy nie podawać leku w miejsce znamion, blizn lub obszarów, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona. Pierwsze wstrzyknięcie musi być wykonane pod nadzorem przedstawiciela fachowego personelu medycznego. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie przygotowania i wykonania wstrzyknięcia, dorosły chory/opiekun może podawać kolejne dawki w domu, jeśli lekarz prowadzący uzna, że jest to odpowiednie postępowanie oraz stwierdzi, że chory dorosły lub opiekun chorego jest w stanie wykonać zastrzyk. Chorzy/opiekunowie powinni natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli u chorego wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej. Należy skontaktować się z lekarzem, aby upewnić się, czy leczenie może być kontynuowane.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego „Leczenie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)”.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie produktem Enspryng® powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu NMO lub NMOSD.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p><i>Zakażenia</i> 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 rozwinię się jakiegokolwiek poważne zakażenie lub zakażenie oportunistyczne; w takim przypadku należy rozpocząć odpowiednie leczenie, prowadząc dalsze</p>

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*

Nie należy podawać szczepionek żywych i żywych atenuowanych jednocześnie z satralizumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego takiej interwencji. Odstęp między żywymi szczepieniami, a rozpoczęciem leczenia satralizumabem powinien być zgodny z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi środków immunomodulujących i immunosupresyjnych.

Nie ma dostępnych danych, dotyczących skutków szczepień u chorych otrzymujących satralizumab. Zaleca się uaktualnienie statusu szczepień u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień

#### *Enzymy wątrobowe*

Podczas leczenia satralizumabem obserwowano łagodne i umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, większość z nich była poniżej 5 x GGN. Aktywność AIAT i AspAT należy monitorować co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez rok, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie satralizumabem należy zakończyć u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT >5 x GGN.

#### *Liczba granulocytów obojętnochłonnych*

Po leczeniu satralizumabem występowało zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. Liczbę neutrofilii należy monitorować od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Analiza farmakokinetyczna nie wykazała wpływu AZA, doustnych kortykosteroidów lub MMF na klirens satralizumabu.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że ekspresja określonych enzymów wątrobowych CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) ulega zahamowaniu pod wpływem cytokin takich jak IL-6. Dlatego należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub zaprzestawania leczenia satralizumabem u chorych otrzymujących również substraty CYP450 3A4, 1A2, 2C9 lub 2C19, szczególnie 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, jego działanie może utrzymywać się przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

#### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enspryng® u kobiet w ciąży. Badania na małpach nie wskazują na szkodliwy wpływ satralizumabu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Enspryng® w czasie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Enspryng® przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka matki w pierwszych dniach po porodzie, a następnie ich poziom spada do niskich wartości; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią w tym krótkim okresie.

Stosowanie produktu leczniczego Enspryng® podczas karmienia piersią można rozważyć tylko, jeśli jest to niezbędne klinicznie.

##### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Enspryng® na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzeń płodności

	<p>samców ani samic. Leczenie prenatalne i ekspozycja pourodzeniowa na satralizumab u ciężarnych matek i ich potomstwa nie wywoływała żadnych działań niepożądanych u matek, rozwoju płodu, wyniku ciąży ani przeżycia i rozwoju niemowląt, w tym zdolności uczenia się. Stężenia satralizumabu w mleku matki były bardzo niskie (&lt;0,9% odpowiednich stężeń w osoczu matki).</p> <p><b>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</b></p> <p>Produkt leczniczy Enspryng® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Oznaczono czarnym trójkątem – produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania</u></p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (19,2%), ból stawów (13,5%), zmniejszenie liczby białych krwinek (13,5%), hiperlipidemia (13,5%) i reakcje związane z wstrzyknięciem (12,5%).</p> <p><u>Działania niepożądane</u></p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (≥1/10) należą: ból głowy (ICD-10**): R51), ból stawów (ICD-10: M25.5), reakcje związane ze wstrzyknięciem***, duże stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi (ICD-10: E78.5) oraz mała liczba białych krwinek w badaniach (ICD-10: D72.9).</p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych często (≥1/100 do &lt;1/10) należą hipofibrynogenemia (ICD-10: D68.8), bezsenność (ICD-10: F51.01), migrena (ICD-10: G43), bradykardia (ICD-10: R00.1), nadciśnienie tętnicze (ICD-10: R03.0), alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (ICD-10: J30.4), zapalenie żołądka (ICD-10: K29.7), świąd (ICD-10: L29.9), wysypka (ICD-10: R21), obrzęki obwodowe (ICD-10: R60.9), obniżony poziom granulocytów obojętnochłonnych (ICD-10: D72.8), obniżony poziom płytek krwi (ICD-10: D69.6), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (ICD-10: R74.01), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (ICD-10: E80.7), zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5).</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Enspryng® obecnie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”</p>

\* „0 tygodni” odnosi się do czasu pierwszego podania po pominięciu dawki.

\*\*ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

\*\*\*do najczęściej występujących reakcji w miejscu wstrzyknięcia zaliczono zaczerwienienie, rumień, świąd, wysypka i ból, natomiast najczęściej występującymi objawami ogólnoustrojowymi były biegunka i bóle głowy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Enspryng® [ChPL Enspryng®] oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ]

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania satralizumabu

### 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab)<sup>11</sup> w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- NCPE (irlandzka agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.ncpe.ie/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Odnaleziono 5 rekomendacji wydanych przez zagraniczne organizacje dla satralizumabu w leczeniu dorosłych chorych i młodzieży (≥12 r.ż.) na NMOSD, u których występują przeciwciała przeciwko akwaporynie 4.

