

Produkt leczniczy **Uplizna[®]**
(inebilizumab) w leczeniu
pacjentów z chorobami ze
spektrum zapalenia nerwów
wzrokowych i rdzenia kręgowego
(NMOSD)

- analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana
a CERTARA Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2024

SPIS TREŚCI

Spis treści	1
Dane dotyczące opracowania analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	8
1. Metodyka.....	12
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	12
1.2. Pytanie kliniczne.....	13
1.2.1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu literatury.....	14
1.3. Metody identyfikacji badań.....	16
1.3.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	16
1.3.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	17
1.3.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	18
1.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	19
1.5. Ocena jakości danych.....	19
1.5.1. Wiarygodność wewnętrzna	19
1.5.2. Wiarygodność zewnętrzna	21
1.6. Analiza ilościowa.....	21
1.6.1. Parametry efektywności klinicznej	21
1.6.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	21
1.6.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	22
1.6.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event).....	22
1.6.5. Porównanie pośrednie.....	22
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3. Wyniki wyszukiwania publikacji i plan analizy.....	26
4. Porównawcza analiza efektywności klinicznej inebilizumabu względem satralizumabu w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4	27
4.1. Cel i podejście.....	27
4.2. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań włączonych do porównania pośredniego.....	27
4.3. Ocena heterogeniczności klinicznej w zakresie wyjściowych charakterystyk chorych włączonych do zidentyfikowanych badań klinicznych.....	29
4.4. Ocena heterogeniczności klinicznej w zakresie charakterystyk interwencji stosowanych w zidentyfikowanych badań klinicznych.....	32

4.5. Ocena heterogeniczności klinicznej w zakresie analizowanych punktów końcowych zidentyfikowanych badań klinicznych	32
4.6. Wnioski i końcowe podejście do analizy pośredniej.....	34
4.7. Wyniki dotyczące skuteczności.....	35
4.8. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	36
5. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej inebilizumabu w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4	39
5.1. Skuteczność kliniczna.....	39
5.2. Bezpieczeństwo.....	43
6. Dodatkowa ocena efektywności praktycznej inebilizumabu w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)	46
7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Uplizna®	51
7.1. Cel	51
7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa.....	51
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....	51
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO-UMC i URPL	53
8. Ograniczenia	55
9. Dyskusja.....	57
9.1. Wyszukiwanie.....	57
9.2. Wybór komparatora.....	57
9.3. Wiarygodność zewnętrzną.....	58
9.4. Wiarygodność wewnętrzną.....	59
9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	59
10. Wnioski końcowe	60
11. Załączniki.....	62
11.1. Porównawcza ocena efektywności klinicznej inebilizumabu względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)	62
11.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	62
11.1.2. Skuteczność kliniczna.....	63
11.2. Porównawcza ocena efektywności klinicznej satralizumabu względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)	66
11.2.1. Bezpieczeństwo.....	66
11.2.2. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	71
11.2.3. Skuteczność kliniczna.....	72
11.2.4. Bezpieczeństwo.....	73

11.3.Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych	77
11.4.Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA.....	78
11.5.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego	79
11.6.Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	89
11.6.1. Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB-2).....	89
11.6.1.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2.....	92
11.6.2. Ocena jakości badań w skali NICE.....	97
11.6.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR-2	98
11.7.Formularze ekstrakcji danych	98
11.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)	98
11.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)	99
11.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	99
11.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	100
11.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	100
11.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2).....	100
11.8.Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania.....	102
11.9.Wyniki analiz dodatkowych z badania <i>N-MOmentum</i>	102
11.10. Kryteria określające rzut choroby zdefiniowane wg protokołu badania <i>N-MOmentum</i>	103
12. Piśmiennictwo	106
12.1.Metodyka.....	106
12.2.Przeglądy systematyczne	106
12.3.Badania włączone do analizy głównej.....	107
12.4.Badania uwzględnione pod kątem porównania pośredniego.....	108
12.5.Inne źródła danych wykorzystane w analizie klinicznej.....	108
12.6.Badania uwzględnione w ramach dodatkowej oceny efektywności klinicznej inebilizumabu	108
12.7.Badania uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej inebilizumabu	108
12.8.Źródła uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa inebilizumabu	109
12.9.Publikacje wykluczone	109
13. Spis tabel.....	120
14. Spis wykresów	122

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

AUTORZY- Instytut Arcana	
	• Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Metodyka • Ekstrakcja danych • Analiza wyników
	• Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Opracowanie wyników przeglądów systematycznych • Poszerzona ocena bezpieczeństwa • Ocena efektywności praktycznej • Streszczenie i wnioski • Dyskusja i ograniczenia
	• Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa wyników
	• Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Konflikt Interesów

