



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Enspryng (satralizumab)
w ramach programu lekowego B.138.FM. Leczenie
pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych
i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.423.1.2024

Data ukończenia: 19.09.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQP4-IgG	przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4
ARR	roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>annualized relapse rate</i>)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza Wpływu na Budżet
AWMF	<i>der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
AZA	azatiopryna
BOCF	analiza metodą ekstrapolacji wyjściowej obserwacji (ang. <i>baseline observation carried forward</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEC	Komitet ds. Klinicznych Punktów Końcowych (ang. <i>Clinical Endpoints Committee</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
DB	okres podwójnie zaślepiiony (ang. <i>double-blind</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimensions</i>
FACIT-F	Kwestionariusz oceny funkcjonalnej terapii przewlekłych chorób – Zmęczenie (ang. <i>the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GCP	Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej (ang. <i>Good Clinical Practice</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IPND	Międzynarodowy Panel Diagnostyki NMO (ang. <i>International Panel for NMO Diagnosis</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IS	leki immunosupresyjne (ang. <i>immunosuppressants</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)

LETM	podłużnie rozległe zapalenie rdzenia (ang. <i>longitudinally extensive transverse myelitis</i>)
LP	leczenie podtrzymujące
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
MOG aabs	przeciwciała przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów (ang. <i>myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibodies</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NEMOS	<i>The Neuromyelitis Optica Study Group</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHSScotland	<i>National Health Service Scotland</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMO	zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (ang. <i>neuromyelitis optica</i>)
NMOSD	choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i>)
OLE	otwarte przedłużenie badania (ang. <i>open-label extension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OST	okres całkowitego leczenia satralizumabem (ang. <i>overall satralizumab treatment</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PDR	czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem (ang. <i>protocol defined relapse</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLEX	wymiana osocza (ang. <i>plasma exchange</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345).
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAT	satralizumab
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-36	krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i>)
SM	stwardnienie rozsiane (ang. <i>sclerosis multiplex</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych

SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
VAS	Wizualna Skala Analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WTP	maksymalna kwota, jaką system opieki zdrowotnej lub płatnik jest skłonny zapłacić za jednostkę poprawy zdrowia, zwykle mierzoną jako jakość życia skorygowaną o lata (QALY) (ang. <i>willingness to pay</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.1.3. Badania wtórne	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
10.	Kluczowe informacje i wnioski	61
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
12.	Źródła.....	68
13.	Załączniki.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.07.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2644.2024.3.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Enspr yng, satralizumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml, kod GTIN: 07613326032322
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

– PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28

02-672 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30 lipca 2024 r. znak PLR.4500.2644.2024.3.JWI (data wpływu do AOTMiT 30.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enspryng (satralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml, kod GTIN: 07613326032322 w ramach programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2024 r., znak WS.423.1.2024.ZZW.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 12.09.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 10.09.2024 r.
- Analiza kliniczna, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 10.09.2024 r.
- Analiza ekonomiczna, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 10.09.2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 10.09.2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia WS.423.1.2024.ZZW.AZ.2.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Enspryng, satralizumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml, kod GTIN: 07613326032322
Kod ATC	L04AC19
Substancja czynna	Satralizumab
Droga podania	Produkt Enspryng jest podawany poprzez wstrzyknięcie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Satralizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów.</p> <p>Stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy jest podwyższone w okresach aktywności choroby u pacjentów z NMO (zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych, ang. <i>neuromyelitis optica</i>) i NMOSD (choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i>).</p> <p>Funkcje IL-6 są związane z patogenezą NMO i NMOSD, np. z aktywacją limfocytów B, różnicowaniem limfocytów B do plazmoblastów i produkcją patologicznych autoanticypów np. przeciwko AQP4 – białku kanału wodnego, ulegającym ekspresji w OUN głównie na astrocytach, aktywacją i różnicowaniem limfocytów Th17, hamowaniem limfocytów T regulatorowych i zmianami przepuszczalności bariery krew-mózg.</p>
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.138.FM. <i>Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego</i> (NMOSD) (ICD-10: G36.0).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek powyżej 12 roku życia. 2. Rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych. 3. Potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4. 4. EDSS od 0 do 6,5 włącznie. 5. Brak przeciwwskazań do stosowania satralizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). 6. Brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6. 7. W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji.
Dawkowanie	<p>Dawki nasycające 120 mg podskórnie co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.)</p> <p>Dawki podtrzymujące 120 mg podskórnie co cztery tygodnie.</p>

Źródło: ChPL Enspryng, Obwieszczenie MZ¹.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24 czerwca 2021 r. (EMA, Europejska Agencja Leków)
---	--

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [data dostępu: 17.09.2024].

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Enspryng jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i> , NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG).
Status leku sierocego	Tak, od 27.06.2016 r. w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i> , NMOSD) (EU/3/16/1680).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Enspryng.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia satralizumabem była przedmiotem oceny Agencji w 2022 roku w ramach tworzenia wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji. Opracowanie analityczne oceny ww. technologii nr 8/2022 dostępne jest na stronie BIP Agencji. Dnia 25 lutego 2022 roku produkt leczniczy Enspryng uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 25/2022)² w sprawie uwzględnienia w wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie art. 40a ust. 5 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia uwzględnił m.in. produkt leczniczy Enspryng na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Enspryng (satralizumab) od dnia 1 listopada 2022 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.138.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata. Okres obowiązywania decyzji dla finansowania satralizumabu upływa 31 grudnia 2024 roku.

Należy zaznaczyć, że przedmiotowe wnioski złożone zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1. ustawy o refundacji dotyczą kontynuacji refundacji wnioskowanej technologii (1. wniosek kontynuacyjny) i są procedowane w związku z opublikowaniem przez Agencję zgodnie z art. 40a. ust. 7 ustawy o refundacji raportu z oceny efektywności terapii satralizumabem objętej refundacją jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego B. 138.FM.³

Poniżej w tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanej technologii.

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 17.09.2024].

³ <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%203%20Enspryng%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf> [dostęp: 17.09.2024].

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</p> <p>w pierwszej kolejności (kategoria A): (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enspr yng (satralizumab) we wskazaniu: choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a), monoterapia lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG). (...). <p>Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. 2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej – dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. 3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. 4. Istotność najważniejszego punktu końcowego. 5. Jakość dostępnych dowodów naukowych. <p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii. Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 25/2022 z dnia 21.02.2022 r. 5 chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r. 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.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1260.0 <i>Satralizumab</i> .
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.1.2.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Enspryng obejmuje leczenie pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) w wieku powyżej 12 lat, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.138.FM: „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0).” Celem aktualnie prowadzonego w Agencji procesu jest ocena wniosku o kontynuowanie refundacji w dotychczasowym wskazaniu (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) produktu leczniczego Enspryng.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej, poziomu odpłatności i możliwości wprowadzenia RSS. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi warunkami, wnioskowane jest włączenie leku Enspryng do istniejącej grupy limitowej oraz istniejącego programu lekowego.

3.2. Problem zdrowotny

Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych (zespół Devica) (ICD-10: G36.0)

Definicja⁴

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) to rzadkie, ciężkie, autoimmunologiczne zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno–demielinizacyjnym. Dowody sugerują, że 60%-90% pacjentów z NMOSD będzie seropozytywnych względem immunoglobuliny G anty-akwaporyny-4 (AQP4-IgG). Obecność przeciwciał anty-AQP4 stanowi swoistą podstawę do rozróżnienia tej jednostki chorobowej ze stwardnieniem rozsianym (ang. *sclerosis multiplex*, SM), z którym do niedawna NMOSD było utożsamiane. Przebieg NMOSD najczęściej cechuje się występowaniem

⁴ APD wnioskodawcy.

ciężkich rzutów choroby, które prowadzą do postępującej i nieodwracalnej niepełnosprawności. Powikłaniem choroby jest ciężki, uporczywy ból neuropatyczny, przy czym około połowa pacjentów odczuwa silny ból, który poważnie wpływa na ich jakość życia⁵. 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 (ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibodies*, MOG aabs).

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

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 poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego (ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM) (zmiany w co najmniej 3 segmentach kręgowych w rezonansie magnetycznym); zapalenie nerwów wzrokowych – nawracające lub obustronne jednocześnie;
- azjatycka, oczno-rdzeniowa postać stwardnienia rdzeniowego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3. APD wnioskodawcy.

Rokowanie⁶

Choroby ze spektrum NMOSD obarczone są niekorzystnym rokowaniem ze względu na fakt, że niepełnosprawność pacjenta zależna jest od rzutów choroby. U chorych, u których wykryto obecność przeciwciał anty-AQP4-IgG, NMOSD ma zwykle przebieg nawracający, przy czym ryzyko wystąpienia rzutu jest najwyższe w roku następującym po pierwszym wystąpieniu choroby lub w każdym kolejnym rzucie.

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.

U ok. 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. Wskaźnik śmiertelności pacjentów z NMOSD jest wysoki – w przypadku NMO i chorób ze spektrum NMO śmiertelność po 5 latach trwania choroby wynosi szacunkowo od 25 do 30%, natomiast samego NMO – 80%.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono dane uzyskane z bazy SMPT⁷, dotyczące stosowania ocenianej technologii w Polsce w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.11.2022 r. do dnia 28.06.2024 r.

⁵ Shi M., Chu F., Jin T. i in., *Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD*. CNS Neurosci Ther. 2022;28:981–991.

⁶ APD wnioskodawcy.

⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTlI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%203%20Ensprynq%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf> [dostęp: 17.09.2024].

Tabela 5. Liczba pacjentów w programie lekowym B.138.FM.

Liczba pacjentów zgłoszonych do programu	68
Liczba pacjentów, którzy otrzymali satralizumab	60

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

Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do momentu ukończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnych odpowiedzi.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://www.ptneuro.pl/>);
- The European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- The American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>);
- The National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- The Association of British Neurologists (<https://www.theabn.org/>);
- International Delphi Consensus 2023 (<https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/NXI.000000000200124>);
- Der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<https://www.awmf.org/>);
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://guidelines.ebmportal.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2024 r. Z uwagi na datę rejestracji produktu leczniczego Enspr yng (24.06.2021 r.) ograniczono wyszukiwanie do dokumentów opublikowanych po 2021 roku. W ramach wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>The Neuromyelitis Optica Study Group, NEMOS 2024 (Niemcy) Link</p>	<p><u>Rekomendacje dla seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+):</u></p> <p>1. Długoterminowa terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie pierwszego wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ ekulizumab, ○ rawulizumab, ○ inebilizumab, ○ rytuksymab, ○ satralizumab, • leczenie drugiego wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ immunoterapia: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, doustne glikokortykosteroidy (uważane za mniej skuteczne niż leki biologiczne), ○ tocilizumab; • dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia skojarzona z azatiopryną, mykofenolanem mofetylu lub doustnymi glikokortykosteroidami; ○ terapie eksperymentalne. <p>Immunoterapię przeciwciałami monoklonalnymi należy rozpocząć jako monoterapię, chyba że choroby współistniejące uzasadniają skojarzenie z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi.</p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi należy zmienić leczenie na przeciwciało monoklonalne.</p> <p>Z kolei w przypadku niepowodzenia leczenia przeciwciałem monoklonalnym należy zmienić leczenie na inne przeciwciało monoklonalne, najlepiej o innym mechanizmie działania.</p> <p>2. Terapia rzutu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy, • afereza (wymiana osocza i immunoadsorcja). <p>Terapia aferezą może być opcją leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewystarczającą odpowiedzią na glikokortykosteroidy podczas poprzednich rzutów; • wystarczającą odpowiedzią na terapię aferezą podczas poprzednich rzutów; • ciężkim zapaleniem rdzenia kręgowego. <p>U pacjentów z ciężkimi rzutami można stosować jednocześnie leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów i aferezę.</p> <p>3. Inne zalecane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dożylna immunoglobulina (IVIG) – korzystne szczególnie u dzieci i pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia lub jako terapia uzupełniająca.
<p>Polskie Towarzystwo Neurologiczne, PTN 2023 (Polska) Link</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia seropozytywnych pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+:</u></p> <p>1. Nieselektywne leki immunosupresyjne (ang. <i>immunosuppressants</i>, IS), takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna, • mykofenolan mofetylu (MMF), • długoterminowo glikokortykosteroidy,(GKS). <p>2. Przeciwciało monoklonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab (RTX) w cyklicznych wlewach dożylnie, także w terapii skojarzonej. <p>Leki stosowane u pacjentów, u których wysoką skuteczność wykazują wymienione niżej przeciwciała – można je stosować jako leki pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekulizumab (ECZ): podawany dożylnie w monoterapii; • inebilizumab (IBZ): podawany dożylnie w monoterapii; • satralizumab (STZ): podawany podskórnym; można stosować w monoterapii lub jako terapię skojarzoną z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak glikokortykosteroidy, azatiopryna czy mykofenolan mofetylu. <p>3. W przypadku rzutu NMOSD zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metyloprednizolon podawany dożylnie, • wymianę osocza (ang. <i>plasma exchange</i>, PLEX), • plazmaferezę – w przypadku braku odpowiedzi na metyloprednizolon. <p>Nie zawarto siły zaleceń.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF 2023 (Niemcy) Link	<u>Leczenie seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+):</u> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy (silny konsensus); • plazmafereza/immunoabsorpcja – przy dobrej odpowiedzi na aferezę w poprzednich nawrotach choroby; jako początkowa terapia zaostrzenia choroby (konsensus); • kolejno: ekulizumab, inebilizumab, rawulizumab, rytuksymab lub satralizumab – przeciwciała można stosować w terapii pierwszego rzutu (silny konsensus); • immunoglobuliny – w przypadku przeciwwskazań do terapii immunosupresyjnej (konsensus).
International Delphi Consensus, 2023 (Międzynarodowy) Link	Zalecenia dotyczące ekulizumabu, inebilizumabu i satralizumabu. <u>Leczenie seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+):</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. W momencie rozpoznania, po wystąpieniu rzutu lub po niepowodzeniu istniejących terapii: <ul style="list-style-type: none"> • ekulizumab (konsensus 77,8%), • inebilizumab (konsensus 100%), • satralizumab – u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż (konsensus 94,4%). 2. Pomimo zaleceń dotyczących monoterapii, ekulizumab lub satralizumab mogą być stosowane w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną, jeśli pacjent obecnie ją przyjmuje (konsensus 85,7%). <p>Siła zaleceń: Oświadczenia końcowe to te, które osiągnęły próg konsensusu (≥67%).</p>

Podsumowując, zarówno polskie (PTN 2023), jak i niemieckie (NEMOS 2024) wytyczne w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) z NMOSD wymieniają terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem azatiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów. Wytyczne zalecają również leczenie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych tj. rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz satralizumabu. Wytyczne NEMOS 2024 zwracają uwagę, iż skuteczność przeciwciał monoklonalnych w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) przewyższa klasyczne leki immunosupresyjne i czyni je lekami pierwszego wyboru.

W terapii rzutu choroby wytyczne zalecają m.in. stosowanie glikokortykosteroidów czy aferezy (tj. plazmaferezy). Ponadto, w wytycznych niemieckich (NEMOS 2024 oraz AWMF 2023) jako opcję dla dzieci oraz pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do innych metod leczenia wymienia się dożylną immunoglobulinę.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do momentu ukończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnych odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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.⁸ (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 43), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w refundacji aptecznej:
 - azatiopryna,
 - mykofenolan mofetylu,
 - glikokortykosteroidy, w tym m. in. metyloprednizolon,
 - cyklofosfamid,
 - metotreksat,
 - cyklofosfamid,
 - sulfasalazyna.

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [data dostępu: 17.09.2024].

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

- W ramach programów lekowych:
 - immunoglobuliny w ramach programu B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2);
 - satralizumab w ramach programu B.138.FM Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)(ICD-10: G36.0);
- w ramach chemioterapii: brak.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Leki immunosupresyjne: <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna, • mykofenolan mofetylu, • glikokortykosteroidy. 	<p><i>Schematy terapeutyczne w NMOSD obejmują leki stosowane w ramach:</i></p> <p><i>1) leczenia podtrzymującego zapobiegającego wystąpieniu rzutu oraz</i></p> <p><i>2) leczenia rzutu choroby.</i></p> <p><i>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 (...).Terapię immunosupresyjną należy więc uznać jako stosowaną w zapobieganiu rzutom oraz wskazać jako opcję refundowaną w analizowanym wskazaniu.</i></p> <p><i>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi standardem w leczeniu rzutów NMOSD u dorosłych chorych i u młodzieży jest metyloprednizolon, immunoglobuliny, 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.</i></p>	Uwagi pod tabelą.

Źródło: APD wnioskodawcy, rozdz. 5.