Pozytywną rekomendację w 2021 wydała CADTH. W rekomendacji uznano za zasadne finansowanie satralizumabu pod warunkiem obniżenia ceny leku o 80% do 89% w celu uzyskania efektywności kosztowej w porównaniu z brakiem leczenia lub stosowaniem leczenia immunosupresyjnego. Pozostałe warunki obejmują:

---

<sup>11</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- 1) obecność przynajmniej 1 nawrotu NMOSD w czasie 12 miesięcy:
  - pomimo stosowania innych dostępnych metod leczenia NMOSD;
  - spowodowanego nietolerancją innych metod leczenia NMOSD.
- 2) wynik EDSS wynoszący  $\leq 6,5$ ;
- 3) brak terapii SAT podczas nawrotu NMOSD;
- 4) finansowanie terapii SAT podczas maksymalnego czasu trwania wstępnej decyzji refundacyjnej (12 miesięcy);
- 5) dokonywanie pomiarów przez lekarza i przedstawianie wyników w skali EDSS co 6 miesięcy po uzyskaniu wstępnej decyzji refundacyjnej w celu ustalenia, czy powinna nastąpić kontynuacja refundacji satralizumabu;
- 6) przerwanie leczenia SAT w przypadku, jeśli wynik w skali EDSS wynosi  $\geq 8$ ;
- 7) rozważenie kilku opcji leczenia przy wyborze najwłaściwszej terapii dla chorych na NMOSD, leczenie SAT powinno być prowadzone przez doświadczonego neurologa.

W rekomendacji CADTH podkreślono, iż wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych wykazały, że leczenie produktem leczniczym Enspryng®, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym, zmniejsza częstość nawrotów NMOSD w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki obydwu badań zostały uznane za istotne kliniczne [CADTH 2021].

We Francji pozytywną rekomendację satralizumab otrzymał w 2022 roku. Populacja rekomendowana wg HAS została określona jako chorzy na NMOSD, w wieku 12 lat i starsi, u których występują przeciwciała przeciwko akwaporynie 4, oraz u których wystąpił nawrót choroby nieodpowiadający na immunosupresyjne leczenie podtrzymujące (RTX, AZA, MMF). Stosunek korzyści do ryzyka Komisja HAS uznała za znaczący.

Również w 2022 roku pozytywną rekomendację dla satralizumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży ( $\geq 12$  r.ż.) chorych na NMOSD, u których występują przeciwciała przeciwko akwaporynie 4, wydało G-BA, również powołując się na wyniki dwóch RCT, tj. *SAkuraStar* i *SAkuraSky*. Ponadto agencja podkreśliła w swojej rekomendacji fakt, iż satralizumab w ww. wskazaniu został zarejestrowany jako lek sierocy [G-BA 2022]. W dokumencie IQWiG zwrócono uwagę na podskórną, preferowaną przez chorych drogę podawania satralizumabu [IQWiG 2021].



---

Z kolei SMC w 2024 roku wydało negatywną rekomendację dla satralizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną we wnioskowanym wskazaniu. Swoją decyzję uzasadniła brakiem przedłożenia wniosku do agencji przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu [SMC 2024].

Ze względu na brak przedłożenia dowodów wymaganych przez NICE do sformułowania zaleceń odnośnie finansowania leku nie jest możliwe wydanie rekomendacji [NICE 2024].

---

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla satralizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja i rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Enspryn® (satralizumab)	SMC 2024	Negatywna	Chorzy na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4.	SMC nie rekomenduje objęcia refundacją satralizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną u chorych na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 ze względu na brak przedłożenia wniosku do agencji przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
	G-BA 2022	Pozytywna	Chorzy na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4.	G-BA rekomenduje objęcie refundacją satralizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną u chorych na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4.  Rekomendacja została wydana na podstawie wyników badań RCT <i>SAkuraStar</i> i <i>SAkuraSky</i> . W obydwu badaniach nie odnotowano zgonów. W kategorii zachorowalności punkt końcowy "czas do wystąpienia nawrotu zdefiniowanego w protokole" wykazał statystycznie istotną przewagę na korzyść satralizumabu w obydwu badaniach. W przypadku punktu końcowego "czas do progresji EDSS" jedno badanie wykazało statystycznie istotną przewagę na korzyść satralizumabu.  Ponadto G-BA w swojej rekomendacji podkreśla fakt, iż satralizumab we wnioskowanym wskazaniu został zatwierdzony jako sierocy produkt leczniczy.
	HAS 2022	Pozytywna	Chorzy na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4, u których nie odnotowano odpowiedzi na immunosupresyjne leczenie podtrzymujące (RTX, AZA, MMF).	HAS rekomenduje objęcie refundacją satralizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną, u chorych u których nie odnotowano odpowiedzi na immunosupresyjne leczenie podtrzymujące (RTX, AZA, MMF).  Stosunek korzyści do ryzyka stosowania SAT w zdefiniowanej populacji chorych komisja HAS uznała za znaczący.  W populacji dorosłych chorych SAT we Francji stanowi alternatywną formę terapii względem ekulizumabu. Natomiast w populacji osób od 12. do 18. roku życia, satralizumab stanowi jedyną dostępną formę terapii.

Terapia	Organizacja i rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Komisja Przejrzystości HAS wskazała na umiarkowaną dodaną wartość kliniczną satralizumabu stosowanego w rekomendowanej populacji.</p> <p>Rekomendowany poziom odpłatności: 65%.</p>
	CADTH 2021	Pozytywna, warunkowa	Chorzy na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4.	CADTH rekomenduje objęcie refundacją satralizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną u chorych na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 pod warunkiem obniżenia ceny leku o 80% do 89% w celu uzyskania efektywności kosztowej w porównaniu z brakiem leczenia lub stosowaniem leczenia immunosupresyjnego.
	IQWiG 2021	Dodatkowa korzyść wykazana w dokumencie G-BA	Chorzy na NMOSD w wieku $\geq 12$ r.ż., u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4.	Ocena wydana przez IQWiG stanowi część ogólnej oceny korzyści ze stosowania leków sierocych, opublikowanej na stronie G-BA. Jak podkreślono w dokumencie, udowodnienie dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania leku przeprowadza G-BA i nie jest to przedmiotem opracowania przygotowanego przez IQWiG – opracowanie IQWiG ma na celu oszacowanie wielkości populacji docelowej i kosztów leczenia. Zwrócono jednak uwagę na podskórną drogę podania satralizumabu i fakt, że leczenie satralizumabem odbywa się najczęściej w warunkach ambulatoryjnych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie CADTH 2021, HAS 2022, G-BA 2021, SMC 2024 [CADTH 2021, HAS 2022, G-BA 2021, SMC 2024]