Raport sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (ang. <i>American Academy of Neurology</i>)
AC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Adjudication Committee</i>)
ADL	Narzędzie diagnostyczne stosowane do oceny stopnia samodzielności pacjenta w wykonywaniu prostych czynności (ang. <i>Activities of Daily Living</i>)
ADR	Niepożądane reakcje na leki (ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APS	Zespół „area postrema” (ang. <i>Area Postrema Syndrome</i>)
AQP4-IgG+	Stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwko białku akwaporynie-4
AQP4-IgG-	Stwierdzenie braku obecności przeciwciał przeciwko białku akwaporynie-4
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>Annualized Relapse Ratio</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AZA	Azatiopryna
BD	Brak danych
BI	Brak informacji
BLyS	Białko pełniące istotną rolę w różnicowaniu, aktywności i przeżyciu limfocytów B
CBA	Metody komórkowe (ang. <i>Cell-Based Assays</i>)
CD19	Powierzchniowy antygen komórkowy obecny m.in. na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B
CD4	Białko rutynowo oznaczane w testach naukowych i diagnostycznych związane z funkcjonowaniem limfocytów T
CF	Liczenie palców (ang. <i>counting fingers</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
DB	Podwójnie ślepa próba (ang. <i>double-blind</i>)
EAN	Europejska Akademia Neurologii (ang. <i>European Academy of Neurology</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECTRIMS	Europejska organizacja non-profit poświęcona stwardnieniu rozsianemu (ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>)
EDSS	Rozszerzona skala do oceny niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
ELISA	Test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	Słownik <i>Life Science</i> firmy Elsevier (ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>)
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
FACIT	Skala wpływu zmęczenia na codzienne funkcjonowanie chorego
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FSS	Skala stopnia funkcjonalności (ang. <i>Functional Systems Score</i>)
g	Gram
Gd	Gadolin
GFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej
GGN	Górna granica normy
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-related Quality of Life</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBZ	Inebilizumab
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IL-6	Inhibitor interleukiny 6
IQR	Przedział międzykwartylowy (ang. <i>Interquartile Range</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>)
IVIg	Podanie dożylnie immunoglobulin (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
L	litr
LA	Ostatnie podanie leku (ang. <i>last administration</i>)
LLN	Dolna granica normy
LMS	Metodą najmniejszych kwadratów
LO	Ostatnia obserwacja (ang. <i>last observation</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>)
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MeSH	Medyczne hasła przedmiotowe (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
Mg	Miligram
mITT	Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (ang. <i>modified intention to treat analysis</i>)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MOG	Glikoproteina mieliny oligodendrocytów (ang. <i>Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein</i>)
MOGAD	Choroba związana z obecnością przeciwciałami przeciwko glikoproteinie oligodendrocytów i mieliny (ang. <i>Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Associated Disease</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania; liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
N	nie
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLP	Brak percepcji światła (ang. <i>no light perception</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NMOSD	Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. <i>Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder</i>)
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
ON	Zapalenie nerwu wzrokowego (ang. <i>optic neuritis</i>)
OLE	Schemat otwarty (ang. <i>open-label</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PLEX	Wymiana osocza (ang. <i>Plasma Exchange</i>)
PT	Prawdopodobnie tak
QxW	Co x tygodni
r.	Rok

RAPD	Względne uszkodzenie drogi dośrodkowej odruchu źrenicznego (ang. <i>Relative Afferent Pupillary Defect</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>Risk of Bias version 2</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Rate ratio</i>)
RTX	Rytuksymab
RWE	Warunki rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Evidence</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Podanie podskórne (ang. <i>subcutaneous</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. <i>The 36-Item Short Form Health Survey</i>)
STZ	Satralizumab
T	Tak
T25FW	Test szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp)
TEAEs	Działania niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i>)
TTFR	Czas do wystąpienia rzutu choroby (ang. <i>Time To First Relapse</i>)
UMC-WHO	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ang. <i>World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre</i>)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US	Stany Zjednoczone
VAS	Skala obrazująca intensywność bólu (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktów leczniczych Uplizna® (substancja czynna: inebilizumab, IBZ) oraz Enspryng® (substancja czynna: satralizumab, STZ) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 (określonych dalej jako AQP4-IgG+).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane Library (przez Ovid). Ponadto, na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano nieopublikowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08 lipca 2024 r.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy – *Wingerchuck 2022*, którego autorzy porównali efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano jedno, prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych porównujące efektywność kliniczną inebilizumabu względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) – *N-MOMentum*.

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w przedmiotowym wskazaniu, konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie przeglądu systematycznego literatury dla satralizumabu, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego, przez wspólne ramię referencyjne (w tym przypadku placebo).

Po stronie komparatora zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych *SAkura Star* porównujące efektywność kliniczną satralizumabu względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

Dodatkowo, w ramach analiz uzupełniających zidentyfikowano i włączono wyniki otwartej, przedłużonej fazy badania *N-MOMentum OLE* – publikacja *Cree 2024* oraz wyniki retrospektywnej analizy danych 14 chorych z NMOSD, którym podawano inebilizumab w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) – publikacja *Osborne 2024*.

Dodatkowo, poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center.