W analizie wnioskodawcy jako komparator wskazano terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem azatiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów. Pominięto natomiast inną refundowaną technologię opcjonalną, tj. immunoglobuliny dostępne w ramach programu lekowego B.67. W uzasadnieniu wskazano, iż są one stosowane jedynie w trakcie leczenia rzutu, w związku z czym nie stanowią komparatora dla satralizumabu. Dokładne uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdz. 5 APD wnioskodawcy.

Jak wynika z wytycznych praktyki klinicznej (NEMOS 2024) immunoglobuliny stanowią opcję terapeutyczną dla subpopulacji pacjentów – dzieci oraz pacjentów w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania innych terapii. Kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67. obejmują nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego lub występujące przeciwwskazania do jego zastosowania. W opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę powyższe, immunoglobuliny również powinny zostać uwzględnione, oprócz terapii immunosupresyjnej, jako jedna z technologii alternatywnych.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 r.ż. leczeni z powodu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego B.138.FM.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci poniżej 12 r.ż., chorzy na inne choroby autoimmunologiczne OUN.	–
Interwencja	Satralizumab w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Enspryng. Satralizumab jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z doustnymi kortykosteroidami, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu. Dawkowanie u młodzieży ≥ 12 r.ż. z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo, jak u dorosłych. <u>Dawki nasycające</u> 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.). <u>Dawki podtrzymujące</u> Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.	Inna niż wymieniona.	–
Komparatory^{a,b}	Immunosupresyjne leczenie podtrzymujące: azatiopryna, doustne kortykosteroidy, mykofenolan mofetylu. 1) <u>AZA</u> Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Azathioprine Vis: u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. 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. 2) <u>MMF</u> Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz: zalecana dawka wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g). 3) <u>GKS p.o.</u> Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Meprelon: dawka początkowa zależy od rodzaju i stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi na ogół od 4 do 12 mg metyloprednizolonu na dobę w leczeniu podtrzymującym. W leczeniu ostrych, ciężkich postaciach chorób dawki powinny być większe niż w leczeniu przewlekłym (od 4 mg do 48 mg na dobę). Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalona indywidualnie w zależności od rodzaju choroby i reakcji chorego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami.	Niezgodny z założonymi.	Nie uwzględniono immunoglobulin.
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • ocena rzutów choroby; • ocena nasilenia bólu w skali VAS; • ocena nasilenia zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F; • ocena jakości życia; • ocena obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita; • ocena stopnia niepełnosprawności; • ocena ostrości widzenia; • ocena wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp). 	Niezgodne z założeniami.	–
Typ badań	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.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	–
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: dopuszczono włączenie do analizy danych pochodzących z konferencji naukowych, przedstawionych w postaci posterów/prezentacji konferencyjnych, jednak tylko w przypadku, kiedy zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji niż przedstawione we włączonych publikacjach pełnotekstowych dla SAT oraz zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2022 r. Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	–

^akryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

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

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.5.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase przez Ovid oraz Medline przez Pubmed. Jako datę wyszukiwania podano 28.08.2024 r.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano je na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach z zastosowaniem haseł dotyczących Cochrane Library, Embase przez Ovid oraz Medline przez Pubmed. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.09.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne dotyczące satralizumabu:

- SAKuraSky – badanie RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (SAT+LP) względem placebo stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (PLC+LP);
- SAKuraStar – badanie RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu (SAT) względem placebo (PLC);
- SAKuraMoon – jednoramienne, długookresowe badanie, do którego włączano chorych, którzy ukończyli terapię satralizumabem podczas podwójnie zaślepionej fazy i/lub fazy OLE (otwarte przedłużenie badania, ang. *open-label extension*) badań SAKuraSky i SAKuraStar;
- badania obserwacyjne: Nakashima 2024 i Yamamura 2024.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 12 przeglądów systematycznych (Aungsumart 2023, Clardy 2024, Gao 2021, Kharel 2021, Kong 2021, Luo 2022, Velasco 2021, Wingerchuk 2022, Xu 2022, Xue 2020, Xue 2020a i Yin 2023). W niniejszej analizie weryfikacyjnej przytoczono główne wnioski najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych, opublikowanych w 2023 i 2024 roku. Wnioski pozostałych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 8.6 AKL wnioskodawcy.

Opis charakterystyki poszczególnych badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA.

4.1.3.1. **Charakterystyka badañ włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badañ eksperymentalnych dotyczacych satralizumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SAkuraSky</p> <p>(Yamamura 2019, EMA 2021, Yamamura 2022 Kleiter 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceutical</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione z grupą kontrolną, wieloośrodkowe, fazy III, po którym następował otwarty okres kontynuacji.</p> <p><u>Interwencja:</u> SAT s.c. w dawce 120 mg w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako terapia dodana do leczenia immunosupresyjnego (leczenie podtrzymujące, LP).</p> <p><u>Komparator:</u> PLC s.c. podawano w tygodniu 0., 2., i 4., a następnie co 4 tygodnie jako terapia dodana do leczenia immunosupresyjnego (leczenie podtrzymujące, LP).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> leczenie stałą dawką azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub doustnych glikokortykosteroidów.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana ekspozycji wynosiła (Yamamura 2022): <ul style="list-style-type: none"> 1) dla SAT: 2,1 roku (zakres: 0,0; 4,3) w okresie podwójnie ślepej próby i 4,4 roku (zakres: 0,1; 7,0) w okresie całkowitego leczenia satralizumabem (ang. <i>overall satralizumab treatment</i>, OST); 2) dla PLC w okresie podwójnie ślepej próby: 0,6 roku (zakres: 0,0; 3,5). <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja: 41; • komparator: 42. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-74 r.ż.; • rozpoznanie: <ol style="list-style-type: none"> 1) NMO (AQP4-IgG+ lub AQP4-IgG-) spełniającego wszystkie poniższe kryteria (wg kryteriów diagnostycznych Wingerchuk 2006 r.): <ul style="list-style-type: none"> ○ zapalenie nerwu wzrokowego; ○ ostre zapalenie rdzenia kręgowego; ○ co najmniej dwa z trzech kryteriów dodatkowych (zmiana w obrębie rdzenia kręgowego zidentyfikowana w rezonansie magnetycznym obejmująca 3 segmenty kręgów; MRI mózgu nie spełniające kryteriów diagnostycznych dla stwardnienia rozsianego; status seropozytywny NMO-IgG); 2) lub NMOSD, spełniającego jedno z poniższych kryteriów (wg kryteriów Wingerchuk 2007 dla NMOSD z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 podczas badañ przesiewowych): <ul style="list-style-type: none"> ○ idiopatyczne pojedyncze lub nawracające przypadki rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥3 zmiany w MRI rdzenia kręgowego); ○ zapalenie nerwu wzrokowego: pojedyncze, nawracające lub jednoczesne obustronne; • udokumentowane co najmniej 2 rzuty choroby, z których co najmniej jeden wystąpił w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • wynik w skali EDSS od 0 do 6,5 włącznie podczas badania przesiewowego; • stosowanie doustnych kortykosteroidów, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu w stałej dawce w monoterapii przez 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (w przypadku chorych w wieku od 12. do 17. lat dozwolone było stosowanie azatiopryny w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami lub mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami jako podstawowych sposobów zapobiegania rzutom). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem (ang. <i>Protocol Defined Relapse</i>, PDR) w okresie podwójnie ślepej próby. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów bez nawrotów; • roczny wskaźnik nawrotów; • zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS; • zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F; • zmiana wyniku kwestionariusza SF-36; • zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D; • zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina; • zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita; • zmiana wyniku EDSS; • konieczność stosowania terapii ratunkowej; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SAkuraStar</p> <p>(<i>Traboulee 2020, Yamamura 2022, Kleiter 2022</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceutical (Roche)</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe, fazy III, po którym następował otwarty okres kontynuacji.</p> <p><u>Interwencja:</u> SAT s.c. w dawce 120 mg; lek podawano w 0., 2. i 4. tygodniu oraz następnie co 4 tygodnie w okresie podwójnie ślepej próby, w monoterapii.</p> <p><u>Komparator:</u> PLC s.c., w monoterapii; PLC podawano w 0., 2. i 4. tygodniu oraz następnie co 4 tygodnie w okresie podwójnie ślepej próby.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 216 tygodni (<i>Traboulee 2020</i>); • mediana ekspozycji wynosząca (<i>Yamamura 2022</i>): <ul style="list-style-type: none"> o dla SAT: 1,8 roku (zakres: 0,0; 3,9) w okresie podwójnie ślepej próby i 4,0 roku (zakres: 0,1; 6,1) w okresie OST; o dla PLC w okresie podwójnie ślepej próby: 1,1 roku (zakres: 0,0; 4,1). <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja: 63; • komparator: 32. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 r.ż.; • AQP4-IgG seropoztywne lub seronegatywne zapalenie nerwu wzrokowego zdiagnozowane według kryteriów Wingerchuka z 2006 r. lub AQP4-IgG seropoztywne NMOSD z pojedynczymi lub nawracającymi epizodami podłużnie rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥ 3 zmiany w MRI odcinka kręgowego rdzenia kręgowego) lub zapalenie nerwu wzrokowego; • dowody kliniczne co najmniej jednego udokumentowanego ataku choroby w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz wynik 6,5 lub mniej w skali EDSS; • chorzy, u których wystąpił rzut zdefiniowany w protokole, zgodnie z orzeczeniem Komitetu ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC) lub którzy pozostali w badaniu, gdy okres podwójnie ślepej próby zakończył się bez rzutu zdefiniowanego w protokole, kwalifikowali się do rozpoczęcia udziału w otwartej kontynuacji; • chorzy, u których wystąpił rzut choroby, który został uznany przez CEC za niezdefiniowany w protokole, pozostawali w okresie podwójnie ślepej próby do czasu wystąpienia rzutu zdefiniowanego w protokole badania lub do końca założonego okresu. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem ang. <i>Protocol Defined Relapse, PDR</i>) w okresie podwójnie ślepej próby. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów bez nawrotów; • roczny wskaźnik nawrotów; • zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS; • zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F; • zmiana wyniku kwestionariusza SF-36; • zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D; • zmiana wyniku wg zmodyfikowanej skali Rankina; • zmiana oceny obciążenia opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita; • zmiana wyniku EDSS; • konieczność stosowania terapii ratunkowej; • profil bezpieczeństwa.
<p>SAkuraMoon</p> <p>(<i>Bennett 2024_poster, NCT04660539</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F.Hoffmann-La Roche i Chugai Pharmaceutical (Roche)</p>	<p>Badanie otwarte, jednoramienne, trwające, wieloośrodkowe, fazy III.</p> <p><u>Interwencja:</u> SAT s.c. w dawce 120 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> dozwolona immunoterapia supresyjna, tj.: AZA w maksymalnej dawce 3 mg/kg/dobę lub MMF 3000 mg/dobę lub GKS p.o. (odpowiednik prednizolonu) w maksymalnej dawce 15 mg/dobę.</p> <p><u>Okres obserwacji</u> (mediana [zakres] ekspozycji na SAT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bennett 2024_poster</i>: 5,9 (0,1; 8,9) lat. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bennett 2024_poster</i>: 111. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 r.ż.; • uczestnictwo w badaniu SAkuraSky lub SAkuraStar; • AQP4-IgG seropoztywne NMOSD rozpoznane podczas badań przesiewowych SAkuraSky lub SAkuraStar; • chorzy z AQP4-IgG seronegatywnym NMOSD podczas badań przesiewowych w badaniu SAkuraSky lub SAkuraStar mogą zostać włączeni do badania, jeśli badacz uzna, że dalsze leczenie SAT będzie korzystne; • w przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w okresie leczenia i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki SAT. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa – odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events, AE</i>) AE o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest, AESI</i>), poważne AE (ang. <i>serious adverse event, SAE</i>) i wybrane AE. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena rzutów choroby <ul style="list-style-type: none"> o ocena rocznego wskaźnika rzutów (ARR); o czas do pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem ocenianego przez badacza (iPDR); o czas do definiowanego zgodnie z protokołem wystąpienia ciężkiego rzutu choroby ocenianego przez badacza; • utrzymujące się pogorszenie EDSS.

Komentarz analityków Agencji

W analizie wnioskodawcy jako źródło charakterystyki badania SAKuraMoon przedstawiono m.in postery konferencyjne Bennett 2023 i Greenberg 2023. Podane przez wnioskodawcę dane bibliograficzne nie pozwoliły jednak na identyfikację, odnalezienie i weryfikację wyżej wymienionych publikacji.

BADANIA OBSERWACYJNE

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących satralizumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Nakashima 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne (dane z rejestru chorych), jednoramienne.</p> <p><u>Interwencja:</u> satralizumab.*</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ≥360 dni; mediana (IQR) czasu leczenia: 197,0 (57,0; 351,0) dni.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 131.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie leczenia SAT między sierpniem 2020 r. i marcem 2022 r.; rozpoznanie zgodnie z klasyfikacją ICD-10: G36.0 przez marcem 2022 r.; dostępne dane medyczne dla okresu obserwacji ≥90 dni przed rozpoczęciem leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Rzuty choroby; roczny wskaźnik rzutów (ARR).
<p>Yamamura 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, postmarketingowe, jednoramienne, trwające (badanie zaplanowane z datą końcową 28.02.2027 r.)</p> <p><u>Interwencja:</u> satralizumab s.c. podawany zgodnie z praktyką kliniczną w Japonii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy (dane zbierane od 26.08.2020 r. do 31.07.2021 r.) – cząstkowy okres obserwacji; mediana czasu leczenia (zakres): 171,0 (1; 540) dni.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 570.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie satralizumabu w momencie okresu rejestracyjnego. 	<ul style="list-style-type: none"> Rzuty choroby; stosowanie doustnych kortykosteroidów; profil bezpieczeństwa.

*w publikacji nie podano szczegółowych kryteriów włączania chorych do leczenia SAT, a także informacji na temat dawkowania i sposobu podania leku

Szczegółowy opis wskazanych w tabelach badań znajduje się w rozdziale 8.8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania włączone do AKL:

- badania randomizowane – oceniono w skali Jadad; ryzyko błędu systematycznego oceniono wg narzędzia RoB 2 Cochrane;
- badania jednoramienne – oceniono za pomocą skali NICE;
- przeglądy systematyczne – oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook; dodatkowo ich jakość oceniono na podstawie skali AMSTAR 2.

Ocena badań RCT wg wnioskodawcy:

- badanie SAKuraSky:
 - Jadad 5/5;
 - ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2 oceniono jako niskie;
- badanie SAKuraStar:
 - Jadad 5/5;
 - ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2 oceniono jako niskie.

Jednoramienne badanie SAKuraMoon wnioskodawca ocenił na 6/8 punktów w skali NICE. Obniżenie punktacji wynikało z braku stwierdzenia, iż chorzy byli włączani do badania kolejno oraz z braku przedstawienia wyników

w podziale na podgrupy chorych. Badania obserwacyjne Nakashima 2024 i Yamamura 2024 zostały przez wnioskodawcę ocenione na 7/8 punktów w skali NICE. Obniżenie punktacji wynikało z braku stwierdzenia, iż chorzy byli włączani do badania kolejno.

Przeglądy systematyczne Clardy 2024, Gao 2021 i Valesco 2021 ocenione zostały przez wnioskodawcę na 4/5 punktów, z kolei Aungsumart 2023, Kharel 2021, Kong 2021, Luo 2022, Wingerchuk 2022, Xu 2022, Xue 2020, Xue2020a i Yin 2023 na 5/5 punktów wg kryteriów Cook.

Przeglądy Aungsumart 2023, Kharel 2021 i Yin 2023 zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niskiej wiarygodności, natomiast Clardy 2024, Gao 2021, Kong 2021, Luo 2022, Valesco 2021, Wingerchuk 2022, Xu 2022, Xue 2020 oraz Xue2020a jako bardzo niskiej wiarygodności wg skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale AKL rozdz. 8.7 wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego, badania RCT wnioskodawca ocenił jako niosące niskie ryzyko we wszystkich z 5 domen. Jednak zdaniem analityków Agencji, w ramach ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego istnieją pewne zastrzeżenia ze względu na fakt, iż objawy charakteryzujące nawrót można przypisać również wystąpieniu innych czynników klinicznych. Wobec tego, ogólne ryzyko błędu w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar należy określić jako niosące pewne zastrzeżenia.