---

### 4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Enspryng® stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Rada Przejrzystości AOTMiT wydała 21.02.2022 roku rekomendację w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Rada Przejrzystości rekomendowała w pierwszej kolejności (kategoria A) uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności między innymi produktu leczniczego Enspryng® (satralizumab) we wskazaniu: choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devica), w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną u chorych dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4. Dokonując wyboru technologii kierowano się:

- istotnością schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce;
- zaspokojeniem potrzeby zdrowotnej – dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu;
- siłą wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu;
- istotnością najważniejszego punktu końcowego;
- jakością dostępnych dowodów naukowych.

Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie: A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane [AOTMiT 2022\_TLI].

Produkt leczniczy Enspryng® w październiku 2022 roku uzyskał refundację w ramach Funduszu Medycznego jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności [AOTMiT 2022\_TLI, Ustawa o Funduszu Medycznym].

---

---

Celem Funduszu jest wsparcie działań zmierzających do poprawy zdrowia i jakości życia w Polsce przez zapewnienie dodatkowych źródeł finansowania, m.in. dostępu do wysokiej jakości świadczeń opieki zdrowotnej [MZ FM 2024].

W ramach Funduszu Medycznego istnieje subfundusz terapeutyczno-innowacyjny, którego celem jest poszerzenie dostępu do nowoczesnych metod leczenia i leków zapewniających skuteczne rozpoznanie i terapię, a także uzyskiwania świadczeń opieki zdrowotnej, w szczególności przez dzieci oraz innych chorych cierpiących na choroby rzadkie i nowotworowe, w nowoczesnych szpitalach, a w razie konieczności również i poza granicami Polski. Ze środków subfunduszu terapeutyczno-innowacyjnego finansuje się:

- koszty świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych osobom do ukończenia 18 roku życia (świadczenia ponadlimitowe);
- koszty świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych poza granicami kraju;
- koszty świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych osobom do ukończenia 18 roku życia, związanych z diagnostyką genetyczną;
- leki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL);
- technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej (TLK);
- technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) – produkt leczniczy Enspryng® uzyskał refundację Funduszu Medycznego w ramach TLI [MZ FM 2024, AOTMiT 2022\_TLI].

Celem wykazu TLI jest udostępnienie chorym nowoczesnych leków dotychczas nierefundowanych ze środków publicznych. Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji za technologię lekową o wysokim poziomie innowacyjności uważa się technologię lekową:

- stosowaną w onkologii lub chorobach rzadkich;
- która uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską oraz;
- która została umieszczona przez AOTMiT w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności nie rzadziej niż raz w roku [MZ TLI 2024].

Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności objęte refundacją są realizowane w ramach programów lekowych [MZ TLI 2024].

---

---

#### **4.1.2.1. Raport AOTMiT nr W S.425.4.2024.3 z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności**

Dnia 25 lipca 2024 roku AOTMiT opublikowała raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności (satralizumabu), objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. Raport ten ukazuje się na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności [AOTMiT 2024].

Raport opublikowany przez AOTMiT powinien opierać się o wskaźniki efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego B.138.FM, dotyczące monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Jednakże dane kliniczne, niezbędne do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Enspryng®, zgodnie z opinią Agencji, nie były wystarczające do przeprowadzenia analizy. Brakujące dane obejmowały wyniki kwestionariuszy oceny jakości życia, jak również dokładne daty wystąpienia rzutów choroby. W związku z powyższym ocena przeprowadzona przez analityków Agencji została ograniczona do dostępnych danych.

Zgodnie z danymi NFZ, do programu lekowego B.138.FM zgłoszono 68 chorych, z czego 60 chorych otrzymało satralizumab. Warto zauważyć, iż charakterystyka chorych włączanych do Programu lekowego B.138.FM była zbliżona do chorych włączanych do badań rejestracyjnych dla satralizumabu (*SAkuraStar* i *SAkuraSky*).

W raporcie przeprowadzonym przez AOTMiT jako komparator dla satralizumabu zostało przyjęte leczenie immunoglobulinami (w ramach programu lekowego B.67). Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z zaleceniami i praktyką kliniczną, leczenie immunoglobulinami jest przeznaczone dla chorych, u których wystąpił rzut choroby. Natomiast satralizumab jest stosowany jako leczenie przewlekłe (szczegółowe informacje na temat wyboru komparatora znajdują się w rozdziale 5).

Według otrzymanych przez AOTMiT danych sprawozdawczych, jedynie u 1 (1,7%) chorego zaraportowano wystąpienie rzutu choroby, co oznacza, że 59 (98,3%) z 60 chorych, którzy rozpoczęli leczenie SAT, w dniu odcięcia danych (28.06.2024 r.) są to chorzy wolni od rzutu choroby. Wnioskowanie na podstawie uzyskanych danych jest ograniczone przede wszystkim krótkim okresem obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosiła ok. 29 tygodni (zakres: 5; 57 tyg.)), a także brakiem dostępności do bardziej szczegółowych danych. Analitycy AOTMiT

---

---

zwracają uwagę, na fakt, iż dane, na podstawie których przeprowadzono analizę są niedojrzałe (ocena w 5 punktach kontrolnych Programu lekowego obejmowała jedynie 4 chorych).