Wyniki analizy głównej

Porównawcza analiza efektywności klinicznej inebilizumabu (Uplizna®) względem satralizumabu (Enspryng®) stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 – porównanie pośrednie

Przeprowadzona w oparciu o wyniki porównania pośredniego opracowanego z uwzględnieniem wyników badań RCT (*N-MOMentum* oraz *SAkura Star*) ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 wskazuje, iż:

Czas do wystąpienia rzutu choroby

- [REDACTED] Dla porównania bez dostosowania obliczona wartość hazardu względnego wynosi $HR = 0,87$ (95%CI: 0,30, 2,56). Wynik wskazuje, iż leczenie inebilizumabem w porównaniu z satralizumabem prowadzi do 13% redukcji ryzyka wystąpienia rzutu. Niemniej jednak biorąc pod uwagę istotną heterogeniczność w zakresie wyjściowych cech demograficzno-klinicznych populacji włączonej do badań wyniki uzyskane w ramach analizy z dostosowaniem stanowią bardziej wiarygodne źródło informacji dla porównawczego wnioskowania.

Odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS

- Zastosowanie inebilizumabu zamiast satralizumabu prowadzi do uzyskania numerycznie niższej szansy pogorszenia sprawności mierzonej w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS. Obliczony iloraz szans wynosi $OR = 0,87$ (95%CI: 0,24; 3,14). Niemniej jednak uzyskana różnica pomiędzy ocenianymi grupami jest nieistotna statystycznie.

Zgony

- W żadnym z badań nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonu.

Zdarzenia niepożądane ogółem

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była numerycznie niższa wśród chorych przyjmujących inebilizumab w porównaniu do placebo. Obliczony iloraz szans wynosi $OR = 0,34$ (95%CI: 0,08; 1,48). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była numerycznie niższa wśród chorych przyjmujących inebilizumab w porównaniu do placebo. Obliczony iloraz szans wynosi $OR = 0,27$ (95%CI: 0,04; 1,79). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u chorego ogółem

- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była numerycznie wyższa wśród chorych przyjmujących inebilizumab w porównaniu do satralizumabu. Obliczony iloraz szans wynosi $OR = 14,59$ (95%CI: 0,09; 2465,01). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

- Dla większości zbieżnych AE analizowanych w ramach bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy chorymi leczonymi inebilizumabem a pacjentami stosującymi satralizumab. Wyjątek stanowił ból kończyn i świąd, w przypadku których przeprowadzona analiza pośrednia wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic na korzyść leczenia inebilizumabem. Obliczone ilorazy szans dla tych punktów końcowych wynoszą odpowiednio: $OR = 0,04$ (95%CI: 0,01; 0,68) oraz $OR = 0,01$ (95%CI: 0,00; 0,43).

Ocena długoterminowej efektywności inebilizumabu w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4

Wyniki otwartej, przedłużonej fazy badania *N-MOMentum OLE* potwierdzają wyniki obserwowane w ramach randomizowanej fazy badania, wskazując, iż leczenie inebilizumabem pozwala na uzyskanie długotrwałej korzyści klinicznej w postaci kontroli choroby, zapobiegając rzutom choroby. Większość obserwowanych rzutów choroby wystąpiła w pierwszym roku leczenia, o czym świadczy zmniejszający się rok do roku średni roczny wskaźnik rzutów choroby. W trakcie trwania obserwacji autorzy zaraportowali stopniowy spadek średniego rocznego wskaźnika rzutów choroby. U chorych stosujących inebilizumab w trakcie fazy randomizowanej oraz otwartej badania średni roczny wskaźnik rzutów dla populacji chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 wynosił 0,097 (95% CI: 0,070–0,14). Dla porównania wskaźnik ten w grupie placebo [faza randomizowana badania] wynosił 0,956 (95% CI: 0,57–1,60). Ponadto, wydłużona ekspozycja na lek wpłynęła korzystnie na brak pogorszenia sprawności chorych, jak również utrzymała trend w zakresie niskiej liczby hospitalizacji z powodu choroby.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa inebilizumabu (mediana ekspozycji na lek wynosząca powyżej 3 lat) wskazuje, iż przewlekłe leczenie inebilizumabem cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, zbliżonym pod względem rodzaju raportowych AE oraz ich częstości do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w randomizowanej fazie badania. Leczeniu najczęściej towarzyszyły infekcje dróg moczowych, ból stawów oraz zapalenie nosogardzieli. Pomimo, iż poprzednie obserwacje wskazują, iż leczenie powodujące deplecję komórek B związane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia zmian nowotworowych oraz infekcji (wirusowych, bakteryjnych oraz grzybiczych), to w przypadku inebilizumabu przy długotrwałej ekspozycji na lek nie wykazano zwiększonego ryzyka ich wystąpienia.