Zdaniem analityków Agencji ocena pozostałych badań włączonych do przeglądu została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- 1. Niski odsetek chorych poniżej 18 r.ż w badaniu SAKuraSky (wynoszący 8,4% łącznie w grupach SAT i PLC). Należy jednak zauważyć, że w dokumencie EMA 2021 podkreślono znaczące podobieństwo przebiegu choroby u dorosłych i dzieci. Wskazano również, że mechanizmy immunopatologiczne leżące u podstaw powstawania zmian chorobowych są porównywalne we wszystkich grupach wiekowych, szczególnie u chorych seropozytywnych wobec AQP4, dlatego też ekstrapolacja wniosków dotyczących oceny skuteczności uzyskanych w populacji dorosłych na populację młodzieży jest uzasadniona.*
- 2. Do fazy OLE badań SAKuraSky i SAKuraStar kwalifikowali się zarówno chorzy, którzy w podwójnie zaślepionej fazie badania otrzymywali SAT, jak i PLC. Podczas fazy OLE wszyscy chorzy otrzymywali SAT, natomiast wyniki nie zostały przedstawione odrębnie dla grupy chorych kontynuujących stosowanie SAT i otrzymujących je po uprzednim otrzymaniu PLC. Należy jednak zauważyć, że chorzy zmieniający leczenie z PLC otrzymywali satralizumab w schemacie zgodnym ze stosowanym u chorych, którzy od początku badań stosowali SAT. Dodatkowo, większość chorych uczestniczących w fazie OLE badań SAKuraSky i SAKuraStar kontynuowała stosowanie SAT.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W ramach ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego we włączonych do analizy badaniach SAKuraSky i SAKuraStar istnieją pewne zastrzeżenia ze względu na fakt, iż objawy charakteryzujące nawrót można przypisać również wystąpieniu innych czynników klinicznych.
2. W badaniach SAKuraSky i SAKuraStar komparator stanowiła terapia immunosupresyjna (azatiopryna, glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu) oraz placebo, natomiast według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (NEMOS 2024) zalecaną terapią pierwszego wyboru są leki biologiczne, w tym rytuksymab. Nie dokonano zatem w badaniach porównania z dostępną, najbardziej zalecaną opcją alternatywną.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- 1. Brak istotności statystycznej różnic między grupami w przypadku oceny kluczowych drugorzędowych punktów końcowych spowodowany prawdopodobnie niskimi wartościami początkowymi i niewystarczająco długim okresem obserwacji.*
- 2. Istnieje rozbieżność między definicją rzutów choroby przyjętą w protokole badania a rzutami rozpoznanymi przez lekarza, co może przekładać się na niepewność w zakresie wielkości faktycznego efektu terapeutycznego związanego ze stosowaniem satralizumabu. W dokumencie EMA 2021 przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem zarówno rzutów zdefiniowanych, jak i niezdefiniowanych protokołem badania, w której nadal wykazywano przewagę SAT, przy czym była*

to przewaga mniejsza niż w przypadku podstawowej analizy dotyczącej rzutów choroby zdefiniowanych zgodnie z protokołem badania. Należy podkreślić, iż Program lekowy precyzyjnie definiuje ciężkie rzuty choroby. Przeprowadzana na ich podstawie ocena skuteczności leczenia jest oparta na wynikach w skali EDSS, a więc definicja ta jest zbliżona do definicji rzutu choroby zgodnie z protokołem badania. Nie ma zatem ryzyka, iż przedstawione w niniejszej analizie dane nie znajdą odzwierciedlenia w praktyce klinicznej.

3. Definicja rzutu choroby w badaniach obserwacyjnych Nakashima 2024 i Yamamura 2024 różni się od definicji przyjętych w badaniach eksperymentalnych. Definicja rzutu w badaniu Nakashima 2024 opiera się o stosowaniu u chorych leczenia ratunkowego. W drugim badaniu obserwacyjnym rzut choroby był oceniany indywidualnie przez klinicystę (nie podano kryteriów stwierdzenia rzutu). Natomiast w badaniach eksperymentalnych, rzut choroby definiowano w oparciu o wyniki w skali EDSS. W związku z powyższym niemożliwe jest bezpośrednie odnoszenie częstości występowania rzutów w badaniach RCT do częstości występowania tych zdarzeń w badaniach obserwacyjnych.
4. Wyniki badania SAkuraMoon nie zostały dotychczas opublikowane w publikacji pełnotekstowej. Należy jednak podkreślić, że zostały one przedstawione w oparciu o postery konferencyjne, a dane w nich zawarte obejmują okres do niemal 9 lat obserwacji terapii SAT.
5. W publikacji Yamamura 2024 chorzy z wynikiem EDSS >6,5 stanowili 13,2% chorych. Obecne kryteria kwalifikacji do Programu lekowego B.138.FM obejmują wyłącznie chorych z wynikiem EDSS ≤6,5. Istotne jest jednak, że większość chorych stanowiły osoby spełniające to kryterium kwalifikacji do PL.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak badań porównujących wnioskowaną technologię lekową z jedną z refundowanych w ocenianym wskazaniu opcji alternatywnych, tj. immunoglobulinami, które według wytycznych klinicznych mogą stanowić komparator w części ocenianej populacji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

SKUTECZNOŚĆ W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej tj. wyniki dotyczące: wystąpienia rzutów choroby, punktów końcowych istotnych klinicznie (jakości życia – nasilenie bólu w skali VAS, nasilenie zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F) oraz konieczności stosowania terapii ratunkowej. Pozostałe punkty końcowe zostały opisane w rozdziałach 4.1-4.4 AKL wnioskodawcy.

Czas do wystąpienia rzutu choroby

Tabela 11. Czas do wystąpienia rzutu choroby (definiowanego zgodnie z protokołem), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Populacja	n/N (%)		n/N (%)		HR (95% CI) wartość p
			SAT+LP	PLC+LP	SAT	PLC	
SAkuraSky	SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)	Ogółem	8/41 (19,5)	18/42 (42,9)	–	–	0,38 (0,16; 0,88) p=0,0184
		Chorzy AQP4-IgG+	3/27 (11,1)	12/28 (42,9)	–	–	0,21 (0,06; 0,75) p=0,0086
SAkuraStar	SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)	Ogółem	–	–	19/63 (30,2)	16/32 (50,0)	0,45 (0,23; 0,89) p=0,0184
		Chorzy AQP4-IgG+	–	–	9/41 (22,0)	13/23 (56,5)	0,26 (0,11; 0,63) p=0,0014

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.1 i 4.2.1.

W populacji ogólnej badania SAkuraSky PDR odnotowano u ok. 20% chorych otrzymujących SAT+LP, w porównaniu z 43% chorych otrzymujących PLC+LP. Wśród chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 rzut wystąpił u ok. 11% w grupie chorych przyjmujących SAT+LP i u ok. 43% w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

W badaniu SAkuraStar również zaobserwowano różnice istotne statystycznie między grupą otrzymującą SAT a grupą PLC. Wśród chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 rzut wystąpił u 22% w grupie chorych przyjmujących SAT i u ok. 56% w grupie kontrolnej.

Odsetek chorych wolnych od rzutu**Tabela 12. Odsetek chorych wolnych od rzutu w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar**

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		SAT		PLC	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
SAKuraSky	48 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	92 (b/d)	27	60 (b/d)	28	-	-	-	-
	96 tyg.		92 (b/d)	27	53 (b/d)	28				
	144 tyg.		85 (71; 92)	27	53 (b/d)	28				
	192 tyg. (OLE)		71 (55; 83)	49	-	-				
SAKuraStar	48 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	-	-	-	-	83 (67; 91)	41	55 (33; 73)	23
	96 tyg.						77 (59; 87)	41	41 (21; 60)	23
	144 tyg.						77 (64; 86)	41	41 (b/d)	23
	192 tyg. (OLE)						73 (59; 83)	62	-	-

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.1, 4.2.1 i 4.3.

Tabela 13. Odsetek chorych wolnych od rzutu w badaniu SAKuraMoon

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	SAT+LP / SAT	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
SAKuraMoon	240 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	72 (62; 80)	106
	288 tyg.		72 (62; 80)	111

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.4.1.

W podgrupie chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 po 144 tygodniach obserwacji odsetek , u których nie odnotowano rzutu był wyższy, zarówno w grupie satralizumabu stosowanego w monoterapii, jak i w grupie satralizumabu stosowanego z leczeniem podtrzymującym w porównaniu do grupy kontrolnej. Według wyników z przedłużonego okresu obserwacji (OLE) badań SAKuraStar i SAKuraSky, wysoki odsetek pacjentów pozostał wolny od nawrotów choroby. Należy jednak zwrócić uwagę, iż odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w 192. tygodniu zmniejszył się w stosunku do wcześniejszych danych (z 144. tygodnia). Wyniki długoterminowego badania SAKuraMoon potwierdziły utrzymywanie się wysokiego odsetka chorych wolnych od rzutu choroby w dalszym okresie obserwacji.

Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu choroby**Tabela 14. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar**

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		SAT		PLC	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N	Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
SAKuraSky	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	100 (100; 100)	27	76 (b/d)	27	–	–	–	–
	192 tyg. (OLE)		91 (75; 97)	49	–	–	–	–	–	–
SAKuraStar	96 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	–	–	–	–	92 (81; 96)	41	71 (b/d)	23
	192 tyg. (OLE)		–	–	–	–	90 (78; 95)	62	–	–

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.1, 4.2.1 i 4.3.

Tabela 15. Odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu w badaniu SAKuraMoon

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	SAT+LP / SAT	
			Odsetek chorych (95% CI) [%]	N
SAKuraMoon	240 tyg.	Chorzy AQP4-IgG+	91 (84; 96)	106
	288 tyg.		91 (83; 95)	111

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.4.2.

W 96. tygodniu wysoki odsetek pacjentów, zarówno w grupie SAT+LP jak i SAT w monoterapii, pozostał wolny od ciężkiego rzutu choroby. Dodatkowo, odsetek ten utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji na wysokim poziomie – wyniki uzyskane w fazie OLE wskazują, iż w 192. tygodniu 91% pacjentów stosujących SAT+LP oraz 90% stosujących SAT w monoterapii pozostało wolnych od ciężkiego rzutu. Wyniki długoterminowego badania SAKuraMoon potwierdziły utrzymywanie się wysokiego odsetka chorych wolnych od ciężkiego rzutu choroby w dalszym okresie obserwacji.

Roczny wskaźnik rzutów (ang. *annualized relapse rate*, ARR)**Tabela 16. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar**

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		SAT		PLC		Różnica pomiędzy grupami (95% CI)
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N	
SAKuraSky	SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)	Ogółem	0,11 (0,05; 0,21)	41	0,32 (0,19; 0,51)	42	–	–	–	–	0,34 (0,15; 0,77)
	SAT+LP: 4,4 lata (0,1; 7,0) (OLE)	Chorzy AQP4-IgG+	0,12 (0,08; 0,18)	49	–	–	–	–	–	–	–
SAKuraStar	SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202)	Ogółem	–	–	–	–	0,17 (0,10; 0,26)	63	0,41 (0,24; 0,67)	32	0,41 (0,21; 0,79)

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Populacja	SAT+LP		PLC+LP		SAT		PLC		Różnica pomiędzy grupami (95% CI)
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N	
	PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)										
	SAT: 4,0 lata (0,1; 6,0) (OLE)	Chorzy AQP4- IgG+					0,08 (0,05; 0,13)	62	-	-	-

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.1, 4.2.1 i 4.3.

Tabela 17. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w badaniu SAKuraMoon

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Populacja	SAT+LP / SAT	
			Wskaźnik (95% CI)	N
SAkuraMoon	SAT: 5,0 (0,1; 7,9)	Chorzy AQP4- IgG+	0,09 (0,06; 0,12)	106
	SAT: 5,9 (0,1; 8,9)		0,08 (0,06; 0,10)	111

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.4.3.

Roczny wskaźnik rzutów w okresie podwójnie zaślepionym badań był niższy w grupach SAT+LP i SAT niż w grupach otrzymujących odpowiednio PLC+LP i PLC. Dla danego punktu końcowego nie zaprezentowano wartości p, jednak podane przedziały ufności wskazują na istotną statystycznie różnicę między grupami satralizumabu a grupami kontrolnymi w obu badaniach. Roczny wskaźnik rzutów w okresie podwójnie zaślepionym i w fazie OLE u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4, którzy stosowali SAT+LP wyniósł 0,12, natomiast u pacjentów stosujących SAT w monoterapii 0,08. Dodatkowo, analiza danych zgromadzonych dla fazy OLE wskazuje, że ARR był niższy u chorych stosujących SAT przez cały okres trwania badań SAKuraStar i SAKuraSky w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali SAT po wcześniejszym otrzymywaniu PLC. Wyniki długoterminowego badania SAKuraMoon potwierdziły utrzymywanie się niskiego rocznego wskaźnika rzutów w dalszym okresie obserwacji.

Jakość życia

Tabela 18. Jakość życia

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	Średnia (95% CI)		Średnia (95% CI)		MD (95% CI) wartość p
			SAT+LP N=41	PLC+LP N=42	SAT N=63*	PLC N=32	
Nasilenie bólu w skali VAS (analiza BOCF)							
SAkuraSky	24 tyg.	Ogółem	2,87 (-1,89; 7,63)	-3,51 (-8,20; 1,19)	-	-	6,38 (-0,28; 13,03) p=0,06
SAkuraStar	24 tyg.	Ogółem	-	-	-2,74 (-11,20; 5,73)	-5,95 (-15,55; 3,65)	3,21 (-5,09; 11,52) p=0,44
Wynik kwestionariusza FACIT-F (analiza BOCF)							

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	Średnia (95% CI)		Średnia (95% CI)		MD (95% CI) wartość p
			SAT+LP N=41	PLC+LP N=42	SAT N=63*	PLC N=32	
SAkuraSky	24 tyg.	Ogółem	0,15 (-1,77; 2,06)	2,23 (0,36; 4,11)	–	–	-3,10 (-8,38; 2,18) b/d
SAkuraStar	24 tyg.	Ogółem	–	–	5,71 (2,51; 8,91)	3,60 (-0,01; 7,22)	2·11 (-1,01; 5,22) b/d

MD – różnica średnich (ang. *mean difference*)

BOCF – analiza danych polegająca na zastąpieniu brakującej wartości danego parametru wartością początkową (ang. *baseline observation carried forward*, BOCF); wyniki VAS w 24. tygodniu zostały imputowane dla 10 chorych w ramieniu satralizumabu i 12 chorych w ramieniu placebo

* wynik nasilenia bólu w skali VAS oraz wynik kwestionariusza FACIT-F na początku badania nie był dostępny w przypadku jednego pacjenta

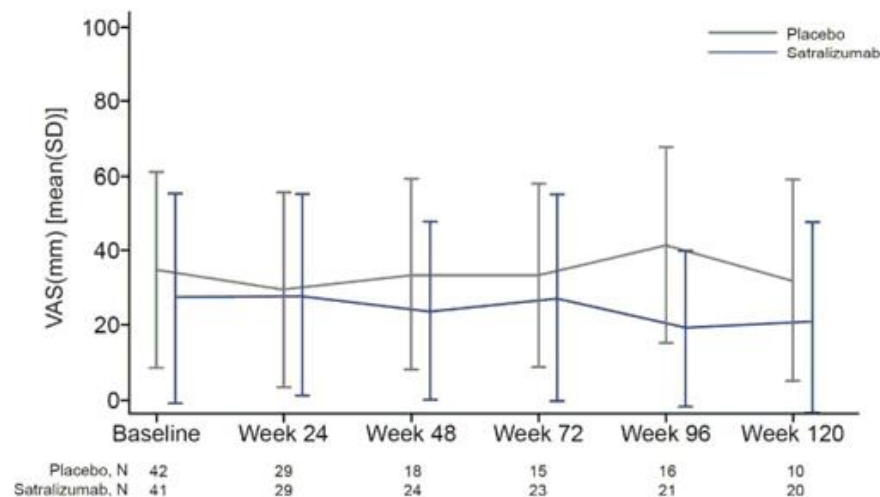
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.2, 4.1.3, 4.2.2 i 4.2.3.

W powyższej tabeli przedstawione wartości stanowią zmianę wyników względem wartości początkowych. Zakres skali VAS to 0-100, przy czym wyższy wynik oznacza maksymalny ból. W przypadku kwestionariusza FACIT-F zakres skali wynosi 0-52 (im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia).

W powyższym zestawieniu odstępiono od prezentacji wyników kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D ze względu na fakt, iż występujące różnice były niewielkie, a ponadto nie przeprowadzono analiz danych określających istotność statystyczną wyników ww. kwestionariuszy.