Ocena profilu bezpieczeństwa również została przeprowadzona na podstawie zapisów ww. programu lekowego, wskazujących na konieczność monitorowania chorych leczonych SAT pod kątem występowania zakażeń dróg moczowych i górnych dróg oddechowych. Na dzień odcięcia danych (28.06.2024 r.) jedynie u dwóch chorych zaraportowano wystąpienie zakażeń lub infekcji. Analitycy AOTMiT zwracają uwagę na niewielką liczbę zaraportowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania satralizumabu, co może świadczyć o niskiej jakości monitorowania zdarzeń niepożądanych w programie lekowym.

Wnioski AOTMIT w raporcie z 2024 r. są ograniczone, jednakże wskazują, że wyniki kliniczne uzyskane dotychczas przez chorych leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.138.FM., w zakresie odsetka chorych, którzy pozostali wolni od rzutu, wydają się nie gorsze niż wyniki uzyskane w badaniach klinicznych.

---

---

## 5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)* [Ustawa o refundacji] 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

**Leczenie NMOSD w Polsce definiowane jest zapisami Programu lekowego B.138.FM: „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”, w ramach którego finansowany jest satralizumab. Jest jedynym lekiem możliwym do stosowania w NMOSD w ramach Programu lekowego. Tym samym stanowi standard postępowania terapeutycznego w Polsce.**

Schematy terapeutyczne w NMOSD obejmują leki stosowane w ramach:

- 1) leczenia podtrzymującego zapobiegającego wystąpieniu rzutu oraz
- 2) leczenia rzutu choroby.

Satralizumab jest opcją terapeutyczną przeznaczoną do stosowania w ramach leczenia zapobiegającego wystąpieniu rzutu. Zgodnie z zapisami ChPL Enspryng® oraz z zapisami Programu lekowego B.138.FM stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną. Jako komparatory dla satralizumabu należy więc przyjąć technologie pozycjonowane jako terapie zapobiegające wystąpieniu rzutów.

---



---

W najnowszych polskich wytycznych opublikowanych w 2023 r. jako terapie stosowane w ramach leczenia przewlekłego wymienione zostały:

- leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, glikokortykosteroidy i mykofenolan mofetylu (u chorych na NMOSD z AQP4+ i AQP4-);
- rytuksymab (u chorych na NMOSD z AQP4+ i AQP4-);
- satralizumab (u chorych na NMOSD z AQP4+);
- ekulizumab (u chorych na NMOSD z AQP4+);
- inebilizumab (u chorych na NMOSD z AQP4+) [PTN 2023].

Wytyczne NEMOS 2024 wskazują także na możliwość stosowania:

- rawulizumabu (u chorych na NMOSD z AQP4+) i
- tocilizumabu (u chorych na NMOSD z AQP4+) [NEMOS 2024].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi polskimi i zagranicznymi u chorych na NMOSD z AQP4+ długoterminową immunoterapię należy stosować po wystąpieniu pierwszego rzutu choroby. Jako zalecane leki immunosupresyjne wskazano azatioprynę, glikokortykosteroidy oraz mykofenolan mofetylu. Żaden z tych leków nie jest zarejestrowany w leczeniu NMOSD, natomiast wszystkie są refundowane ze środków publicznych:

- AZA w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL;
- MMF w leczeniu neuropatii zapalnej;
- GKS p.o. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. chorobach autoimmunologicznych).

Terapię immunosupresyjną należy więc uznać jako stosowaną w zapobieganiu rzutom oraz wskazać jako opcję refundowaną w analizowanym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne odwołują się do stosowania rytuksymabu, niezarejestrowanego w leczeniu NMOSD, w pierwszej linii leczenia. Lek ten w 2019 roku otrzymał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT dotyczącą objęcia refundacją w ramach ratunkowego dostępu do technologii leczniczych. Oznacza to, że w polskiej praktyce klinicznej powinien on być stosowany na późniejszym etapie leczenia niż satralizumab. Należy podkreślić, że komparatorami dla produktu leczniczego Enspryng® nie są leki stosowane w ramach terapii ratunkowej, a właśnie taki jest status refundacyjny rytuksymabu w Polsce. Biorąc pod uwagę powyższe, uznano za niezasadne zdefiniowanie RTX jako komparatora dla analizowanej interwencji.

---

---

W ramach wyboru komparatorów dla satralizumabu należy rozważyć również takie leki jak ekulizumab, rawulizumab, inebilizumab oraz tocilizumab.

Ekulizumab to rekombinowane, humanizowane, monoklonalne przeciwciało IgG<sub>2/4k</sub>. Jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych na NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w przypadku rzutowego przebiegu choroby [ChPL Soliris®]. Dotychczas nie został on jednak objęty refundacją w Polsce, a na stronie internetowej AOTMiT nie odnaleziono żadnej informacji o rozpoczynającym się lub trwającym procesie refundacyjnym dla tego leku w rozpatrywanej populacji chorych. Jest on jedynie refundowany w ramach Programu lekowego B.95 w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz Programu lekowego B.96 w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii.

W 2023 r. także rawulizumab, kolejny lek z grupy przeciwciał monoklonalnych IgG<sub>2/4k</sub>, został zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych na NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 [ChPL Ultomiris]. Lek ten również nie jest aktualnie finansowany w populacji docelowej dla satralizumabu w Polsce ani nie toczy się dla niego proces refundacyjny. Rawulizumab refundowany jest obecnie w ramach Programu lekowego B.95 i B.96.

Inebilizumab, czyli przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi CD19 na limfocytach B, wskazany jest do stosowania w monoterapii u dorosłych chorych na NMOSD, którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G [ChPL Uplizna]. Podobnie jak w przypadku ekulizumabu i rawulizumabu, lek ten nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.