Ocena efektywności praktycznej inebilizumabu w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

Wyniki oceny efektywności praktycznej stosowania inebilizumabu u chorych uprzednio leczonych rytuksymabem, wskazują, iż zmiana leczenia na inebilizumab pozwala na uzyskanie skutecznej kontroli choroby. W okresie obserwacji wynoszącym 19,3 miesiące nie odnotowano przypadków wystąpienia rzutów choroby w trakcie trwania leczenia. Co więcej, u wszystkich chorych, których poddano ocenie zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy sprawności chorego [zaraportowano redukcję liczby punktów w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS o 0,5 pkt]. Ponadto, u części chorych zaobserwowano poprawę w zakresie codziennego funkcjonowania. Analiza danych w zakresie bezpieczeństwa wskazuje na korzystny profil leku. Nie odnotowano wystąpienia infekcji oraz reakcji związanych z podaniem leku.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa inebilizumabu

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Uplizna® jest lekiem o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Uplizna® stwierdzono, iż najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból stawów, ból pleców, reakcje związane z infuzją leku oraz infekcje w tym zakażenie układu moczowego, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli oraz grypa.

Na stronach FDA, EMA, WHO-UMC oraz URPLWMIPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej wskazują, iż produkt leczniczy Uplizna® prowadzi do istotnej statystycznie i klinicznie redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby. Ponadto lek ten jako jedyny z dotychczas dostępnych nowoczesnych terapii jest lekiem, o udowodnionym w badaniach klinicznych wpływie na sprawność chorych z NMOSD. Wyniki badania *N-MOMentum* wskazują, iż chorzy przyjmujący inebilizumab istotnie rzadziej doświadczają pogorszenia sprawności. Lek prowadzi również do zmniejszenia częstotliwości hospitalizacji z powodu NMOSD oraz redukcji liczby aktywnych ognisk choroby [obrazowanych dzięki MRI]. Wyniki porównawczej analizy skuteczności klinicznej inebilizumabu względem wybranego komparatora tj. satralizumabu wskazują, iż leki te cechują się zbliżoną skutecznością w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby. Podobnie, dla analizowanego porównania nie wykazano, aby szansa występowania pogorszenia sprawności chorego była istotnie różna w dla porównywanych leków. Niemniej jednak, analizując uzyskane wartości liczbowe widoczne jest, iż dla obu zbieżnych punktów końcowych leczenie inebilizumabem w porównaniu do terapii satralizumabem związane jest z niższą częstością/ ryzykiem wystąpienia zarówno rzutu choroby, jak i pogorszenia sprawności chorych. Zatem biorąc, pod uwagę, iż w wielu przypadkach przebieg choroby jest piorunujący, uzyskanie nawet niewielkiej korzyści klinicznej w tej grupie chorych należy traktować jako osiągniętą korzyść kliniczną.

Podsumowując, aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie zabezpieczają całkowicie potrzeby pacjentów z AQP-4IgG+. Obecnie finansowany jest wyłącznie jeden produkt leczniczy o nazwie Enspryng®, zarejestrowany w leczeniu NMOSD. Lek ten finansowany jest w ramach Funduszu Medycznego, po spełnieniu określonych kryteriów kwalifikacji chorego. Brak dostępu do nowoczesnych i dedykowanych NMOSD terapii o innym mechanizmie działania i drodze podania, stanowi aktualnie poważne wyzwanie dla neurologów, szczególnie w sytuacji wystąpienia ciężkiego rzutu NMOSD. Zgodnie bowiem z powszechną praktyką kliniczną w przypadku wystąpienia rzutu, w szczególności ciężkiego rzutu choroby zaleca się niezwłoczną zmianę terapii na lek o odmiennym mechanizmie działania. Finansowanie inebilizumabu, leku o bardziej komfortowej formie dawkowania zwiększy wachlarz możliwości leczenia w tej szczególnej grupie chorych.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *Study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [12].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktów leczniczych Uplizna® (substancja czynna: inebilizumab, IBZ, dawkowanie zgodne z ChPL) względem Enspryng® (substancja czynna: satralizumab, STZ, dawkowanie zgodne z ChPL) stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobami

ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 (określonych dalej jako AQP4-IgG+).