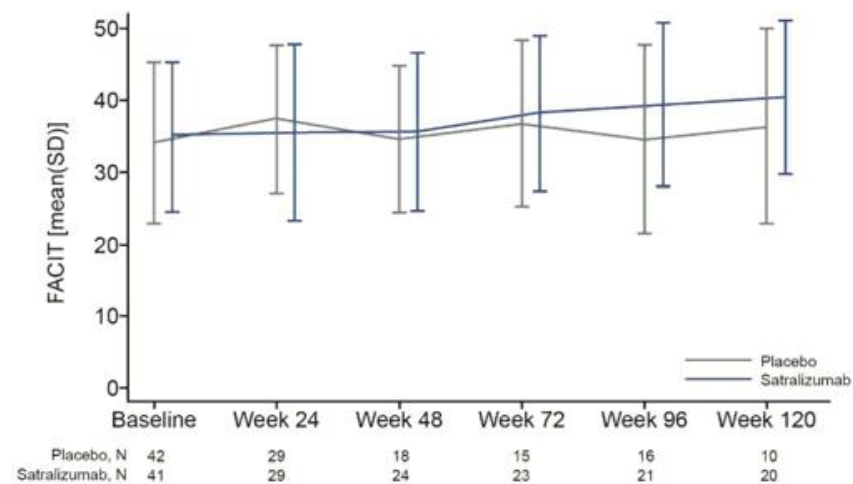
Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej stanowiła pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Średnie różnice zmiany wyników nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej do 24. tygodnia dla porównania grup nie były istotne statystycznie. Ze względu na założone w badaniach testowanie hierarchiczne nie oceniono istotności statystycznej pozostałych punktów końcowych, w tym różnic zmiany wyniku kwestionariusza FACIT-F.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na poniższym rysunku średnie nasilenie bólu w skali VAS w grupie leczonej SAT+LP było niższe niż w grupie otrzymującej PLC+LP do 120. tygodnia. Ponadto, w grupie leczonej SAT+LP obserwowano wzrost średniego wyniku wg kwestionariusza FACIT-F do 120. tygodnia, natomiast w grupie otrzymującej PLC+LP utrzymywał się on na podobnym poziomie.



Rysunek 1. Nasilenie bólu w skali VAS w okresie obserwacji do 120. tygodnia (SAT+LP)

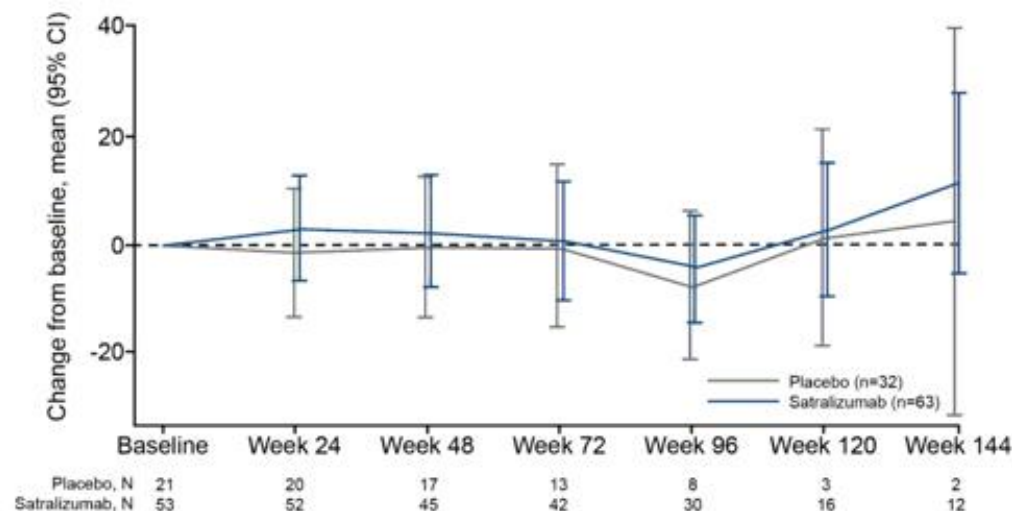
Źródło: Yamamura T. et al, *Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, N Engl J Med 2019;381:2114-24.



Rysunek 2. Średni wynik kwestionariusza FACIT-F w okresie obserwacji do 120. tygodnia (SAT+LP)

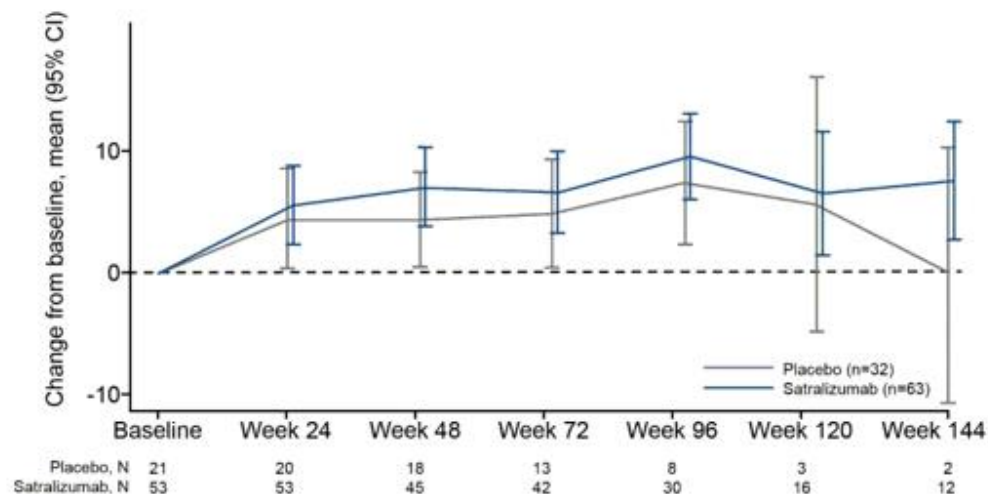
Źródło: Yamamura T. et al, *Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, N Engl J Med 2019;381:2114-24.

Zgodnie z danymi dotyczącymi stosowania SAT w monoterapii przedstawionymi na poniższym rysunku, do 72. tygodnia terapii obserwowano nieznaczną zmianę średniej oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej, która utrzymywała się na stałym poziomie w grupie SAT i PLC. Po redukcji zaobserwowanej w tygodniu 96., odnotowano wzrost średniej oceny do 144. tygodnia zarówno w grupie SAT jak i PLC. Ponadto, do 120. tygodnia zarówno w grupie SAT, jak i PLC wartość średniej zmiany oceny funkcjonalnej wg kwestionariusza FACIT-F utrzymywała się na zbliżonym poziomie. W tygodniu 144. w grupie SAT zaobserwowano wzrost, a w grupie PLC redukcję średniej oceny funkcjonalnej względem wartości początkowej. Zaistniałą sytuację można tłumaczyć coraz niższą liczebnością grup.



Rysunek 3. Zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS do 144 tygodnia (SAT w monoterapii)

Źródło: Traboulsee A. et al, *Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*, *Lancet Neurol* 2020; 19: 402–12.



Rysunek 4. Zmiana oceny zmęczenia wg kwestionariusza FACIT do 144. tygodnia

Źródło: Traboulsee A. et al, *Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*, *Lancet Neurol* 2020; 19: 402–12.

Konieczność stosowania terapii ratunkowej

Tabela 19. Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność stosowania terapii ratunkowej

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Populacja	n/N (%)		n/N (%)		OR (95% CI)
			SAT+LP	PLC+LP	SAT	PLC	
SAkuraSky	SAT+LP: 107,4 tyg. (zakres: 2; 224) PLC+LP: 32,5 tyg. (zakres: 0; 180)	Chorzy AQP4-IgG+	11/27 (40,7)	18/28 (64,3)	–	–	0,39 (0,13; 1,15)
SAkuraSky (OLE)	SAT+LP: 4,4 lata (zakres: 0,1; 7,0)	Chorzy AQP4-IgG+	20/49 (40,8)	–	–	–	–
SAkuraStar	SAT: 92,3 tyg. (zakres: 0; 202) PLC: 54,6 tyg. (zakres: 2; 216)	Chorzy AQP4-IgG+	–	–	13/41 (31,7)	14/23 (60,9)	0,26 (0,09; 0,79)
SAkuraStar (OLE)	SAT: 4,0 lata (zakres: 0,1; 6,0)	Chorzy AQP4-IgG+	–	–	19/62 (30,6)	–	–

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.8 i 4.2.9.

Odsetek chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowych był niższy w grupach stosujących satralizumab, w porównaniu do grupy placebo. Odsetek ten utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji (faza OLE) na stałym poziomie.

SKUTECZNOŚĆ W BADANIACH OBSERWACYJNYCH

Tabela 20. Ocena skuteczności SAT w badaniach obserwacyjnych

Badanie	Wnioski
Nakashima 2024	Rzut choroby definiowano jako spełnienie 1 z 3 kryteriów: podanie choremu metyloprednizolonu w dawce ≥ 500 mg lub w postaci ekwiwalentu steroidów i.v. przez ≥ 3 kolejne dni lub przeprowadzenie plazmaferezy u chorego lub podanie immunoglobulin w celu leczenia zapalenia nerwu wzrokowego przez ≥ 5 kolejnych dni. Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby wyniósł 95,4% (mediana okresu obserwacji 197 dni). Roczny wskaźnik rzutów (ARR) u chorych, dla których dostępny był 360-dniowy okres obserwacji wyniósł 0,17% (95% CI: 0,02; 0,31). Odsetek pacjentów, u których możliwe było przerwanie stosowania glikokortykosteroidów po 360 dniach terapii satralizumabem zwiększył się z 9,5% do 28,6%.
Yamamura 2024	Rzut choroby definiowano na podstawie opinii badacza. Częstość występowania rzutu choroby w badaniu wyniosła 5%. Skumulowany wskaźnik wolny od rzutu choroby (95 CI%) wyniósł w badaniu 94,6% (92,5; 96,2) dla 6-miesięcznego okresu obserwacji (N=464). Liczba chorych niestosujących doustnych kortykosteroidów zwiększyła się z 13,9% na początku badania do 16,5% na koniec okresu obserwacji. Wraz z czasem trwania leczenia satralizumabem mniejszy odsetek chorych stosował wyższe dawki kortykosteroidów (≥ 15 mg/dobę).

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.5 i 4.6.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

BEZPIECZEŃSTWO W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH

W badaniu SAKuraSky odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (SAT+LP: 90% vs PLC+LP: 95%) oraz jedno SAE (SAT+LP: 17% vs PLC+LP: 21%) był porównywalny wśród pacjentów stosujących satralizumab w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym oraz placebo z leczeniem podtrzymującym. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia był nieco większy w grupie satralizumabu (SAT+LP: 68% vs PLC+LP: 62%), natomiast odsetek poważnych zakażeń był podobny w obu grupach badania.

W badaniu SAKuraStar zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie satralizumabu stosowanego w monoterapii niż placebo (SAT: 92% vs PLC: 75%), natomiast odsetek SAE był porównywalny w obu grupach (SAT: 19% vs PLC: 16%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia był wyższy w grupie satralizumabu (SAT: 54% vs PLC: 44%), natomiast odsetek poważnych zakażeń był podobny w obu grupach badania.

Profil bezpieczeństwa oraz odsetek zdarzeń niepożądanych satralizumabu był porównywalny między okresami podwójnego zaślepienia i otwartego przedłużenia badań. Ogólny odsetek zakażeń i poważnych zakażeń nie wzrastał wraz z upływem czasu. Ponadto, w żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

W analizie wnioskodawcy (AKL rozdz. 4.8) przedstawiono również długoterminowe wyniki badania SAKuraMoon na podstawie posterów konferencyjnych Bennett 2023 i Greenberg 2023. Podane przez wnioskodawcę dane bibliograficzne nie pozwoliły jednak na identyfikację, odnalezienie i weryfikację wyżej wymienionych publikacji.

Według najnowszych dostępnych danych pochodzących z badania SAKuraMoon, pochodzących z posteru konferencyjnego Bennett 2024, profil bezpieczeństwa satralizumabu obserwowany w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar utrzymywał się przy długotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania ekspozycji: 5,9 [zakres: 0,1-8,9] roku)⁹.

W tabelach poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem satralizumabem i placebo w skojarzeniu z terapią podtrzymującą oraz satralizumabem i placebo w monoterapii. Szczegóły dotyczące zdarzeń niepożądanych w wymienionych terapiach zostały opisane w rozdziałach 4.5-4.8 AKL wnioskodawcy.

⁹ Bennett J.L., et al. Poster presentation at The 76th Annual Meeting of the AAN 2024, Denver, Colorado, USA; April 13–18, 2024, P002.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane w populacji objętej analizą bezpieczeństwa podczas okresu podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*, DB) i otwartego przedłużenia badania (ang. *open-label extension*, OLE) SAKuraSky

Zdarzenia niepożądane	SAKuraSky DB				SAKuraSky OLE	
	SAT+LP N=41 OBS [pacjentolata]=78,5		PLC+LP N=42 OBS [pacjentolata]=59,5		SAT+LP N=75 OBS [pacjentolata]=316,7	
	Pacjenci (%)	AE/100 pacjentolat (95% CI)	Pacjenci (%)	AE/100 pacjentolat (95% CI)	Pacjenci (%)	AE/100 pacjentolat (95% CI)
AE ogółem	37 (90,2)	485,2 (437,7; 536,5)	40 (95,2)	514,3 (458,2; 575,2)	71 (94,7)	365,6 (344,9; 387,3)
SAE ogółem	7 (17,1)	11,5 (5,2; 21,8)	9 (21,4)	20,2 (10,4; 35,2)	21 (28,0)	10,4 (7,2; 14,6)
Trwałe przerwanie udziału w badaniu ze względu na AE	3 (7,3)	5,1 (1,4; 13,0)	4 (9,5)*	6,72 (1,8; 17,2)	7 (9,3)	2,5 (1,1; 5,0)
Zakażenia ogółem	28 (68,3)	132,5 (108,2; 160,5)	26 (61,9)	149,6 (120,1; 184,1)	60 (80,0)	125,0 (113,0; 138,0)
Poważne zakażenia	2 (4,8)	2,6 (0,3; 9,2)	3 (7,1)	5,0 (1,0; 14,7)	8 (10,7)	2,8 (1,3; 5,4)
Zgony	0	0	0	0	0	0

DB – okres podwójnie zaślepiony (ang. *double-blind*)OLE – otwarte przedłużenie badania (ang. *open-label extension*)

OBS – okres obserwacji

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

* w publikacji Yamamura 2019 oraz AKL wnioskodawcy podano liczbę 10 pacjentów; przyczyna rozbieżności nieznaną

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.5 i 4.7, Yamamura 2022.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane w populacji objętej analizą bezpieczeństwa podczas okresu podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*, DB) i otwartego przedłużenia badania (ang. *open-label extension*, OLE) SAKuraStar

Zdarzenia niepożądane	SAKuraStar DB				SAKuraStar OLE	
	SAT N=63 OBS [pacjentolata]=115,2		PLC N=32 OBS [pacjentolata]=40,6		SAT N=91 OBS [pacjentolata]=340,4	
	Pacjenci (%)	AE/100 pacjentolat (95% CI)	Pacjenci (%)	AE/100 pacjentolat (95% CI)	Pacjenci (%)	AE/100 pacjentolat (95% CI)
AE ogółem	58 (92,1)	473,9 (435,0; 515,4)	24 (75,0)	495,2 (429,1; 568,6)	90 (98,9)	351,7 (332,0; 372,2)
SAE ogółem	12 (19,0)	17,4 (10,6; 26,8)	5 (15,6)	14,8 (5,4; 32,2)	20 (22,0)	10,9 (7,7; 15,0)
Trwałe przerwanie udziału w badaniu ze względu na AE	1 (1,6)	0,9 (0,0; 4,8)	1 (3,1)	2,5 (0,1; 13,7)	2 (2,2)	0,6 (0,1; 2,1)
Zakażenia ogółem	34 (54,0)	99,8 (82,4; 119,8)	14 (43,8)	162,6 (125,8; 206,9)	60 (65,9)	82,3 (72,9; 92,5)
Poważne zakażenia	6 (9,5)	5,2 (1,9; 11,3)	3 (9,4)	9,9 (2,7; 25,2)	8 (8,8)	3,2 (1,6; 5,8)
Zgony	0	0	0	0	0	0

DB – okres podwójnie zaślepiony (ang. *double-blind*)

OLE – otwarte przedłużenie badania (ang. *open-label extension*)

OBS – okres obserwacji

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.6 i 4.7, Yamamura 2022.