Dla tocilizumabu, będącego humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi interleukiny-6, na stronie internetowej clinicaltrials.gov odnaleziono 1 zakończone badanie kliniczne przeprowadzone w populacji chorych na NMOSD. Nie zidentyfikowano natomiast żadnej informacji na stronach EMA oraz FDA dotyczącej procesów rejestracyjnych dla tocilizumabu, jak również na temat nadania omawianej technologii statusu leku sierocznego w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi standardem w leczeniu rzutów NMOSD u dorosłych chorych i u młodzieży jest metyloprednizolon, afereza czy, w wybranych przypadkach, immunoglobuliny. Leki te są stosowane w trakcie leczenia rzutu, w związku z czym nie będą stanowiły komparatorów dla satralizumabu. **W przypadku braku dostępu do satralizumabu**

---

---

**chorzy utraciliby możliwość stosowania jedynej finansowanej i wskazanej w leczeniu tej jednostki chorobowej opcji leczniczej.**

W wytycznych NEMOS 2024 wskazano wprawdzie, że dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można stosować dożylnie immunoglobuliny. Zapis ten dotyczy jednak wyłącznie terapii eksperymentalnych stosowanych w leczeniu przewlekłym takich chorych z AQP4+, u których zgodnie ze schematem terapeutycznym satralizumab został zastosowany na wcześniejszym etapie leczenia. W szczegółowym opisie przedstawionym w wytycznych wskazano, że IVIG mogą być korzystną opcją leczenia w przypadku NMOSD u dzieci, jak również u chorych mających przeciwwskazania do stosowania innych opcji leczenia oraz jako terapia dodana. Zalecenie sformułowano na podstawie wyłącznie opisów przypadków i serii przypadków opublikowanych kilka lat temu, jak również odwołano się do skuteczności IVIG stosowanych jako terapia dodana do azatiopryny, jednak w ślad za tą informacją nie sformułowano żadnego szczegółowego zalecenia.

Istotne jest również, że zgodnie z ChPL satralizumab jest zarejestrowany w leczeniu NMOSD AQP4+ i przeznaczony do leczenia przewlekłego, podczas gdy żadna z immunoglobulin refundowanych w Programie lekowym B.67 nie została zarejestrowana dokładnie w populacji docelowej.

W przypadku zapisów Programu lekowego B.67, w którym opisane są zasady prowadzenia terapii immunoglobulinami m.in. u osób z rozpoznaniem choroby Devica wskazano, że jedną z populacji, w których możliwe jest ich zastosowanie są chorzy, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego a więc w kolejnej linii leczenia, co oznacza, że IVIG nie powinny być traktowane jako komparator dla satralizumabu. W drugiej części zapisu wskazani są chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania terapii immunosupresyjnej. Jako że satralizumab stanowi leczenie immunosupresyjne, populacja docelowa dla satralizumabu i populacja spełniająca kryterium przeciwwskazań do stosowania leczenia immunosupresyjnego są rozłączne, a więc IVIG również w tej subpopulacji nie mogą być traktowane jako komparator dla satralizumabu.

Co więcej, wytyczne opublikowane w 2023 roku przez PTN nie wskazują na możliwość zastosowania immunoglobulin w leczeniu przewlekłym a wyłącznie w leczeniu rzutu choroby.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale 3.7. stwierdzono, że refundowanymi w Polsce komparatorami dla satralizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej,

---

stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki wchodzące w skład terapii immunosupresyjnej zapobiegającej wystąpieniu rzutów, tj.:

- azatiopryna;
- glikokortykosteroidy;
- mykofenolan mofetylu.

## **5.1. Opis komparatorów (AZA, MMF, GKS)**

W tabeli poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w ramach leczenia podtrzymującego zapobiegającego wystąpieniu rzutu u chorych z populacji docelowej, wybrane jako komparatory dla satralizumabu.

Ze względu na fakt, iż leki uznane jako komparatory dla satralizumabu są stosowane w analizowanej populacji poza wskazaniem rejestracyjnym, w niniejszej tabeli przedstawiono dane o dawkowaniu poszczególnych leków pochodzące z wytycznych klinicznych a dodatkowo uzupełniono je o dane z Charakterystyk produktów leczniczych objętych obecnie w Polsce refundacją.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka komparatorów**

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
azatiopryna (Azathioprine VIS®)	<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> Leki immunosupresyjne – inne <b>Kod ATC:</b> L04AX01	W monoterapii lub w skojarzeniu (najczęściej z kortykosteroidami): <ul style="list-style-type: none"> <li>w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzeliowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna płamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby (w sytuacji, gdy wymienione jednostki chorobowe są odporne na kortykosteroidy, konieczne byłoby leczenie dawkami GKS, które powodują ciężkie działania niepożądane lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania);</li> <li>po przeszczepieniu narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba.</li> </ul>	<u>Dawkowanie na podstawie wytycznych:</u> Dawka dobową: 2,5-3,0 mg/kg mc. <u>Dawkowanie w populacji zarejestrowanej na podstawie ChPL</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, z wyjątkiem chorych po przeszczepach, lek jest stosowany u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Uzyskany efekty kliniczny pozwala rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc. Leczenie ww. dawkami powinno być przerwane po 3 miesiącach, jeśli stan chorego nie poprawił się. Chorym z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych dawek zalecanych (1 mg/kg mc./dobę). W razie wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki leku. U osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie mniejszych dawek, mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania.	<b>Finasowanie w ramach:</b> Wykaz A; <b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; we wskazaniach pozarejestrowanych, w tym m.in. choroby <u>autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u> ; <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt
mykofenolan mofetylu (Mycophenolate mofetil Sandoz®)	<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki immunosupresyjne <b>Kod ATC:</b> L04AA06	Zapobieganie ostremu odrzuceniu przeszczepów allogenicznych nerki, serca lub wątroby, w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami.	<u>Dawkowanie na podstawie wytycznych:</u> 1 000-2 000 mg/ dobę <u>Dawkowanie w populacji zarejestrowanej na podstawie ChPL</u> <i>Stosowanie po przeszczepieniu nerki:</i>	<b>Finasowanie w ramach:</b> Wykaz A; <b>Wskazania objęte refundacją:</b> stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku;