1.2.1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu literatury

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do przeglądu systematycznego literatury zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego literatury (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Do leczenia inebilizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: 1. wiek powyżej 18 roku życia; 2. rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych; 3. potwierdzenie obecności przeciwciał anti-AQP4; 4. EDSS od 0 do 8,0 włącznie; 5. brak przeciwwskazań do stosowania inebilizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Komentarz: W przypadku braku identyfikacji badań w przedmiotowej populacji, dopuszczono możliwość włączenia do analizy badań klinicznych dla szerszej niż zdefiniowana powyżej populacji.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Uplizna® (substancja czynna: inebilizumab, IBZ) w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Enspryng® (substancja czynna: satralizumab, STZ) w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego* <u>W ramach porównania pośredniego – badania porównujące satralizumab względem placebo</u>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<u>W ramach randomizowanej fazy badania:</u> <u>Skuteczność:</u> • Czas do wystąpienia rzutu, zdefiniowany zgodnie z protokołem badania [oceniany przez niezależny, zaślepiiony komitet] • Odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia pogorszenia sprawności w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS; • łączna, skumulowana liczba aktywnych ognisk choroby (NMOSD); • łączna, skumulowana liczba hospitalizacji będących wynikiem (NMOSD) <u>Bezpieczeństwo:</u> • Zgony;	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (np. odnoszące się do oceny parametrów laboratoryjnych m.in. poziom limfocytów B, stężenia IgG etc)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- Wycofanie leczenia ogółem; - Wycofanie leczenia z powodu AE; - TEAE ogółem; - AE prowadzące do przerwania leczenia; - AE prowadzące do konieczności redukcji dawki leku; - AE prowadzące do zgonu; - Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; - Poszczególne zdarzenia niepożądane** <i>W ramach otwartej fazy badania, dodatkowo:</i> - Roczny wskaźnik rzutów (ang. ARR, <i>annualized relapse rate</i>); - Zmiana w skali EDSS względem wartości wyjściowej; - Poważne zdarzenia niepożądane ogółem; - Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem; - Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.	
Typ badań ^Δ	- Przeglądy systematyczne, metaanalizy (w tym NMA) spełniające kryterium w zakresie co najmniej populacji, interwencji i komparatora; - Randomizowane badania kliniczne; - Otwarta, przedłużona faza badań głównych (dla IBZ); - Badania obserwacyjne (dopuszczono możliwość prezentacji danych z badań RWE jedynie dla IBZ, przy założeniu że wielkość próby chorych leczonych wynosi co najmniej 10 pacjentów).	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania/prace opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu, w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

**występujące u co najmniej 2,5% chorych w którymkolwiek z ramion badania *N-MOMentum*; ^Δnie przedstawiono danych zaprezentowanych w ramach analiz *post-hoc* (np. ocena surogatów/biomarkerów) oraz analiz w podgrupach ze względu na cechy populacji (np. rasa, obecność chorób współtowarzyszących, rodzaj wcześniejszego leczenia etc), z wyjątkiem sytuacji, gdy zaprezentowana w publikacji podgrupa chorych dla której przedstawiono wyniki odzwierciedlałaby populację określoną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla Uplizna® (np. chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4)

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa inebilizumabu dokonano analizy danych zawartych w ChPL dla produktu leczniczego Uplizna® oraz poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa leku skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz UMC-WHO (w tym przeprowadzono przeszukiwanie w bazie VigiAccess).

1.3. Metody identyfikacji badań

1.3.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Uplizna®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Sciences Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych (*via OVID*):
 - Medline;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline, EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Załączniku 11.3. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 08 lipiec 2024 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących populacji, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMIT).

W celu odnalezienia informacji na temat badań analizowano piśmiennictwo opracowań wtórnych (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków () którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej ().

1.3.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Sciences Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych (*via OVID*):
 - Medline;
 - Cochrane Library – baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*;
 - EMBASE.
- serwisy internetowe:
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*);
 - WHO Uppsala Monitoring Center.
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole’a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 08 lipca 2024 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 11.3.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z podmiotem odpowiedzialnym.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących populacji, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków () którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej ().

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

1.3.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia zakończonych badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* [www.clinicaltrials.gov] oraz *Clinicaltrialsregister.eu* [www.clinicaltrialsregister.eu].

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551”.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 28 rekordów, spośród których kryteria włączenia do przeglądu głównego spełniało jedno badanie kliniczne – *N-MOMentum* którego wyniki uwzględniono w ramach analizy głównej.

Tabela 2. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych, oznaczonych jako zakończone

ClinicalTrials.gov				
Charakterystykę 1 badania spełniającego kryteria włączenia do przeglądu przedstawiono poniżej.				
ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
NCT02200770	RCT, podwójnie zaślepione, II/III fazy	Zakończone (dostępne wyniki)	IBZ vs PLC (N= 231)	Badanie <i>N-MOMentum</i> (badanie opublikowane, Włączone do raportu
https://clinicaltrials.gov/study/NCT02200770?intr=inebilizumab%20OR%20Uplizna%20OR%20MEDI-551%20OR%20MEDI551%20&rank=10				
Clinicaltrialsregister.eu				
Charakterystykę 1 badania spełniającego kryteria włączenia przedstawiono poniżej.				
EudraCT Number	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
2014-000253-36	RCT, podwójnie zaślepione, II/III fazy	Zakończone (dostępne wyniki)	IBZ vs PLC (N= 231)	Badanie <i>N-MOMentum</i> (badanie opublikowane) Włączone do raportu
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000253-36/results				

Data wyszukiwania: 08.07.2024 r.

1.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów względnych;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.5. Ocena jakości danych

1.5.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań RCT analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 11.6). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.4) [4, 13] oraz publikacji Sterne 2019 [14].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1: Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji** (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji** (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych** (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4: Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników** dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5: Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników** (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla konkretnego punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [4, 13, 14].