BEZPIECZEŃSTWO W BADANIACH OBSERWACYJNYCH

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa SAT w badaniach obserwacyjnych

Badanie	Wnioski
Yamamura 2024	W badaniu zaraportowano zgon 1 chorego, wynikający ze wstrząsu septycznego. Za prawdopodobną przyczynę wystąpienia wstrząsu septycznego autorzy rozważali inwazyjną chorobę pneumokokową (wraz z koniecznością podania doustnych kortykosteroidów oraz takrolimusu), jednak nie wykluczono związku przyczynowego z satralizumabem. Ciężkie działania niepożądane raportowano u 5,1% chorych, z czego ciężkie działania z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych stwierdzono u 3,2% chorych. Ogółem, działania niepożądane ogółem zaraportowano u 20,7% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji. Najczęściej występowały działania z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (5,4%) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (4,9%).

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.11.

4.2.1.3. **Badania wtórne****Tabela 24. Wyniki i wnioski płynące z badań wtórnych**

Populacja	Wnioski
Aungsumart 2023	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 7 badań RCT (w tym SAKuraStar i SAKuraSky).</p> <p>Celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych zarejestrowanych przez FDA we wskazaniu NMOSD (tj. satralizumabu, ekulizumabu i inebilizumabu) i używanych poza wskazaniem rejestracyjnym, tj. rytuksymabu i tocilizumabu) w porównaniu ze standardowymi metodami leczenia NMOSD.</p> <p>Przeciwciała monoklonalne wykazywały znacznie niższe ryzyko rzutu choroby niż standardowe leczenie z HR (95% CI) wynoszącym odpowiednio 0,13 (0,07; 0,24) i 0,16 (0,07; 0,37).</p> <p>Ponadto, stosowanie przeciwciał monoklonalnych zatwierdzonych przez FDA wiązało się z o 20% niższym ryzykiem rzutu niż w przypadku stosowania niezarejestrowanych przeciwciał monoklonalnych. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie.</p> <p>Współczynniki ARR były również niższe w przypadku przeciwciał monoklonalnych zatwierdzonych przez FDA i przeciwciał monoklonalnych niezarejestrowanych w porównaniu do leczenia standardowego, ze średnią różnicą (95% CI) między grupami wynoszącą odpowiednio 0,27 (-0,37; -0,16) i 0,31 (-0,46; -0,16).</p> <p>Różnica między zarejestrowanymi i niezarejestrowanymi przeciwciałami nie była istotna statystycznie.</p> <p>Nie zidentyfikowano istotnie statystycznych różnic między przeciwciałami monoklonalnymi a standardowym leczeniem w analizie wyniku w skali EDSS i poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>
Yin 2023	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 25 badań RCT (w tym SAKuraSky i SAKuraStar).</p> <p>Przegląd z metaanalizą został zaprojektowany w celu zhierarchizowania leków w leczeniu NMOSD, niemniej jednak większość przedstawionych leków nie stanowi komparatora dla satralizumabu w Polsce. W związku z tym, przedstawiono jedynie informacje odnoszące się do SAT i przyjętych w analizie komparatorów.</p> <p>Na podstawie badań SAKuraSky i SAKuraStar SAT wykazuje porównywalne bezpieczeństwo względem PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz w ocenie nietolerancji żołądkowo-jelitowej. Ponadto, SAT wykazuje istotną statystycznie przewagę względem PLC w ocenie rzutów i rocznego wskaźnika rzutów choroby.</p>
Clardy 2024	<p>Do przeglądu włączono 5 badań klinicznych, w tym 2 badania RCT dla SAT (SAKuraStar i SAKuraSky).</p> <p>W oparciu o analizę prawdopodobieństw, stwierdzono, że chorzy otrzymujący rawulizumab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym byli mniej narażeni na wystąpienie rzutu choroby w porównaniu z chorymi otrzymującymi satralizumab lub inebilizumab. Nie stwierdzono różnic między rawalizumabem a ekulizumabem.</p>

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.6.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Raport z oceny efektywności TLI

Produkt leczniczy Enspryng został poddany ocenie Agencji w zakresie efektywności technologii oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego w raporcie Nr: WS.425.4.2024.3.

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

Analizie poddano dane dotyczące 60 pacjentów leczonych satralizumabem w ramach programu lekowego B.138.FM., włączonych w okresie od 1 listopada 2022 roku do 28 czerwca 2024 roku. Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.138.FM. i zgodnie z dostępnymi danymi SMPT: wskaźniki dotyczące wystąpienia rzutu choroby (czas do wystąpienia rzutu, częstość rzutów) oraz czasu do zgonu.

W SMPT zaraportowano wystąpienie rzutu choroby u jednego pacjenta (ok. 2% ze wszystkich pacjentów włączonych do programu, którzy przyjęli satralizumab), nie podano jednak stopnia ciężkości rzutu oraz dokładnej daty jego wystąpienia – rzut zaraportowano w pierwszym punkcie kontrolnym, co znaczy, że wystąpił on w czasie od 1 do 195 dnia (6,5 miesiąca) od pierwszego podania leku. Dodatkowo, do daty odcięcia danych (28.06.2024 r.) w analizowanej populacji nie odnotowano żadnego zgonu.

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

W raporcie odniesiono się do wyników efektywności alternatywnej opcji leczenia – immunoglobulin dostępnych w ramach programu lekowego B.67. Na podstawie zaraportowanych danych stwierdzono, iż progresję choroby zgłoszono w sumie u sześciu (7%) pacjentów ze wszystkich 87 włączonych do programu, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę immunoglobulin. Zgon odnotowano u 9 (10%) pacjentów. Dodatkowo, dwóch pacjentów zakończyło program lekowy ze względu na nadwrażliwość na lek. Ponadto, u jednego wystąpiła reakcja alergiczna, w wyniku której przerwano podawanie leku.

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

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Enspryng (ostatnia aktualizacja: 24.03.2024 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Enspryng, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu satralizumabem należą: hiperlipidemia, ból głowy, bóle stawów, reakcje związane ze wstrzyknięciem, zmniejszenie liczby białych krwinek.

Do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: hipofibrynogenemia, bezsenność, migrena, bradykardia, nadciśnienie tętnicze, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, świąd, sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęki obwodowe, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie masy ciała.

Ponadto w ChPL Enspryng wymienione są specjalne ostrzeżenia środki ostrożności związane ze stosowaniem

leku dotyczące:

- identyfikowalności,
- zakażeń,
- jednoczesnego podawania szczepień,
- zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych,
- zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych.

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Enspryng na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), WHO Uppsala Monitoring Centre oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) Jako datę ostatniego przeszukiwania wymienionych baz wskazano 01.09.2024 r. Informacje przedstawione w komunikatach nie stanowią dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa niż aktualnie zawarte w ChPL Enspryng.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

Analitycy Agencji 17.09.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania satralizumabu.

4.3. Komentarz Agencji

Skuteczność satralizumabu została wykazana w dwóch badaniach RCT kontrolowanych placebo, obejmujących pacjentów z NMOSD, z których część była seropozytywna wobec AQP4. Badanie SAKuraSky stanowiło porównanie satralizumabu z placebo, stosowanych wraz z leczeniem podtrzymującym, natomiast badanie SAKuraStar porównanie satralizumabu z placebo, stosowanych w monoterapii. Do analizy włączono również wyniki z jednoramiennego, długoterminowego badania SAKuraMoon, w którym uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli otwarty przedłużony okres (OLE) badań SAKuraSky i SAKuraStar oraz 2 badania obserwacyjne (Nakashima 2024 i Yamamura 2024), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Zastosowanie terapii satralizumabem wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego w protokole (PDR) w subpopulacji chorych z AQP4-IgG+ w porównaniu z grupą kontrolną – różnice te były znamienne statystycznie. W 192. tygodniu obserwacji 71% (SAKuraSky) i 73% (SAKuraStar) pacjentów leczonych satralizumabem było wolnych od PDR, natomiast 91% (SAKuraSky) i 90% (SAKuraStar) pozostało wolnych od ciężkiego PDR. Według długoterminowych danych skuteczności (SAKuraMoon) odpowiedź kliniczna na leczenie satralizumabem utrzymywała się na stałym poziomie – w 288. tygodniu 72% pacjentów pozostało wolnych od PDR, a 91% wolnych od ciężkiego PDR. We włączonych do analizy badaniach RCT, różnice między grupami w wynikach kluczowego drugorzędowego punktu końcowego tj. nasilenia bólu w skali VAS, nie były istotne statystycznie. Ze względu na założone w badaniach testowanie hierarchiczne, nie oceniono istotności statystycznej różnic wyników pozostałych punktów końcowych.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, iż odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby był niski i wyniósł ok. 5% przy medianie obserwacji wynoszącej 197 dni (Nakashima 2024). Odsetek pacjentów, u których możliwe było przerwanie stosowania glikokortykosteroidów zwiększył się, odpowiednio z 9,5% do 28,6% po 360 dniach terapii satralizumabem (Nakashima 2024) i z 13,9% do 16,5% po okresie 6-miesięcznym (Yamamura 2024).

Profil bezpieczeństwa satralizumabu wydaje się akceptowalny. Odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz infekcji był porównywalny w grupach satralizumabu i placebo (w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym). Zarówno w badaniu SAKuraSky, jak i SAKuraStar podczas podwójnie zaślepionej fazy badania oraz przez okres OLE nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupie chorych przyjmujących satralizumab oraz w grupie kontrolnej.

Na podstawie badania Yamamura 2024 możliwa była ocena praktycznego bezpieczeństwa satralizumabu po 6-miesięcznym okresie obserwacji. W badaniu ciężkie działania niepożądane raportowano u ok. 5 % chorych, z których większość dotyczyła zakażeń i zarażeń pasożytniczych. W badaniu zaraportowano zgon 1 chorego, wynikający ze wstrząsu septycznego. Za prawdopodobną przyczynę wskazano inwazyjną chorobę pneumokokową, jednak nie wykluczono związku przyczynowego z satralizumabem.

Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe wydają się potwierdzać skuteczność satralizumabu i jego akceptowalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do badanej opcji alternatywnej.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak porównania ocenianej technologii do jednej z dostępnych w Polsce technologii alternatywnych, tj. immunoglobulin refundowanych w programie lekowym B.67.

Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej zwracają uwagę, iż skuteczność przeciwciał monoklonalnych w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+), tj. rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz satralizumabu przewyższa klasyczne leki immunosupresyjne. Wszystkie z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych są wskazywane przez wytyczne na równi, jako leki pierwszego wyboru. Obecnie w Polsce rytuksymab oraz ekulizumab są refundowane w innych niż oceniane wskazaniach, natomiast inebilizumab nie jest refundowany w żadnym ze wskazań. Należy jednak zwrócić uwagę, iż Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniował zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych¹⁰. Technologie ekulizumab i inebilizumab nie podlegały ocenie Agencji w przedmiotowym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, iż rytuksymab mógłby stanowić opcję terapeutyczną pierwszego wyboru dla pacjentów w Polsce np. po objęciu go refundacją we wskazaniu pozarejestacyjnym, tj. w leczeniu chorych z NMOSD, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG).

¹⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/REK/RdtI_33_2019_Mabthera.pdf [dostęp: 17.09.2024].

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Horyzont

Dożywotni (50 letni)

Perspektywa

Przeprowadzono analizę z perspektywy:

- płatnika publicznego (NFZ),
- wspólnej - płatnika oraz świadczeniobiorcy.

Porównanie

Jako jedyne porównanie wybrano konserwatywnie satralizumab w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (SAT+LP) vs leczenie podtrzymujące (LP). Jako leczenie podtrzymujące przyjęto:

- azatioprynę (AZA),
- glikokortykosteroidy (GKS),
- mykofenolan mofetylu (MMF).

Struktura modelu

Do modelowania kosztów oraz efektów zdrowotnych wykorzystano jednorodny model Markowa otrzymany od wnioskodawcy. Założono dożywotni (50 letni) horyzont czasowy. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 653 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 653 cyklom, co przekłada się na 50-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni). Modelowanie wykonano z wykorzystaniem programu MS Excel 2016.

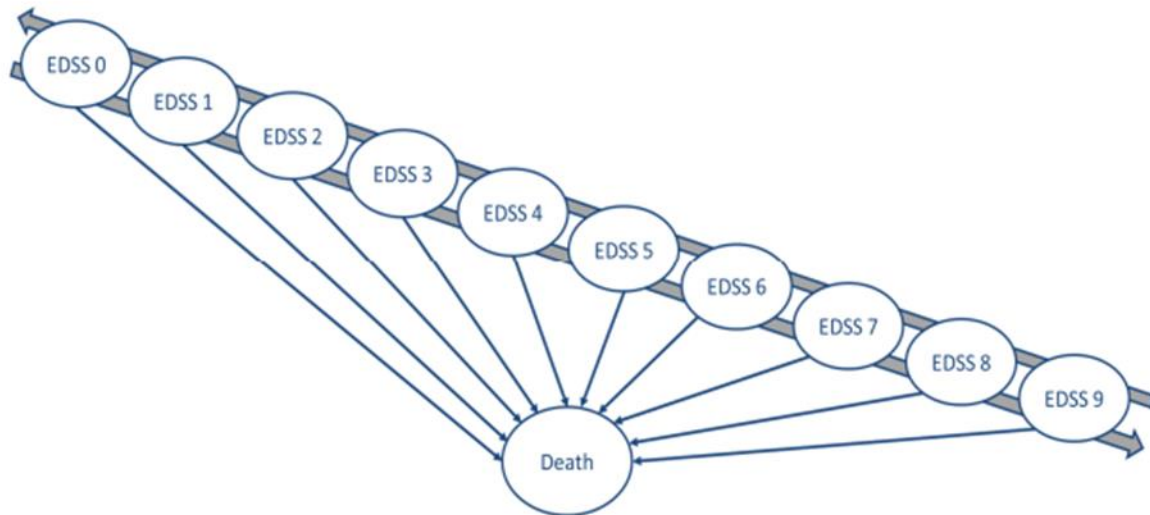
Stany zdrowia uwzględnione w modelu:

- 1-10. stany odpowiadające poziomom skali EDSS od 0 do 9.
11. stan pochłaniający „Zgon”.

Uwzględnione w modelu możliwe przejścia pomiędzy stanami:

- pozostanie w tym samym stanie określonym punkcją EDSS;
- przejście do wyższego stanu EDSS (odzwierciedlające nawrót choroby);
- przejście do niższego stanu EDSS (odzwierciedlające powrót do zdrowia po rzucie choroby);
- przejście do stanu ZGON.

Wyżej wymienione przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.



Rysunek 5. Struktura modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Szczegóły dotyczące parametrów klinicznych modeli opisano w rozdziale 7.1 oraz 7.2 AE wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna została oceniona przez Agencję w rozdz. 4.2 niniejszego opracowania.

Uwzględnione koszty

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych przedstawiono w rozdziale 8.1.2 oraz 8.1.3 AE wnioskodawcy.

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne (oszacowane z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta).

W modelowaniu uwzględniono:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia podtrzymującego;
- koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego;
- koszty leczenia rzutów choroby;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia w stanach.

Użyteczności stanów zdrowia

Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 7.5.1 AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Komentarz analityków Agencji

Ponadto, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale 7.1 [str. 27] założono, że stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, może być każdy ze stanów EDSS od 1-6 ze względu na ograniczenia badań SakuraSky (kryteria włączenia do badania), co jest zapisem niejasnym. Według kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego do udziału kwalifikowano pacjentów ze stanem EDSS w przedziale od 0,0 do 6,5.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej znajdują się wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, które przedstawiono w rozdziałach 10.1 i 10.2 AE wnioskodawcy. Zestawiono wyniki stosowania terapii skojarzonej satralizumabu i leczenia podtrzymującego (terapii immunosupresyjnej) (SAT+LP) z samym leczeniem podtrzymującym (LP).

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SAT+LP	LP	SAT+LP	LP
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]		-		-
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]		-		-
ICUR [zł/QALY]	2 727 233,07	-	2 727 098,14	-
Z RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]		-		-
ICUR [zł/QALY]		-		-

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 10.1. i 10.2.

... i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania SAT+LP vs LP (w perspektywie płatnika publicznego, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wyniósł ... zł/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji uznali, że dane zamieszczone w Tabeli 38 (AE s.76) zostały przedstawione w sposób niejasny, a z analizy nie wynika jednoznacznie jak skalkulowano koszty różniące oraz jaki jest rzeczywisty czas trwania leczenia.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w powyższej analizie założono, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Porównanie wartości analizy podstawowej z analizą wielokierunkową przedstawiono poniżej.

Tabela 28. Porównanie wyników analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 12.

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia mniejszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową.

Komentarz analityków Agencji

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Jako komparator przyjęto terapię immunosupresyjną (azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz glikokortykosteroidy), pominięto natomiast inną dostępną opcję w przedmiotowym wskazaniu, tj. immunoglobuliny refundowane w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (50 lat), co jest zasadne, ponieważ w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) w oparciu o dane kliniczne z badań RCT. Analiza wpływu na jakości życia w przedstawionych badaniach RCT nie wykazała natomiast istotnych statystycznie różnic między ocenianymi terapiami. Z kolei brak danych długoterminowych skutkowało koniecznością przyjmowania pewnych założeń, które związane są z niepewnościami.