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<p><u>Dorośli</u>: doustne podawanie należy rozpocząć w czasie 72 godzin po transplantacji. Zalecana dawka u chorych po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka wynosi 600 mg/m<sup>2</sup> pc., doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę).</p> <p><i>Stosowanie po przeszczepieniu serca i wątroby:</i></p> <p>Zalecana doustna dawka MMF wynosi 1,5 g 2 razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p>Osobom w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zaleca się podawanie 1g 2 razy na dobę u chorych po przeszczepieniu nerki i 1,5 g 2 razy na dobę u chorych po przeszczepieniu serca lub wątroby.</p>	<p>we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym m.in. <b>neuropatia zapalna</b>; <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>
<p>glikokortykosteroidy np. metyloprednizolon (Meprelon®)</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego <b>Kod ATC:</b> H02AB04</p>	<p>M.in. choroby autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu.</p>	<p><u>Dawkowanie na podstawie wytycznych:</u> W przypadku rzutu: 1 000-2 000 mg/dobę i.v., przez 3-5 dni; W przypadku zmniejszania dawki: doustnie 1 mg/kg/dobę lub 20-30 mg/dobę, następnie dawka jest zmniejszana do 10-15 mg w czasie 2-3 tygodni; W przypadku długotrwałego stosowania: dawkowanie indywidualne (najlepiej ≤7,5 mg/dobę doustnie).</p> <p><u>Dawkowanie w populacji zarejestrowanej na podstawie ChPL</u></p> <p>Dawka zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz reakcji chorego. Na ogół są stosowane względnie duże dawki początkowe (od 4 mg do 48 mg na dobę), czasami nawet większe. Muszą one być</p>	<p><b>Finasowanie w ramach:</b> Wykaz A1; <b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<p>wyraźnie większe w ostrych, ciężkich postaciach chorób, niż w schorzeniach przewlekłych. W zależności od przebiegu choroby można zmniejszać dawkę do możliwie małej dawki podtrzymującej (na ogół od 4 do 12 mg metyloprednizolonu na dobę). Szczególnie w terapii chorób przewlekłych często konieczne jest długotrwałe leczenie z użyciem małych dawek podtrzymujących. Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalona indywidualnie w zależności od rodzaju choroby i reakcji chorego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami.</p>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych*, *Obwieszczenia MZ i NEMOS 2024* [ChPL Azathiopryne VIS®, ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz®, ChPL Meprelon®, Obwieszczenie MZ, NEMOS 2024]

## 6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla satralizumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena rzutów choroby;
- ocena nasilenia bólu;
- ocena nasilenia zmęczenia;
- 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);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.



---

Głównym celem leczenia w przypadku chorych z NMO/NMOSD jest zapobieganie rzutom. Jest to uznawane za efekt kliniczny istotny klinicznie i znaczący w populacji docelowej. Jak podkreślono w dokumencie EMA, kluczowymi punktami końcowymi w populacji chorych na NMOSD/NMO jest czas do wystąpienia rzutu lub częstość występowania rzutów w czasie oraz ocena stopnia niepełnosprawności. Zwrócono uwagę, że czas do wystąpienia rzutu choroby nie obejmuje wszystkich aspektów choroby, ale jest powszechnie akceptowanym i dopuszczalnym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia [EMA 2021].

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona na podstawie wyników dla zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

---

---

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

---

---

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.4 [Higgins 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

---

---

## **7.1. Kierunki analiz – PICOS**

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Enspryng®, programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 7.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat leczeni z powodu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego B.138.FM.</p> <p><b>Komentarz:</b> 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
<b>Interwencja</b>	<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 <math>\geq 12</math> lat z masą ciała <math>\geq 40</math> kg jest takie samo, jak u dorosłych.</p> <p><u>Dawki nasycające</u></p> <p>Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.).</p> <p><u>Dawki podtrzymujące</u></p> <p>Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.</p>	Inna niż wymieniona.
<b>Komparatory<sup>12,13</sup></b>	<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.<sup>14</sup></p>	Niezgodny z założonymi

<sup>12</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>13</sup> dane o dawkowaniu pochodzą z wytycznych klinicznych oraz zostały uzupełnione o dane przedstawione w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych

<sup>14</sup> 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
	<p>2) <u>MMF</u></p> <p>Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz®: zalecana dawka wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).<sup>15</sup></p> <p>3) <u>GKS p.o.</u></p> <p>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<sup>16</sup>.</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena rzutów choroby;</li> <li>• ocena nasilenia bólu w skali VAS;</li> <li>• ocena nasilenia zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F;</li> <li>• ocena jakości życia;</li> <li>• ocena obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita;</li> <li>• ocena stopnia niepełnosprawności;</li> <li>• ocena ostrości widzenia;</li> <li>• ocena wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp).</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania</p>

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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. Długotrwale stosowanie: 1x/dzień, dawkowanie indywidualne (zalecane ≤7,5 mg/dzień)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	poglądowe, dane postmarketingowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>17</sup> ).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. <b>Komentarz:</b> 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.	
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
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.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
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.

<sup>17</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

---

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

---



Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków<sup>18</sup> (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla satralizumabu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

- badanie *SAkuraSky* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu w porównaniu z 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* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu w porównaniu z placebo stosowanych w monoterapii u chorych wyłącznie dorosłych.

---

<sup>18</sup> 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

---

W przypadku obydwu tych badań zidentyfikowano także wyniki z ich kontynuacji, przedstawiające dane długookresowe.