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II) [4].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

1.5.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.6. Analiza ilościowa

1.6.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [2, 7]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [2].

1.6.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2] z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń wynosiła zero, w tym przypadku wartość tego parametru nie została oszacowana.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2]. Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.6.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.6.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

1.6.5. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [8, 9].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [8, 9] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu RR_{AC}/OR_{AC} porównania pośredniego obliczono iloraz wartości oczekiwanych RR_{AB}/OR_{AB} przez RR_{CB}/OR_{CB} . Przedział ufności dla RR_{AC}/OR_{AC} obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z RR_{AB}/OR_{AB} oraz RR_{CB}/OR_{CB} mają rozkłady normalne [10]. Obliczenia statystyczne wykonywano w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* należącym do pakietu *Microsoft Office*.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono wskazane powyżej systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy danych:

- *Medline (via OVID);*
- *Embase (via OVID);*
- *Cochrane Library (via OVID)*

pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08 lipca 2024 r.

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny: *Wingerchuk 2022* [16] w ramach, którego przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem metody Bayesowskiej porównujących efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w populacji pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego z potwierdzoną obecnością przeciwciał AQP4-IgG+.

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji oraz najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanego przeglądu systematycznego.

Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego Wingerchuk 2022

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Wingerchuk 2022 [16] Źródło finansowania: Alexion, AstraZeneca Rare Disease Podtyp wg AOTMIT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Cel: Przeprowadzenie przeglądu literatury celem dostarczenia danych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego wszystkich dopuszczonych do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych (US) produktów leczniczych w leczeniu pacjentów z chorobami z spectrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4. Synteza wyników: systematyczny przegląd danych z metaanalizą sieciową (NMA) Bazy informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (OVID), rejestr www.clinicaltrials.gov Inne źródła: streszczenia konferencyjne: <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis [ECTRIMS]</i>, <i>American Academy of Neurology Annual Meeting [AAN]</i>, <i>European Academy of Neurology EAN</i> (lata 2018-2020) Słowa kluczowe: odnoszące się do jednostki chorobowej, ocenianych interwencji oraz rodzaju badań (szczegóły w załączniku publikacji). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 11 września 2020 r.	Kryteria włączenia: Populacja: dorośli pacjenci z chorobami z spectrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4. Interwencja: Inebilizumab (IBZ), Satralizumab (STZ), Eculizumab (ECZ)* Komparatorzy: placebo lub BSC, inne interwencje pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego Punkty końcowe: czas do wystąpienia rzutu choroby, roczny wskaźnik rzutów, jakość życia (HROQL), EDSS, inne Rodzaj badań: RCT Język: publikacje dostępne w języku angielskim Kryteria wyłączenia: brak	Włączone badania: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji publikacji włączono 4 randomizowane badania kliniczne (opisane w 29 publikacjach) spełniające kryteria włączenia (N-Momentum, Sakura Star, Sakura Sky, PREVENT). Wyniki: Oszacowany w ramach metaanalizy sieciowej hazard względny dla czasu do wystąpienia rzutu choroby dla porównania IBZ vs STZ (monoterapia) wynosi 0,87 (95% CI: 0,29; 2,53). Wnioski: Zastosowanie Inebilizumabu zamiast satralizumabu w monoterapii pacjentów z chorobami z spectrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 powala na 13% redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby. Niemniej jednak uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie. Komentarz: Analiza opiera się wyłącznie na jednym punkcie końcowym.

*W publikacji zaprezentowano również porównanie efektywności klinicznej inebilizumabu względem innych leków dopuszczonych do obrotu na terenie US w leczeniu NMOSD. Jednakże z uwagi, iż nie stanowią one adekwatnego komparatora w ramach niniejszej analizy wyniki dla tych porównań nie zostały uwzględnione.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI I PLAN ANALIZY

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMIT II A) *N-MOmentum* [17-27], porównujące efektywność kliniczną inebilizumabu względem placebo w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD). Szczegółowe wyniki badania *N-MOmentum* prezentujące dane dotyczące efektywności klinicznej inebilizumabu względem placebo u chorych z NMOSD przedstawiono w Rozdziale 11.1.

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w przedmiotowym wskazaniu. Konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie przeglądu systematycznego literatury dla satralizumabu, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego, przez wspólne ramie referencyjne (w tym przypadku placebo).

Po stronie komparatora zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych *SAkura Star* [30-34], porównujące efektywność kliniczną satralizumabu względem placebo w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)¹.

Szczegółowe wyniki badania *SAkura Star* prezentujące dane dotyczące efektywności klinicznej satralizumabu względem placebo u chorych z NMOSD przedstawiono w Rozdziale 11.2.