Parametry kliniczne (tj. wiek, masa ciała, wzrost) chorych przyjęto na podstawie badań SAKuraSky oraz SAKuraStar, co uzasadniono faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla tej grupy chorych w Polsce.

Model wykonano w dożywnim (50 letnim) horyzoncie czasowym, co wydaje się zasadne, ponieważ zaburzenia NMOsD należą do chorób nieuleczalnych, a 50-letni horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzonci czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wnioskodawca wykonał kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawił w ramach analizy wrażliwości. Założono m.in. [redacted]

Jako główne ograniczenia modelu wnioskodawca wskazał (rozdział 14. AE wnioskodawcy):

- Krótki okres obserwacji w badaniach klinicznych.
- Modelowanie efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni).
- Wykorzystanie danych dotyczących prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami z zewnętrznych źródeł (baza NMOBase, Kister 2014) z wykorzystaniem metodyki przedstawionej w literaturze (Kunchok 2020).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

[redacted], gdzie średni wiek badanych wynosił 51 lat, a 22,5% osób było w wieku 60 lat lub więcej. W przyjętym przez wnioskodawcę modelu na podstawie danych z badań rejestracyjnych założono średni wiek pacjenta jako 42,7 lat. Istnieje zatem niepewność związana z wartościami jakości życia zaczerpniętymi z publikacji dla grupy znacząco starszych pacjentów.

Założono również, że stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, może być każdy ze stanów EDSS od 1-6 ze względu na ograniczenia badań SakuraSky (kryteria włączenia do badania), co jest zapisem niejasnym. Według kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego do udziału kwalifikowano pacjentów ze stanem EDSS w przedziale od 0,0 do 6,5.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu (wprowadzono wartości zerowe i skrajne – rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów), która nie wykazała błędów.

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych. Odnaleziono 1 analizę ekonomiczną w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowanej wnioskowanej interwencji – CADTH 2021¹², a jej wyniki przedstawiono w rozdziale 13.2 AE wnioskodawcy.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca dokonał oceny zgodności sposobu modelowania i zastosowanych danych wejściowych z danymi przedstawionymi w publikacji Basuroki 2017. Szczegóły przeprowadzonej walidacji przedstawiono w rozdziale 13.3 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W analizie ekonomicznej przyjęto założenia w oparciu o dane z badań klinicznych. Uzyskane wyniki wskazują na brak efektywności kosztowej terapii z wykorzystaniem satralizumabu. Należy również podkreślić, że w rzeczywistej praktyce klinicznej, w porównaniu do ściśle kontrolowanych warunków badań RCT, należy spodziewać się uzyskiwania gorszych wyników klinicznych, co będzie miało wpływ na obniżenie efektywności kosztowej.

Do najważniejszych ograniczeń niniejszej analizy należy fakt, iż w przedstawionych badaniach RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi terapiami w zakresie wpływu na jakość życia. Ponadto, brak danych długoterminowych skutkowało koniecznością przyjmowania pewnych założeń, które wpływały na niepewność oszacowanych wyników. Wykorzystywane, z badań klinicznych SakuraStar i SakuraSky oraz innych zewnętrznych źródeł, dane mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych efektów obserwowanych wśród polskich pacjentów z NMOSD.

Jako komparator w analizie ekonomicznej przyjęto jedynie terapię immunosupresyjną (azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz glikokortykosteroidy), z pominięciem innej dostępnej opcji w przedmiotowym wskazaniu, tj. immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2). Według analiz wnioskodawcy: „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.” (APD s.66). Założenie to nie zostało wystarczająco uzasadnione, biorąc pod uwagę zalecenia w wytycznych klinicznych NEMOS 2024 uwzględnionych przez wnioskodawcę, w których podkreślono, że u dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można stosować dożylnie immunoglobuliny, a także kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami w ramach Założenie to nie zostało wystarczająco uzasadnione, biorąc pod uwagę zalecenia w wytycznych klinicznych NEMOS 2024 uwzględnionych przez wnioskodawcę, w których podkreślono, że u dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można stosować dożylnie immunoglobuliny, a także kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami w ramach programu lekowego obejmujące nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego lub występujące przeciwwskazania do jego zastosowania.

¹² CADTH, *Drug Reimbursement Review Pharmacoeconomic Report for Satralizumab (Enspryng)*. Neuromyelitis optica spectrum disorder, CADTH Common Drug Review, 2021.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że istnieją również inne opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+, które są zalecane na równi z satralizumabem, m.in. rytuksymab – refundowany w Polsce w innych niż oceniane wskazaniach. Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniował natomiast zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W swoich rekomendacjach refundacyjnych HAS podkreśla również, że rytuksymab stanowi jedną ze standardowych terapii stosowanych w praktyce klinicznej we Francji, w ocenianym wskazaniu.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w analizie wnioskodawcy zaczerpnięto z rejestru NMOBase, a jako źródło odwołano się do bazy SM oraz posteru Kister 2014. W treści postera Kister 2014 analitycy Agencji nie odnaleźli informacji wskazanych przez wnioskodawcę w AE. Ponadto, do wygenerowania prawdopodobieństw przejść zastosowano metodykę na podstawie publikacji Kunchok 2020, która nie jest obecnie opublikowana. W związku z powyższym weryfikacja założeń przyjętych na podstawie tego opracowania nie była możliwa.

W analizie wnioskodawcy prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej zostało skorygowane za pomocą standaryzowanych współczynników śmiertelności (SMR, ang. *Standardized Mortality Ratio*), dla pacjentów z SM, na podstawie publikacji Pokorski 1997. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali SMR we wskazanym źródle literaturowym. Dodatkowo, stwierdzono, że dostępne są nowsze dane dotyczące współczynników śmiertelności wśród pacjentów z SM (Smyrke 2021¹³). Należy podkreślić, że założenie oparte na prawdopodobieństwie zgonów wśród osób z SM jest związane z pewnymi ograniczeniami.

W dokumentacji AE nie odnaleziono informacji na temat rzeczywistego czasu trwania leczenia założonego przez wnioskodawcę w scenariuszu analizy podstawowej. Zawarto jedynie informację, że w ramach analizy wrażliwości przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

¹³ Smyrke N. et al., Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis, *Acta Neurol Scand.*2022; 145:360–370. doi:10.1111/ane.13559

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Enspr yng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. Ponadto oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego,
- wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (styczeń 2025 r. – grudzień 2026 r.).

Kluczowe założenia

Rozważano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący dotyczył sytuacji, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu od roku 2025. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego w ramach istniejącej grupy limitowej. W każdym ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty zależne od oszacowanej w kolejnych latach populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Wyniki przedstawiono w wersji z uwzględnieniem oraz bez proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS). Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości i analizę scenariuszy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z zapaleniem nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego w wieku 12 lat i starsi, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG). Zapisem projektowanego programu lekowego, który w największym stopniu ma wpływ na liczebność populacji jest kryterium dotyczące oceny stanu chorego w skali EDSS (chorzy z wynikiem od 0 do 6,5 włącznie).

Udziały w rynku

Koszty

Kategorie kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych znajdują się w rozdziale 2.6 BIA wnioskodawcy. Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach

(wynikające z kosztów różniących leczenia) wyznaczono na podstawie kosztów: leków, przepisania i podania leków, leczenia podtrzymującego, leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego, leczenia rzutów choroby, leczenia w stanach, kwalifikacji chorych do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach AE wnioskodawcy w BIA wnioskodawcy zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono liczebność populacji uwzględnioną w BIA wnioskodawcy.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wartości zaokrąglone do liczb całkowitych)

Populacja	I rok	II rok
Wariant minimalny		
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■
Wariant prawdopodobny		
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■
Wariant maksymalny		
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.2.

Komentarz analityków agencji

W BIA wnioskodawcy przedstawiono, na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, że liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana jest równa liczbie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego i wynosi 120 (dane aktualne na marzec 2024 r.). Zgodnie z danymi z bazy SMPT¹⁴, dotyczącymi stosowania ocenianej technologii w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.11.2022 r. do dnia 28.06.2024 r. satralizumabem leczonych było łącznie 60 pacjentów (68 zgłoszonych). Oznacza to, że rzeczywista liczba leczonych pacjentów była o połowę mniejsza w porównaniu do przedstawionej przez wnioskodawcę, co może mieć znaczenie w dalszych etapach procedowania wniosku refundacyjnego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wpływu na budżet płatnika publicznego wg oszacowań wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym.

¹⁴<https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%203%20Enspr yng%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf> [dostęp: 17.09.2024].

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant prawdopodobny)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty leków				
Koszty pozostałe	1 306 648,83	1 378 038,30		
Koszty sumaryczne	1 780 806,88	1 559 401,62		
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty leków				
Koszty pozostałe	19 071,84	51 532,50		
Koszty sumaryczne	74 422 212,67	71 646 367,12		
Wydatki inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty leków				
Koszty pozostałe	-1 287 576,99	-1 326 505,80		
Koszty sumaryczne	72 641 405,79	70 086 965,51		

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty inkrementalne w wariantcie prawdopodobnym z perspektywy NFZ bez RSS wyniosą w pierwszym roku refundacji ok. 73 mln zł oraz ok. 70 mln zł w drugim roku refundacji, natomiast koszty inkrementalne z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wyniosą ok. [redacted] w pierwszym oraz drugim roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Za niewystarczający należy uznać opis założeń [redacted] z pominięciem możliwości zastosowania immunoglobulin w pierwszym wyborze, stanowiących dostępne, refundowane leczenie w programie lekowym dla pacjentów z ocenianym wskazaniem, co w szczególności dotyczy pacjentów pediatrycznych (12-18 lat), dla których wytyczne wskazują taką możliwość wyboru.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Założenia przedstawione w BIA wnioskodawcy są zgodne z założeniami analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy, jednak należy wskazać, że wnioskodawca wybierając komparator pominął aktualnie dostępne i refundowane leczenie – immunoglobuliny dostępne w programie lekowym, możliwe do zastosowania w ocenianej populacji pacjentów jako opcja alternatywna. W związku z powyższym należy uznać, że założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków nie są w pełni zgodne z rzeczywistą sytuacją.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W BIA wnioskodawcy przyjęto, na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana jest równa liczbie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego i wynosi 120 (dane aktualne na marzec 2024 r.). Zgodnie z danymi z bazy SMPT, dotyczącymi stosowania ocenianej technologii w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.11.2022 r. do dnia 28.06.2024 r. satralizumabem leczonych było łącznie 60 pacjentów (68 zgłoszonych). Oznacza to, że rzeczywista liczba leczonych pacjentów była o połowę mniejsza według danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2 niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy (rozdz. 6 BIA wnioskodawcy)

- Zużycie technologii medycznych oszacowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego. Koszty naliczono zgodnie z prawdopodobieństwami przejść między kolejnymi stanami na podstawie modelu ekonomicznego w związku z czym ograniczenia dotyczące modelowania oraz szacowania kosztów występujące w Analizie ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy. Niniejsza analiza wpływu na budżet wykorzystuje jedynie wyniki kosztowe uwzględniające przyjęty 2-letni horyzont czasowy, w związku z czym z modelu ekonomicznego uwzględniane są tylko pierwsze 2 lata leczenia.
- Liczebność populacji docelowej w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Oszacowania i założenia związane z obecną praktyką kliniczną charakteryzują się ograniczeniami ze względu na dość zróżnicowaną praktykę kliniczną w leczeniu NMOsD w Polsce, a także problemy z możliwością jednoznacznej oceny niektórych parametrów. Przyjęto także, że wszystkie opcje terapeutyczne stosowane w polskiej praktyce klinicznej w ramach terapii podtrzymującej, uwzględnione w niniejszej analizie będą miały tę samą skuteczność.
- W obliczeniach niniejszej analizy założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia, zgodną z cyklem modelu. Podejście to może stanowić pewne uproszczenie rzeczywistego tempa włączania chorych do leczenia jednak jest konieczne ponieważ rzeczywiste tempo włączania chorych do leczenia jest nieprzewidywalne z uwagi na losowość tego procesu oraz czynniki niezależne od wnioskodawcy

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy wykazały, że największy wpływ na wyniki ma parametr/scenariusz:

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń ani błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

W ogólnej ocenie przedstawiona analiza wpływu na budżet nie zawiera błędów w zakresie przeprowadzonych kalkulacji, natomiast wątpliwości związane z poprawnością analiz zostały wyszczególnione w uwagach dotyczących AKL i AE wnioskodawcy, co odnosi się również do BIA.

Główna niepewność może dotyczyć oszacowania liczebności populacji. W BIA wnioskodawcy przedstawiono, na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, że liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana jest równa liczbie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego i wynosi 120 (dane aktualne na marzec 2024 r.). Zgodnie z danymi z bazy SMPT, dotyczącymi stosowania ocenianej technologii w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.11.2022 r. do dnia 28.06.2024 r. satralizumabem leczonych było łącznie 60 pacjentów (68 zgłoszonych). Oznacza to, że rzeczywista liczba leczonych pacjentów według danych NFZ była o połowę mniejsza w porównaniu do przedstawionej przez wnioskodawcę.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Projekt opisu programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0) zawiera pewne proponowane zmiany w stosunku do obecnie obowiązującego opisu. Wszystkie proponowane zmiany przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Różnice w zapisach programów lekowych dotyczące satralizumabu wraz z komentarzami Agencji

Projekt programu B.138.FM.	Obowiązujący program B.138.FM.	Komentarz analityków Agencji
<p>Propozycja usunięcia z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu punktów 2.4 i 2.5 [patrz kolumna po prawej].</p>	<p>W kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu znajdują się między innymi punkty: 2.4 wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; 2.5 wcześniejsze leczenie anty-CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do programu.</p>	<p>Treść wymienionych punktów wynika z kryteriów wykluczenia ujętych w badaniach klinicznych SAKuraSky i SAKuraStar. Proponowane usunięcie tych punktów z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu spowoduje rozszerzenie populacji o chorych, u których można spodziewać się mniejszej skuteczności, ale także u których występuje większa niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Niepewność jednak jest bardzo duża i wiąże się z większym ryzykiem gorszej efektywności klinicznej. Nie identyfikowano badań dotyczących wymienionej populacji, więc nie będzie to decyzja oparta o EBM (ang. <i>evidence-based medicine</i>).</p>
<p>Propozycja zmiany w częstotliwości monitorowania pacjentów na ocenę stanu neurologicznego z określeniem EDSS wykonywaną co 12 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu.</p>	<p>W monitorowaniu leczenia ujęto m.in. ocenę stanu neurologicznego z określeniem EDSS wykonywaną co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu.</p>	<p>Zmniejszenie częstotliwości monitorowania może wpłynąć na ograniczenie jakości danych. Należy zauważyć, że w rekomendacji refundacyjnej CADTH 2021 podkreślono, iż ocenę w skali EDSS należy wykonywać co 6 miesięcy celem określenia, czy kontynuacja refundacji satralizumabu powinna mieć miejsce. Dodatkowo, należałoby rozważyć umieszczenie zapisu przypominającego o obowiązku zgłaszania działań niepożądanych do URPL.</p>
<p>Propozycja usunięcia oceny jakości życia wg skali SF-36 (pozostawienie wyłącznie jednej skali – EQ-5D).</p>	<p>Wśród wskaźników efektywności do oceny skuteczności leczenia ujęto m.in. ocenę jakości życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (ED-5Q lub SF-36).</p>	<p>Pozostawienie jednej skali (EQ-5D) jest zasadne..</p>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) we wskazaniu: leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.09.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *enspryng, satralizumab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2021, IQWiG 2021/G-BA 2022, HAS 2022), 1 rekomendację negatywną (SMC 2024) i jedno uzasadnienie braku zaleceń z NICE 2024.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 zwrócono uwagę na niepewności dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia długoterminowego, a także strategii stosowania w porównaniu do terapii standardowych stosowanych w praktyce klinicznej, w szczególności rytuksymabu. Według przeprowadzonej oceny, satralizumab zapewnia postęp terapeutyczny w leczeniu choroby u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, natomiast w populacji dorosłych jest porównywalny do ekulizumabu. Według rekomendacji niemieckiej, w obu badaniach klinicznych ocenianej technologii (SAkuraSky i SAkuraStar) pacjenci nie otrzymali terapii NMOSD, która odpowiadałaby obecnie uznawanym standardom opieki. W pozytywnej rekomendacji CADTH 2021 zalecono, aby satralizumab był refundowany w przypadku nieskuteczności innych dostępnych środków zapobiegawczych w leczeniu NMOSD lub gdy pacjent ich nie toleruje.