Wymienione badania najprawdopodobniej będą stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

---

## 8. Załączniki

### 8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

**Tabela 8.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań***

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7 i 5

---

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Porównanie epidemiologii i cech klinicznych między NMOSD AQP4-IgG+ oraz SM.....	29
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia NMO/ NMOSD .....	34
Tabela 3. Sposób finansowania w Polsce przedstawionych w wytycznych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu .....	42
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Enspryng®.....	50
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla satralizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje .....	58
Tabela 6. Charakterystyka komparatorów .....	69
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	77
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	83

---

---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja NMOSD zgodnie z kryteriami IPND 2015.....	15
Rysunek 2. Kryteria rozpoznania NMOSD wg Wingerchuka.....	19
Rysunek 3. Manifestacje NMOSD .....	22

---

## 11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Beekman 2019	Beekman J., Keisler A., Pedraza O., i in., <i>Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life</i> , <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 2019 Jun 20;6(4): e580
BIA Enspryng®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Borisow 2018	Borisow N., Mori M., Kuwabara S., i in., <i>Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis</i> , <i>Frontiers in Neurology</i> 2018; 9:888
ChPL Azathioprine Vis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Endoxan50.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Endoxan50.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Enspryng®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220630156302/anx_156302_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220630156302/anx_156302_pl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Kiovig®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kiovig®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160415/anx_160415_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160415/anx_160415_pl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816159979/anx_159979_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816159979/anx_159979_pl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Meprelon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Meprelon® <a href="http://chpl.com.pl/data_files/2010-12-10_meprelon_16_smcp.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2010-12-10_meprelon_16_smcp.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Metex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL RoActemra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230123158263/anx_158263_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230123158263/anx_158263_pl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Soliris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240712163411/anx_163411_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240712163411/anx_163411_pl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162165/anx_162165_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162165/anx_162165_pl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Uplizna®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Uplizna®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240321162173/anx_162173_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240321162173/anx_162173_pl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Mitoxantron Sandoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Sandoz®, <a href="https://prod.cms.sandoz.pl/sites/spare25_sandoz_com/files/Media%20Documents/65.pdf">https://prod.cms.sandoz.pl/sites/spare25_sandoz_com/files/Media%20Documents/65.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
ChPL Mycophenolate mofetil - Sandoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil - Sandoz®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Mycophenolate_mofetil_Sandoz_250_mg_kaps_tw_kaps_tw_250_mg_14130.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Mycophenolate_mofetil_Sandoz_250_mg_kaps_tw_kaps_tw_250_mg_14130.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Collongues 2019	Collongues N., Ayme-Dietrich E., Monassier L., i in., <i>Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options</i> , <i>Drugs</i> 2019; 79, 125–142

Referencja	Opis bibliograficzny
Damiza-Detmer 2019	Damiza-Detmer A., Milewska-Jędrzejczak M., Pawelczyk M., i in., <i>Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) – diagnosis, epidemiology, clinical course, treatment</i> , Aktualności Neurologiczne 2019; 19, 19-26
EMA 2021	European Medicines Agency, <i>Assessment report: Enspryng</i> , <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu 02.09.2024 r.)
Estrada 2018	Estrada K., Whelan C.W., Zhao F., i in., <i>A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica</i> , Nat Commun 2018; 9, 1929
FDA 2020	Food and Drug Administration, <i>Enspryng® (satralizumab)</i> , <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761149s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761149s000lbl.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Friedemann 2018	Friedemann P., Murphy O., Pardo S., Levy M., <i>Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses</i> , Expert Opinion on Investigational Drugs 2018; 27:3, 265-271
Glisson 2021	Glisson C.C., <i>Neuromyelitis optica spectrum disorders</i> , UpToDate: <a href="https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd-clinical-features-and-diagnosis">https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd-clinical-features-and-diagnosis</a> (data dostępu 02.09.2024 r.)
Gospodarczyk-Szot 2016	Gospodarczyk-Szot K., Nojszewska M., Podlecka-Piętowska A., Zakrzewska-Pniewska B., <i>Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Dewica (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO</i> , Pol. Przegl. Neurol 2016;12(4):196-205
Higgins 2023	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4</i> Cochrane, 2023 <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Hor 2020	Hor J.Y., Asgari N., Nakashima I., i in., <i>Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide</i> , Front. Neurol. 2020; 11:501
Jarius 2020	Jarius S., Paul F., Weinshenker B.G., i in., <i>Neuromyelitis optica</i> , Nat Rev Dis Primers 2020; 6, 85
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Kleiter 2022	Kleiter I., Traboulsee A., Palace J., i in. <i>Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar</i> . Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Dec 8;10(1):e200071
Koton-Czarnecka 2023	Koton-Czarnecka M., <i>Jak rozpoznawać i leczyć NMOSD (wraz z komentarzem prof. dr hab. n. med. Moniki Adamczyk-Sowy)</i> , 2023 <a href="https://www.mp.pl/neurologia/aktualnosci/327135,jak-rozpoznawac-i-leczyc-nmosd,1">https://www.mp.pl/neurologia/aktualnosci/327135,jak-rozpoznawac-i-leczyc-nmosd,1</a> (data dostępu 02.09.2024 r.)
Krzyżanowska 2023	Krzyżanowska M., Kozon K., Olszewski J., Patyra A. <i>Efficacy of satralizumab therapy in the treatment of NMOSD</i> . Prospects in Pharmaceutical Sciences, 2023: 21(3), 64-68
Lana-Peixoto 2018	Lana-Peixoto M.A., Talim N., <i>Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes</i> , Biomedicines 2019; 7(2):42
Mealy 2018	Mealy M.A., Kessler R., Rimler Z., i in., <i>Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry</i> , Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5 (4) e468
MZ FM 2024	Ministerstwo Zdrowia. Fundusz Medyczny. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/fundusz-medyczny">https://www.gov.pl/web/zdrowie/fundusz-medyczny</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
MZ TLI 2024	Ministerstwo Zdrowia. Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności (TLI). <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/technologie-lekowe-o-wysokim-poziomiu-innowacyjnosci-tli">https://www.gov.pl/web/zdrowie/technologie-lekowe-o-wysokim-poziomiu-innowacyjnosci-tli</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Narayan 2018	Narayan R., Simpson A., Fritsche K., i in., <i>MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder</i> , Multiple Sclerosis and Related Disorders 2018; 25, 66 - 72