W ramach obu badań włączono i analizowano dane dla subpopulacji docelowej wskazanej we wniosku tj. chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. Odsetek chorych, seropozytywnych wynosił 92,6% oraz 68,1%, odpowiednio w badaniu dla inebilizumabu oraz satralizumabu. Wyniki analizy pośredniej porównującej efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w populacji docelowej objętej niniejszym wnioskiem tj. chorych z NMOSD AQP4+ przedstawiono w Rozdziale 4.

Dodatkowo, w ramach analiz uzupełniających zidentyfikowano i włączono następujące dane:

- końcowe wyniki otwartej, przedłużonej (ang. *extension*) fazy badania głównego *N-MOmentum OLE* opisane w publikacji *Cree 2024* [36] (Rozdział 5);
- wyniki retrospektywnej analizy danych 14 chorych z NMOSD, którym podawano inebilizumab w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), opisane w publikacji *Osborne 2024* [37] (Rozdział 6).

¹ Odnaleziono również jedno randomizowane badanie kliniczne *SAkura Sky* [166] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania satralizumabu względem placebo, gdzie w obu ramionach badania dodatkowo stosowano nieselektywne leki immunosupresyjne (terapia skojarzona). Niemniej jednak z uwagi na brak spójności w zakresie grupy referencyjnej pomiędzy badaniem *N-MOmentum* a badaniem *SAkura Sky* (PLC ≠ PLC + nieselektywne leki immunosupresyjne) odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego z uwagi na brak możliwości wnioskowania porównawczego.

4. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INEBILIZUMABU WZGLĘDEM SATRALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBYMI ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD) Z POTWIERDZONĄ OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO AKWAPORYNIE 4

4.1. Cel i podejście

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMIT II A) *N-MOmentum* [17-27], porównujące efektywność kliniczną inebilizumabu względem placebo w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

Biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w przedmiotowym wskazaniu, konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzenie przeglądu systematycznego literatury dla satralizumabu, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego, przez wspólne ramie referencyjne (w tym przypadku placebo).

Po stronie komparatora zidentyfikowano jedno zbieżne pod względem grupy referencyjnej wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMIT II A) *SAkura Star* [30-34] porównujące efektywność kliniczną satralizumabu względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

W ramach obu badań włączono i analizowano dane dla subpopulacji docelowej wskazanej we wniosku tj. chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Biorąc pod uwagę dostępność badań klinicznych dla interwencji i komparatora ze wspólną grupą kontrolną – placebo uznano, iż istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych interwencji. Następnie, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMIT przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej zidentyfikowanych badań, celem określenia czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawione.

4.2. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań włączonych do porównania pośredniego

Pod względem metodologicznym obie zidentyfikowane próby kliniczne były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Liczba chorych włączonych w próbę klinicznej *N-MOmentum* była większa i wynosiła 231 (kohorta chorych z obecnością przeciwciał przeciwko anty-AQP4 liczyła łącznie 213 chorych). Analogicznie liczba chorych leczonych

satralizumabem w badaniu *SAkura Star* wynosiła 95 pacjentów (kohorta chorych z obecnością przeciwciał przeciwko anty-AQP4 liczyła łącznie 64 chorych). W obu badaniach włączonych randomizacja przeprowadzona została z użyciem centralnego komputerowego systemu interaktywnego działającego w obszarze sieci internetowej. W obu próbach klinicznych przed przeprowadzeniem randomizacji dokonano stratyfikacji chorych biorąc pod uwagę istotne cechy kliniczne lub demograficzne chorych. W badaniu *N-MOMentum* stratyfikacja dotyczyła statusu przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (anty-AQP4-IgG) oraz regionu geograficznego, podczas gdy w próbie klinicznej *SAkura Star* chorych przed randomizacją stratyfikowano ze względu na rodzaj wcześniejszego leczenia podtrzymującego oraz rodzaj ostatniego rzutu (pierwszy rzut vs wznowa). W obu próbach włączonych do przeglądu testowano hipotezę *superiority*, jak również szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, szczegółowo przedstawiono również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

W odniesieniu do podejścia do analizy danych w badaniach to w opinii autorów raportu analizę danych dotyczących skuteczności w badaniu *N-MOMentum* przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowaną analizę ITT (mITT) tj. do analizy włączono chorych przydzielonych losowo do ramion badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych interwencji. W badaniu *SAkura Star* analizy wyników dla skuteczności dokonano zgodnie z intencją leczenia (ITT), tj. włączono chorych, spełniających jedynie warunek dotyczący losowego przydziału do ramion badania.

Ponadto, w obu badaniach jako I-rzędowy punkt końcowy obejmował ocenę czasu do wystąpienia rzutu choroby, przy czym definicja rzutu została określona protokołem badania, a oceny dokonywał niezależny komitet zaślepiiony co do przynależności chorych do ramion badania. Czas trwania randomizowanej fazy badania w wynosił dla badania *N-MOMentum* oraz *SAkura Star* wynosił odpowiednio 6,5 (197 dni) miesiąca oraz 18 miesięcy.