W negatywnej rekomendacji SMC 2024 podkreślono, że brak odpowiednich dokumentów, które powinien przedstawić wnioskodawca, uniemożliwia dalszą ocenę leku w ocenianym wskazaniu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla leku Enspryng (satralizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 Link	Zapobieganie nawrotom zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego.	NICE nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących satralizumabu (Enspryng) stosowanego w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego u dorosłych. Wynika to z faktu, że Roche Products nie przedstawiło odpowiednich dowodów. Przegląd decyzji zostanie dokonany jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek.
SMC 2024 Link	W monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego (NMOSD) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, którzy są seropozywni na przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 IgG (AQP4-IgG).	Rekomendacja negatywna Wnioskodawca nie złożył do SMC oświadczenia dotyczącego produktu leczniczego Enspryng w ocenianym wskazaniu. W związku z tym SMC nie zaleca jego stosowania w ramach publicznych środków NHSScotland (ang. <i>National Health Service Scotland</i>).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2022 Link</p>	<p>W monoterapii lub w połączeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia, którzy są AQP4-IgG seropozytywni (przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 IgG).</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komitet ds. Transparentności (fr. <i>La Commission de la Transparence</i>) ocenił, że satralizumab zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną w ścieżce leczenia młodzieży od 12. roku życia oraz dorosłych, dla których lek ten jest zatwierdzony, pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku solidnych danych dotyczących rocznej częstości nawrotów: ocena tego wskaźnika jako punktu końcowego badania eksploracyjnego; • braku udowodnionej korzyści w zakresie niepełnosprawności i jakości życia pacjentów; • pozostających niepewności dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego, a także optymalnego czasu trwania leczenia i strategii stosowania w porównaniu do terapii standardowych stosowanych w praktyce klinicznej, w szczególności rytuksymabu. <p>Stwierdzono, że stosunek skuteczności do działań niepożądanych leku Enspryng (satralizumab) jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znaczący w przypadku monoterapii lub w połączeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży od 12. roku życia, którzy są seropozytywni na przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) i mają nawrotową formę choroby, która nie odpowiedziała na standardową terapię immunosupresyjną (rytuksymab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) w świetle dostępnych danych – opinia o refundacji pozytywna. • Nieustalony w innych wskazaniach objętych pozwoleniem do obrotu z powodu braku danych – opinia o refundacji negatywna. <p>Zalecany wskaźnik refundacji: 65%.</p>
<p>IQWiG 2021/G-BA 2022 Link Link</p>	<p>W monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym (IS) w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia, którzy są seropozytywni na przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 IgG (AQP4-IgG).</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W ogólnej ocenie dostępnych wyników dotyczących punktów końcowych istotnych dla pacjenta, pochodzących z badań klinicznych, G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści stosowania satralizumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży od 12. roku życia z NMOSD, którzy są seropozytywni na AQP4-IgG, jako niski.</p> <p>Ryzyko stronniczości na poziomie badań rejestracyjnych oceniono jako niejasne w obu badaniach. Ograniczenia obejmują zaobserwowane naruszenia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) podczas prowadzenia obu badań, które były krytycznie omawiane przez EMA w raporcie EPAR.</p> <p>W uzasadnieniu podkreślono, że NMOSD zwykle wiąże się z powtarzającymi się i często ciężkimi nawrotami choroby, a pacjenci w niemieckim systemie ochrony zdrowia zazwyczaj otrzymują immunoterapię od pierwszego nawrotu, aby zapobiec dalszym nawrotom. Jednak w badaniu SAKuraStar pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali jedynie placebo, z wyjątkiem terapii przeciwbólowej. W badaniu SAKuraSky pacjenci otrzymywali głównie monoterapię z wykorzystaniem doustnych kortykosteroidów lub monoterapię azatiopryną w ramach podstawowej terapii immunosupresyjnej. Można zatem założyć, że pacjenci w obu badaniach nie otrzymali terapii NMOSD, która odpowiadałaby obecnie uznawanym standardom opieki.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2021 Link</p>	<p>W monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym (IS) w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego (NMOSD) u dorosłych i młodzieży, którzy są seropozytywni wobec akwaporyny 4 (AQP4).</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komitet Ekspertów ds. Leków Kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii Medycznych (CADTH) zaleca, aby satralizumab był refundowany w leczeniu spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat lub starszych), którzy są seropozytywni na przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 (AQP4), ale tylko wtedy, gdy spełnione są poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent musi mieć co najmniej jeden rzut NMOSD w ciągu ostatnich 12 miesięcy, który wystąpił: <ul style="list-style-type: none"> ○ pomimo odpowiedniego okresu próbnego z zastosowaniem innych dostępnych środków zapobiegawczych w leczeniu NMOSD; ○ ponieważ pacjent nie toleruje innych środków zapobiegawczych w leczeniu NMOSD. • pacjent musi mieć wynik EDSS wynoszący 6,5 punktu lub mniej. <p>Ponadto w rekomendacji podkreślono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie satralizumabem nie powinno być inicjowane podczas epizodu rzutu NMOSD; • maksymalny okres początkowej autoryzacji leczenia satralizumabem wynosi 12 miesięcy; • co 6 miesięcy po początkowej autoryzacji lekarz powinien mierzyć i dostarczać wyniki EDSS, aby określić, czy kontynuacja refundacji satralizumabu powinna mieć miejsce. <p>Aby satralizumab był uznany za opłacalny w porównaniu do braku leczenia lub stosowania leków immunosupresyjnych przy progu WTP* wynoszącym 50 000 USD za QALY, konieczna byłaby redukcja ceny o 80% do 89%.</p>

*WTP (ang. *willingness to pay*) - maksymalna kwota, jaką system opieki zdrowotnej lub płatnik jest skłonny zapłacić za jednostkę poprawy zdrowia, zwykle mierzoną jako jakością życia skorygowaną o lata (QALY)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Pełna refundacja, bez ograniczeń	Nie
Belgia	Nie	–	–
Bułgaria	Tak	Pełna refundacja, bez ograniczeń	Nie
Chorwacja	Nie	–	–
Cypr	Nie dotyczy	–	–
Czechy	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	–	–
Finlandia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Tak	Pełna refundacja, bez ograniczeń	Nie
Grecja	Tak	Częściowa refundacja	Nie
Hiszpania	Tak	Pełna refundacja, bez ograniczeń	Nie
Holandia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	–	–
Islandia	Nie dotyczy	–	–
Liechtenstein	Nie dotyczy	–	–
Litwa	Nie	–	–
Luksemburg	Nie	–	–
Łotwa	Nie	–	–
Malta	Nie dotyczy	–	–
Niemcy	Tak	Pełna refundacja, bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie	–	–
Portugalia	Nie	–	–
Rumunia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	–	–
Słowenia	Nie	–	–
Szwajcaria	Tak	Pełna refundacja, bez ograniczeń	Nie
Szwecja	Nie	–	–
Węgry	Nie	–	–
Włochy	Tak	Pełna refundacja, bez ograniczeń	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Enspryng we wnioskowanym wskazaniu jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w Austrii, Bułgarii, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Niemczech, Rumunii, Szwajcarii i Włoszech. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30 lipca 2024 r. znak PLR.4500.2644.2024.3.JWI (data wpływu do AOTMiT 30.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enspryng (satralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml, kod GTIN: 07613326032322 w ramach programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2024 r, znak WS.423.1.2024.ZZW.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 12.09.2024 r.

Problem zdrowotny

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) to rzadkie, autoimmunologiczne zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno–demielinizacyjnym. Przebieg NMOSD najczęściej cechuje się występowaniem ciężkich rzutów choroby, które prowadzą do postępującej i nieodwracalnej niepełnosprawności. Częstsze rzuty choroby są skorelowane z obecnością w surowicy krwi wysokiego miana przeciwciał anti- AQP4-IgG. Liczba pacjentów zgłoszonych do programu lekowego B.138.FM. w okresie od listopada 2022 roku do czerwca 2024 roku w Polsce wyniosła 68.

Alternatywne technologie medyczne

Podsumowując, zarówno polskie (PTN 2023), jak i niemieckie (NEMOS 2024) wytyczne w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) z NMOSD wymieniają terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem azatiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów. Wytyczne zalecają również leczenie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych tj. rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz satralizumabu. Wytyczne NEMOS 2024 zwracają uwagę, iż skuteczność przeciwciał monoklonalnych w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) przewyższa klasyczne leki immunosupresyjne i czyni je lekami pierwszego wyboru.

W terapii rzutu choroby wytyczne zalecają m.in. stosowanie glikokortykosteroidów czy aferezy (tj. plazmaferezy). Ponadto, w wytycznych niemieckich (NEMOS 2024 oraz AWMF 2023) jako opcję dla dzieci oraz pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do innych metod leczenia wymienia się dożylną immunoglobulinę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne dotyczące satralizumabu (SAT):

- SAKuraSky – badanie RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (SAT+LP) względem placebo stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (PLC+LP);
- SAKuraStar – badanie RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu (SAT) względem placebo (PLC);
- SAKuraMoon – jednoramienne, długookresowe badanie, do którego włączano chorych, którzy ukończyli terapię satralizumabem podczas podwójnie zaślepionej fazy i/lub fazy OLE badań SAKuraSky i SAKuraStar;
- badania obserwacyjne: Nakashima 2024 i Yamamura 2024.

Czas do wystąpienia rzutu choroby

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła w badaniu SAKuraSky 107,4 tyg. w grupie SAT+LP oraz 32,5 tyg. w grupie PLC+LP, natomiast w badaniu SAKuraStar 92,3 tyg. w grupie SAT i 54,6 tyg. w grupie PLC.

Zastosowanie terapii satralizumabem wiązało się ze znaczną redukcją ryzyka wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego w protokole (PDR) w subpopulacji chorych z AQP4-IgG+ w porównaniu z grupą kontrolną – różnice te były znamienne statystycznie.

W badaniu SAKuraSky rzut choroby wystąpił u ok. 11% w grupie chorych przyjmujących SAT+LP i u ok. 43% w grupie kontrolnej, natomiast w badaniu SAKuraStar rzut choroby wystąpił u 22% w grupie chorych przyjmujących SAT w porównaniu do 56% w grupie kontrolnej.

Należy zaznaczyć, iż rekomendacja refundacyjna HAS 2022 zwraca uwagę na brak rzetelnych danych dotyczących rocznej częstości nawrotów.

Odsetek chorych wolnych od rzutu i ciężkiego rzutu choroby

W podgrupie chorych AQP4-IgG+ po 144 tygodniach obserwacji odsetek chorych, u których nie odnotowano rzutu był wyższy, zarówno w grupie satralizumabu stosowanego w monoterapii, jak i w grupie satralizumabu stosowanego z leczeniem podtrzymującym w porównaniu do grupy kontrolnej – odpowiednio 77% w grupie SAT vs 41% w grupie PLC i 85% w grupie SAT+LP vs 53% w grupie PLC+LP.

W 96. tygodniu wysoki odsetek pacjentów, zarówno w grupie SAT+LP jak i SAT w monoterapii pozostał wolny od ciężkiego rzutu choroby – odpowiednio 92% w grupie SAT vs 71% w grupie PLC oraz 100% w grupie SAT+LP vs 76% w grupie PLC+LP.

W 192. tygodniu obserwacji 71% (SAKuraSky) i 73% (SAKuraStar) pacjentów leczonych satralizumabem było wolnych od PDR, natomiast 91% (SAKuraSky) i 90% (SAKuraStar) pozostało wolnych od ciężkiego PDR. Według długoterminowych danych skuteczności (SAKuraMoon) odpowiedź kliniczna na leczenie satralizumabem utrzymywała się na stałym poziomie – w 288. tygodniu 72% pacjentów pozostało wolnych od PDR, a 91% wolnych od ciężkiego PDR.

Jakość życia

Średnie różnice zmiany wyników nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej do 24. tygodnia dla porównania grup w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar nie były istotne statystycznie. Ze względu na założone w badaniach testowanie hierarchiczne, nie oceniono istotności statystycznej pozostałych punktów końcowych, w tym różnic zmiany wyniku kwestionariusza FACIT-F, SF-36 i EQ-5D.

Również rekomendacja refundacyjna HAS 2022 zwraca uwagę na brak udowodnionej korzyści w zakresie jakości życia oraz niepełnosprawności pacjentów.

Konieczność stosowania terapii ratunkowej

Odsetek chorych AQP4-IgG+, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowych był niższy w grupach stosujących satralizumab, w porównaniu do grupy kontrolnej – odpowiednio 32% w grupie SAT vs 61% w grupie PLC i 41% w grupie SAT+LP vs 64% w grupie PLC+LP. Odsetek ten utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji (faza OLE badań SAKuraSky i SAKuraStar) na stałym poziomie.

Skuteczność w badaniach obserwacyjnych rzeczywistej praktyki klinicznej

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, iż odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby był niski i wyniósł ok. 5% przy medianie obserwacji wynoszącej 197 dni (Nakashima 2024). Odsetek pacjentów, u których możliwe było przerwanie stosowania glikokortykosteroidów zwiększył się, odpowiednio z 9,5% do 28,6% po 360 dniach terapii satralizumabem (Nakashima 2024) i z 13,9% do 16,5% po okresie 6-miesięcznym (Yamamura 2024).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu SAKuraSky odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (SAT+LP: 90% vs PLC+LP: 95%) oraz jedno SAE (SAT+LP: 17% vs PLC+LP: 21%) był porównywalny między obiema grupami. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia był nieco większy w grupie satralizumabu (SAT+LP: 68% vs PLC+LP: 62%), natomiast odsetek poważnych zakażeń był podobny w obu grupach badania (SAT+LP: 5% vs PLC+LP: 7%).

W badaniu SAKuraStar zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie satralizumabu stosowanego w monoterapii niż placebo (SAT: 92% vs PLC: 75%), natomiast odsetek SAE był porównywalny w obu grupach (SAT: 19% vs PLC: 16%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia był większy w grupie satralizumabu (SAT: 54% vs PLC: 44%), przy czym odsetek poważnych zakażeń był taki sam w obu grupach badania (10%).

Profil bezpieczeństwa oraz odsetek zdarzeń niepożądanych satralizumabu był porównywalny między okresami podwójnego zaślepienia i otwartego przedłużenia badań. Ogólny odsetek zakażeń i poważnych zakażeń nie wzrastał wraz z upływem czasu. Ponadto, w żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

Według najnowszych dostępnych danych pochodzących z badania SAKuraMoon, profil bezpieczeństwa satralizumabu obserwowany w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar utrzymywał się przy długotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania ekspozycji: 5,9 [zakres: 0,1-8,9] roku).

Bezpieczeństwo w badaniach obserwacyjnych rzeczywistej praktyki klinicznej

Na podstawie badania Yamamura 2024 możliwa była ocena praktycznego bezpieczeństwa satralizumabu po 6-miesięcznym okresie obserwacji. W badaniu ciężkie działania niepożądane raportowano u ok. 5 % chorych, z których większość dotyczyła zakażeń i zarażeń pasożytniczych. W badaniu zareportowano zgon 1 chorego, wynikający ze wstrząsu septycznego. Za prawdopodobną przyczynę wskazano inwazyjną chorobę pneumokokową, jednak nie wykluczono związku przyczynowego z satralizumabem

Biorąc pod uwagę powyższe, profil bezpieczeństwa satralizumabu wydaje się akceptowalny.

Zgodnie z bazą VigiAccess i ADRReports (stan na 01.09.2024) wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych SAT są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[redacted] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania SAT+LP vs LP (w perspektywie płatnika publicznego, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wyniósł [redacted] zł. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Enspryng, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskiwania wynosi [redacted] zł z RSS oraz [redacted] zł bez RSS z perspektywy płatnika publicznego.

Uzyskane wyniki wskazują na brak efektywności kosztowej terapii z wykorzystaniem satralizumabu. Należy również podkreślić, że w rzeczywistej praktyce klinicznej, w porównaniu do ściśle kontrolowanych warunków badań RCT, należy spodziewać się uzyskiwania gorszych wyników klinicznych, co będzie miało wpływ na obniżenie efektywności kosztowej. Wątpliwości dotyczące dodatkowej korzyści zdrowotnej oraz wysoki koszt technologii są również wskazywane w niepewnościach zagranicznych rekomendacji refundacyjnych (HAS, G-BA, CADTH).