Referencja	Opis bibliograficzny
NEMOS 2023	Jarius S., Aktas O., Ayzenberg I., i in. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. <i>Journal of Neurology</i> . 2023, 270:3341–3368
O’Connell 2020	O’Connell K., Hamilton-Shield A., Woodhall M., i in., <i>Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire</i> , UK. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2020; 0:1–3
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
Opara 2018	Opara J., Nogal P., <i>Z historii zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych</i> , <i>Pol. Przegl. Neurol</i> 2018;14(2):81-85
Palace 2023	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)
Pandit 2014	Pandit L., Asgari N., Apiwattanakul M., i in., <i>Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review</i> , <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2015;21(7):845-853
Papp 2021	Papp V., Trones K., Magyari M., i in., <i>Population-based head-to-head comparison of the clinical characteristics and epidemiology of AQP4 antibody-positive NMOSD between two European countries</i> , <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2021; 51, 102879
Program lekowy B.138.FM	Załącznik B.138.FM., LECZENIE PACJENTÓW ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD) (ICD-10: G36.0)
Protokoły z posiedzeń 2023 – 2024	Protokoły z posiedzeń Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, 2024, <a href="https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/zespol-koordynacyjny-ds-leczenia-pacjentow-ze-spektrum-zapalenia-nerwow-wzrokowych-i-rdzenia-kręgowego-protokoly-z-posiedzen,214.html">https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/zespol-koordynacyjny-ds-leczenia-pacjentow-ze-spektrum-zapalenia-nerwow-wzrokowych-i-rdzenia-kręgowego-protokoly-z-posiedzen,214.html</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
PTSR 2024	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, Fundusz Medyczny szansą dla chorych na NMOSD w Polsce? <a href="https://ptsr.org.pl/strona/165,fundusz-medyczny-szansa-dla-chorych-na-nmosd-w-polsce">https://ptsr.org.pl/strona/165,fundusz-medyczny-szansa-dla-chorych-na-nmosd-w-polsce</a> (dostęp: 02.09.2024 r.)
Rej dak 2022	Medexpress, Pacjenci z NMOSD pilnie potrzebują faktycznego dostępu do leczenia w ramach nowego programu lekowego, (wywiad z prof. dr hab. n. med. Konradem Rejdakiem) <a href="https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/pacjenci-z-nmosd-pilnie-potrzebuj-faktycznego-dostepu-do-leczenia-w-ramach-nowego-programu-lekowego-85943/">https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/pacjenci-z-nmosd-pilnie-potrzebuj-faktycznego-dostepu-do-leczenia-w-ramach-nowego-programu-lekowego-85943/</a> (dostęp: 02.09.2024 r.)
Rozporządzenie MZ 2023	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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
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 B.M., Bennett J.L., i in., <i>Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial</i> , <i>Lancet Neurol</i> . 2020;19(5):402-412
Selmaj 2019	Selmaj K., Selmaj I., <i>Novel emerging treatments for NMOSD</i> , <i>Neurol Neurochir Pol</i> . 2019;53(5):317-326
Shumway 2024	Shumway C.L., Patel B.C., Tripathy K., De Jesus O. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). <i>Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) - StatPearls - NCBI Bookshelf</i> (nih.gov). <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572108/#:-:text=The%20prevalence%20of%20N">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572108/#:-:text=The%20prevalence%20of%20N</a>



Referencja	Opis bibliograficzny
	MOSD%20is%20approximately%200.3%20to,reported%20occasionally%2C%20comprising%20less%20than%205%25%20of%20cases. (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Sprawozdanie NFZ za 2023 r.	Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r., <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
UCK WUM 2024	Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Pacjentów ze spektrum NMOSD, <a href="https://uckwum.pl/dla-pacjenta/leczenie-nmosd/">https://uckwum.pl/dla-pacjenta/leczenie-nmosd/</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Ustawa o Funduszu Medycznym	Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Warszawa, dnia 26 października 2020 r. Poz. 1875 <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001875/T/D20201875L.pdf">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001875/T/D20201875L.pdf</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wingerchuk 2015	Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., i in. <i>International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders</i> , <i>Neurology</i> 2015; 85(2):177-89
Xindi 2021	Xindi Li., Chengyi Z., Dongmei J., i in., <i>The occurrence of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4-antibody seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A systematic review and meta-analysis</i> , <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2021; 53, 103030
Yamamura 2022	Yamamura T., Weinshenker 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
Zarządzenie Nr 126/2023/DSOZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, ZARZĄDZENIE NR 126/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1973/Zarzadzenie-126_2023_DSOZ">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1973/Zarzadzenie-126_2023_DSOZ</a> (data dostępu: 02.09.2024 r.)
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
AOTMiT 2022_TLI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności
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 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation - Satralizumab</i> , <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0663%20Enspryng%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20April%202023%2C%202021_for%20posting.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0663%20Enspryng%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20April%202023%2C%202021_for%20posting.pdf</a> (data dostępu 02.09.2024 r.)
EFNS 2010	Sellner J., Boggild M., Clanet M., i in., <i>EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica</i> , <i>European Journal of Neurology</i> 2010; 17, 8, P1019-1032
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Satralizumab(neuromyelitis optica spectrum disorders, anti-aquaporin4IgG seropositive, ≥ 12 years) of 6 January 2022

Referencja	Opis bibliograficzny
HAS 2022	Haute Autorite de Sante, Transparency Committee Summary, 17 January 2022, satralizumab Enspryng 120 mg solution for injection in pre-filled syringe, First assessment
IDC 2023	Friedmann P., Marignier R., Palace J., i in. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD. Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 2023;10:e200124
IQWiG 2021	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Satralizumab(Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. 2021.
LATAM 2020	Carnero Contentti E., Rojas J.I., Cristiano E. i in., <i>Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice</i> , <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2020, O45:102428
NEMOS 2024	Kümpfel T., Gighlhuber 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
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence. Satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders (terminated appraisal). Technology appraisal guidance. 27 marzec 2024
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
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium. Satralizumab solution for injection in pre-filled syringe (Enspryng®). 9 luty 2024