W związku z dostępnością badania rejestracyjnego, w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy łączna liczba pacjentów stosujących ocenianą technologię w scenariuszu nowym w wariantcie prawdopodobnym wyniesie [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty inkrementalne w wariantcie prawdopodobnym z perspektywy NFZ bez RSS wyniosą w pierwszym roku refundacji ok. 73 mln zł oraz ok. 70 mln zł w drugim roku refundacji, natomiast koszty inkrementalne z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wyniosą ok. [redacted] w pierwszym oraz drugim roku refundacji.

Główna niepewność BIA może dotyczyć oszacowania liczebności populacji. W BIA wnioskodawcy przedstawiono, na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, że liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana jest równa liczbie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego i wynosi 120 (dane aktualne na marzec 2024 r.). Zgodnie z danymi z bazy SMPT, dotyczącymi stosowania ocenianej technologii w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.11.2022 r. do dnia 28.06.2024 r. satralizumabem leczonych było łącznie 60 pacjentów (68 zgłoszonych). Oznacza to, że rzeczywista liczba leczonych pacjentów według danych NFZ była o połowę mniejsza w porównaniu do przedstawionej przez wnioskodawcę, co może mieć znaczenie w dalszych etapach procedowania wniosku refundacyjnego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Projekt opisu programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0) zawiera pewne proponowane zmiany w stosunku do obecnie obowiązującego opisu, tj.:

- propozycję usunięcia z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu punktów:

2.4 wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;

2.5 wcześniejsze leczenie anti-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do programu.

Komentarz analityków Agencji

Treść wymienionych punktów wynika z kryteriów wykluczenia ujętych w badaniach klinicznych SAKuraSky i SAKuraStar. Proponowane usunięcie tych punktów z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu spowoduje rozszerzenie populacji o chorych, u których można spodziewać się mniejszej skuteczności, ale także u których występuje większa niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Niepewność jednak jest bardzo duża i wiąże się z większym ryzykiem gorszej efektywności klinicznej.

Nie identyfikowano badań dotyczących wymienionej populacji, więc nie będzie to decyzja oparta o EBM (ang. evidence-based medicine).

- Propozycję zmiany w częstotliwości monitorowania pacjentów z oceny stanu neurologicznego z określeniem EDSS wykonywanej co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu na ocenę z określeniem EDSS wykonywaną co 12 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu.

Komentarz analityków Agencji

Zmniejszenie częstotliwości monitorowania może wpłynąć na ograniczenie jakości danych. Należy zauważyć, że w rekomendacji refundacyjnej CADTH 2021 podkreślono, iż ocenę w skali EDSS należy wykonywać co 6 miesięcy celem określenia, czy kontynuacja refundacji satralizumabu powinna mieć miejsce.

Dodatkowo, należałoby rozważyć umieszczenie zapisu przypominającego o obowiązku zgłaszania działań niepożądanych do URPL.

- Propozycję usunięcia oceny jakości życia wg skali SF-36 (pozostawienie wyłącznie jednej skali – EQ-5D).

Komentarz analityków Agencji

Pozostawienie jednej skali (EQ-5D) jest zasadne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2021, IQWiG 2021/G-BA 2022, HAS 2022), 1 rekomendację negatywną (SMC 2024) i jedno uzasadnienie braku zaleceń z NICE 2024.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 zwrócono uwagę na niepewności dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia długoterminowego, a także strategii stosowania w porównaniu do terapii standardowych stosowanych w praktyce klinicznej, w szczególności rytuksymabu. Według przeprowadzonej oceny, satralizumab zapewnia postęp terapeutyczny w leczeniu choroby u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, natomiast w populacji dorosłych jest porównywalny do ekulizumabu. Według rekomendacji niemieckiej, w obu badaniach klinicznych ocenianej technologii (SAkuraSky i SAKuraStar) pacjenci w ramieniu komparatora nie otrzymali terapii NMOSD, która odpowiadałaby obecnie uznawanym standardom opieki. W pozytywnej rekomendacji CADTH 2021 zalecono, aby satralizumab był refundowany w przypadku nieskuteczności innych dostępnych środków zapobiegawczych w leczeniu NMOSD lub gdy pacjent ich nie toleruje.

W negatywnej rekomendacji SMC 2024 podkreślono, że brak odpowiednich dokumentów, które powinien przedstawić wnioskodawca, uniemożliwia dalszą ocenę leku w ocenianym wskazaniu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy zwrócić również uwagę na wnioski płynące z rekomendacji refundacyjnych z innych krajów dotyczących satralizumabu. Mimo, iż organizacje: francuska, niemiecka i kanadyjska wydały pozytywne rekomendacje, w dokumentach podkreślono m.in. niepewność dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii, a także strategii stosowania w porównaniu do terapii standardowych stosowanych w praktyce klinicznej, w szczególności rytuksymabu. W rekomendacji kanadyjskiej zalecono, aby satralizumab był refundowany w przypadku nieskuteczności innych dostępnych środków zapobiegawczych w leczeniu NMOSD lub gdy pacjent ich nie toleruje.

Uwagi dodatkowe

W analizie wnioskodawcy jako komparator wskazano terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem azotiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów. Pominięto natomiast inną refundowaną technologię

opcjonalną, tj. immunoglobuliny dostępne w ramach programu lekowego B.67. W uzasadnieniu wskazano, iż są one stosowane jedynie w trakcie leczenia rzutu, w związku czym nie stanowią komparatora dla satralizumabu.

Jak wynika z wytycznych praktyki klinicznej (NEMOS 2024) immunoglobuliny stanowią opcję terapeutyczną dla subpopulacji pacjentów – dzieci oraz u pacjentów w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania innych terapii. Kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67. obejmują nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego lub występujące przeciwwskazania do jego zastosowania. W opinii analityków biorąc pod uwagę powyższe, immunoglobuliny również powinny zostać uwzględnione, oprócz terapii immunosupresyjnej, jako jedna z technologii alternatywnych.

Według wytycznych klinicznych jedną z zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ jest rytuksymab – zalecany również wraz z innymi przeciwciałami monoklonalnymi (ekulizumab, inebilizumab oraz satralizumab) jako terapia pierwszego wyboru. W rekomendacji refundacyjnej HAS 2022 podkreślono, że rytuksymab należy do standardowych terapii stosowanych w praktyce klinicznej we francuskim systemie zdrowia, w tym wskazaniu.

Obecnie w Polsce rytuksymab oraz ekulizumab są refundowane w innych niż oceniane wskazaniach, natomiast inebilizumab nie jest refundowany w żadnym ze wskazań. Należy jednak zwrócić uwagę, iż Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniował zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, iż rytuksymab mógłby stanowić opcję terapeutyczną pierwszego wyboru dla pacjentów w Polsce np. po objęciu go refundacją we wskazaniu pozarejestrycyjnym, tj. w leczeniu chorych z NMOSD, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Jako komparator przyjęto terapię immunosupresyjną (azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz glikokortykosteroidy), z pominięciem innej dostępnej opcji w przedmiotowym wskazaniu, tj. immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2) (§ 4 ust. 3 pkt 1; § 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).</p>	<p>?</p>	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę, iż w wytycznych NEMOS 2024 zapis „U dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można stosować dożylnie immunoglobuliny (...)” 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 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, polskie wytyczne opublikowane w 2023 roku przez PTN nie wskazują na możliwość zastosowania immunoglobulin w leczeniu przewlekłym a wyłącznie w leczeniu rzutu choroby. Tym samym należy rozróżnić leczenie rzutu od leczenia podtrzymującego, zapobiegającego kolejnym rzutom. W odpowiedzi na prośbę Analityków AOTMiT w APD uzasadnienie wykluczenia IVIG z puli komparatorów dla satralizumabu zostało uzupełnione.”</p> <p>Analitycy Agencji uważają, iż na podstawie najnowszych międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej (NEMOS 2024) oraz dostępności opcji refundowanych, należałoby rozpatrzyć immunoglobuliny, jako jedną z opcji terapeutycznych dla subpopulacji pacjentów w NMOSD w Polsce.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Dane zamieszczone w Tabeli. 38 (AE s.76) są przedstawione w sposób niejasny. Z analizy nie wynika jednoznacznie czego dotyczą koszty różniące i w jaki sposób zostały obliczone.	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „W Tabeli 38 (AE s.76) przedstawiono zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora. Przedstawione w tabeli koszty w rozbiści na poszczególne kategorie kosztowe, to koszty wygenerowane z modelu ekonomicznego, w całym horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie. Metodyka szacowania poszczególnych kategorii kosztowych została szczegółowo przedstawiona w Rozdziale 8 Analizy Ekonomicznej.”</p> <p>Z modelu przedstawionego przez wnioskodawcę nie wynika w sposób jednoznacznie w jaki sposób zostały obliczone koszty różniące przedstawione w Tabeli. 38 (AE s. 76). W analizie nie zdefiniowano również co oznacza rzeczywisty czas terapii.</p>
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia) dotyczy pacjentów jedynie zakwalifikowanych do podania wnioskowanej technologii, a nie pacjentów, u których jest ona obecnie stosowana.	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „W oszacowaniu populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wykorzystano rzeczywiście dane dotyczące pacjentów zakwalifikowanych do jej podania. Uznano, iż są to najbardziej wiarygodne, publicznie dostępne dane, które wskazują z najlepszą dokładnością liczbę pacjentów, u których jest obecnie stosowana wnioskowana technologia medyczna. Ostatnie publicznie dostępne dane na temat populacji chorych, u których technologia wnioskowana jest obecnie stosowana (w ramach dostępności refundacyjnej w programie lekowym) pochodzą z końca 2023 roku, przez co mogą nie oddawać w pełni wielkości tej populacji obecnie.”</p> <p>Zgodnie z danymi z bazy SMPT, dotyczącymi stosowania ocenianej technologii w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.11.2022 r. do dnia 28.06.2024 r. satralizumabem leczonych było łącznie 60 pacjentów (68 zgłoszonych). Oznacza to, że rzeczywista liczba leczonych pacjentów według danych NFZ była o połowę mniejsza w porównaniu do przedstawionej przez wnioskodawcę.</p>
Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. ust. 1 pkt Rozporządzenia). Brak możliwości jednoznacznej identyfikacji źródła danych opisanych jako „Dane od Wnioskodawcy” (AE s.155; BIA s.69)	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „W ramach źródła opisanego jako „Dane od Wnioskodawcy” (AE s.155; BIA s.69) wskazano: Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, mechanizmu podziału ryzyka, a także dane dostarczone wraz z modelem globalnym dotyczące danych źródłowych i oszacowań w zakresie modelowania użyteczności, prawdopodobieństw przejść oraz danych dotyczących dyskontynuacji leczenia satralizumabem. Dane te dostępne są w opisach analiz oraz w kalkulatorze dostarczonym wraz z dokumentacją całego raportu.”</p>
Analizy nie zawierają wskazania danych osobowych autorów opinii eksperckich dotyczących liczebności populacji (§ 8. ust. 2 pkt Rozporządzenia). (BIA s.17).	NIE	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „Nie jest możliwe przedstawienie danych osobowych klinicystów z uwagi na fakt, iż Wnioskodawca dysponował wyłącznie danymi zagregowanymi, w których odpowiedzi nie były przypisane do określonych klinicystów”.</p>

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aungsumart 2023** Aungsumart S., Youngkong S., Dejthevaporn C., i in. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol.* 2023 Apr 4;14:1166490,; doi: 10.3389/fneur.2023.1166490.
- Bennett poster 2024** Bennett J.L., et al. Poster presentation at The 76th Annual Meeting of the AAN 2024, Denver, Colorado, USA; April 13–18, 2024, P002; <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/AAN-2024/aan-2024-presentation-bennett-long-term-efficacy-of-sat.html>.
- Kleiter 2022** Kleiter I. et al, Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG–Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200071; doi: 10.1212/NXI.000000000200071.
- Nakashima 2024** Nakashima I. et al. Real-world management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using satralizumab: Results from a Japanese claims database, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* Volume 84, April 2024, 105502; doi: 10.1016/j.msard.2024.105502.
- SAkuraMoon** Dane dotyczące badania SAKuraMoon (NCT04660539) zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov., <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660539?term=NCT04660539&rank=1> [dostęp: 19.09.2024].
- Traboulee 2020** Traboulee A. et al, Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet Neurol* 2020; 19: 402–12; doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
- Yamamura 2019** Yamamura T. et al, Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, *N Engl J Med* 2019;381:2114-24; doi: 10.1056/NEJMoa1901747.
- Yamamura 2022** Yamamura T. et al, Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 66, 2022, 104025; doi: 10.1016/j.msard.2022.104025.
- Yin 2023** Yin Z., Qiu Y., Duan A. i in. Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis. *J Neurol.* 2023 Jun;270(6):2950-2963; doi: 10.1007/s00415-023-11641-1.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMF 2023** Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2023, https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050m_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf [dostęp: 17.09.2024]
- CADTH 2021** CADTH Reimbursement Recommendation, Satralizumab (Enspryng) For the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, Recommendation: Reimburse With Conditions, April 2021, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0663%20Enspryng%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20April%202023%2C%202021_for%20posting.pdf [dostęp: 17.09.2024].
- G-BA 2022** 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, Gemeinsamer Bundesausschuss, 06.01.2022, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5229/2022-01-06_AM-RL-XII_Satralizumab_D-693_BAnz.pdf [dostęp: 17.09.2024].
- HAS 2022** Transparency Committee Summary, 17 January 2022, Enspryng 120 mg solution for injection in pre-filled syringe, Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19456_ENSPRYNG_PIC_INS_AvisDef_CT19456_EPI745.pdf [dostęp: 17.09.2024].
- IDC 2023** Friedemann P. et al., International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD, Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab, *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, July 2023 issue 10 (4), doi: 10.1212/NXI.0000000002001.
- IQWiG 2021** Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Vesrion 1.0, 13.10.2021 https://www.iqwig.de/download/g21-22_satralizumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 17.09.2024].

NEMOS 2024	Kümpfel T. et al., 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>J Neurol.</i> 2024; 271(1): 141–176, doi: 10.1007/s00415-023-11910-z.
NICE 2024	Satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders (terminated appraisal), Technology appraisal, 27 March 2024, National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/ta960/resources/satralizumab-for-preventing-relapses-in-neuromyelitis-optica-spectrum-disorders-terminated-appraisal-pdf-82615782749893 [dostęp: 17.09.2024].
PTN 2023	Zakrzewska-Pniewska B. et al., 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, tom 19, nr 1, doi: 10.5603/PPN.a2023.0004.
SMC 2024	Healthcare Improvement Scotland, Scottish Medicines Consortium, Medicines advice SMC2663, Satralizumab solution for injection in pre-filled syringe (Enspryng), 09 February 2024 https://scottishmedicines.org.uk/media/8165/satralizumab-enspryng-non-sub-final-feb-2024-for-website.pdf [dostęp: 17.09.2024].
Pozostałe publikacje	
AOTMiT Enspryng Raport z oceny efektywności	Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTli/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%203%20Enspryng%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf [dostęp: 17.09.2024].
Basuroski	Basuroski I., Martinovic V., Maric G. i in., <i>Survival in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: data from the Belgrade cohort</i> , <i>Mult Scler J</i> 2017, 23:437-438, ECTRIMS 2014 (poster) https://learn.ectrims.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200503/
ChPL Enspryng EMA Enspryng EudraVigilance FDA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng (24/03/2024) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enspryng [dostęp: 17.09.2024]. https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 17.09.2024]. Food and Drug Administration, https://www.fda.gov/ [dostęp: 17.09.2024].
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., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r [dostęp: 17.09.2024].
OPA 33 2019	Opinia nr 33/2019 z dnia 18 kwietnia 2019 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mab Thera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/REK/Rdtl_33_2019_Mabthera.pdf [dostęp: 17.09.2024].
Orme 2007	Orme M., Kerrigan J., Tyas D., i in., <i>The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK</i> , <i>Value Health</i> 2007, 10 (1):54-60., doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x.
ORP 25 2022	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, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 17.09.2024].
RMZ minimalne	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345).
Siritho 2018	Siritho S., Thavorncharoensap M., Chantittarat C. i in., <i>Health utilities of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders in Thailand</i> . <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2018, 24:151-156. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.004.
Shi 2022	Shi M., Chu F., Jin T. i in., Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD. <i>CNS Neurosci Ther.</i> 2022;28:981–991. doi: 10.1111/cns.13836

- Smyrke 2021** Smyrke N. et al., Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis, *Acta Neurol Scand.*2021; 145:360–370. doi:10.1111/ane.13559
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.urpl.gov.pl/pl> [dostęp: 17.09.2024].
- Ustawa o refundacji** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
- WHO VigiAccess** WHO VigiAccess <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 17.09.2024]

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 10.09.2024 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 10.09.2024 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 10.09.2024 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 10.09.2024 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia WS.423.1.2024.ZZW.AZ.2.