Ocena ryzyka błędu dokonana w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* wskazuje, iż badanie *N-MOMentum* cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, podczas gdy dla próby klinicznej *SAkura Star* ryzyko błędu systematycznego oszacowano jako „pewnie zastrzeżenia” ze względu na niepewności w zakresie prawidłowości metody randomizacji oraz sposobu raportowania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Oba zidentyfikowane badania kliniczne sponsorowane były w całości przez firmy farmaceutyczne.

Zestawienie najważniejszych aspektów metodologii zidentyfikowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Metodologia zidentyfikowanych badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Nazwa badania	<i>N-MOMentum</i>	<i>SAkura Star</i>
Charakterystyka badania	Randomizowane (3:1), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne II/III fazy	Randomizowane (2:1), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy
Wielkość próby	231 (AQP4-IgG+: 213)	95 (AQP4-IgG+: 64)
Liczba ośrodków	99 ośrodków (25 krajów, w tym Polska)	44 ośrodków (13 krajów, w tym Polska)
Stratyfikacja	Tak, ze względu na: • status przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) • region geograficzny (Japonia vs inne niż Japonia)	Tak, ze względu na: • rodzaj wcześniejszego leczenia podtrzymującego • charakter ostatniego rzutu (pierwszy atak vs wznowa)

Nazwa badania	<i>N-MOmentum</i>	<i>SAkura Star</i>
Rodzaj analizy wyników	Dla oceny skuteczności zastosowano analizę ITT* (chorzy przydzieleni losowo do ramion badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych interwencji)	Dla oceny skuteczności zastosowano analizę zgodną z regułą ITT (chorzy przydzieleni losowo do ramion badania)
I-rzędowy punkt końcowy	Czas do wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego protokołem (TTFR) w ramach fazy randomizowanej badania	Czas do wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego protokołem (TTFR) w ramach fazy randomizowanej badania
Czas trwania fazy randomizowanej badania	197 dni (~6,5 miesięcy)	1,5 roku (18 miesięcy)
Ocena ryzyka błędu wg <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia**
Sponsor	MedImmune, Viela Bio, Horizon Therapeutics [obecnie Amgen]	Chugai Pharmaceutica I (Roche)

*autorzy określili analizę jako ITT; niemniej jednak definicja ta odbiega od ogólnie przyjętej definicji analizy ITT w literaturze; **ze względu na nieścisłości i zastrzeżenia odnośnie do prawidłowości przeprowadzenia procesu randomizacji, zaślepieni i sposobu raportowania pierwszorzędnego punktu końcowego [34]

4.3. Ocena heterogeniczności klinicznej w zakresie wyjściowych charakterystyk chorych włączonych do zidentyfikowanych badań klinicznych

Analizując kryteria włączenia chorych do badań widoczne jest, iż do obu badań populację włączoną stanowili dorośli z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD). Do obu porównywanych badań włączono zarówno chorych z obecnością jak i z brakiem przeciwciał anty-AQP4, przy czym liczba chorych seronegatywnych była istotnie niższa niż chorych seropozytywnych. W obu badaniach diagnozy choroby dokonano w oparciu o kryteria opisane w publikacji *Wingerchuck 2006*. W badaniu *N-MOmentum* warunkiem włączenia chorego do badania było stwierdzenie w wywiadzie co najmniej jednego udokumentowanego ostrego rzutu NMOSD, który wymagał leczenia ratunkowego w ciągu ostatniego roku, lub dwóch lub więcej rzutów NMOSD, które wymagały leczenia ratunkowego w ciągu ostatnich 2 lat przed badaniem przesiewowym. W próbie klinicznej *SAkura Star* warunkiem włączenia chorego do badania było wystąpienie co najmniej 1 udokumentowanego rzutu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.

W odniesieniu do ogólnego stanu sprawności chorych, do badania *N-MOmentum* włączono pacjentów, u których liczba punktów w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS wynosiła nie więcej niż 8. W próbie klinicznej *SAkura Star* warunkiem włączenia chorego było uzyskanie nie więcej niż 6,5 pkt w skali EDSS.

Kryteria wykluczenia badań włączonych do porównania pośredniego były podobne: we wszystkich badaniach zastosowano kryterium wykluczające odnośnie do możliwości jednoczesnego zastosowania innej terapii w momencie trwania fazy randomizowanej badań. Kryterium wykluczenia z badań w zakresie stosowanych leków stanowiły przewlekła terapia kortykosterydami. Do obu badań nie kwalifikowano również chorych z inną chorobą o podłożu immunologicznym.

Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia/wykluczenia chorych z badań rozpatrywanych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Nazwa badania	<i>N-MOMentum</i>	<i>SAkura Star</i>
Kryteria włączenia		
Wiek	≥ 18 lat	≥ 18-74 lat
Definicja NMOSD	Zgodnie z kryteriami zawartymi w publikacji <i>Wingerchuck 2006</i>	Zgodnie z kryteriami zawartymi w publikacji <i>Wingerchuck 2006</i>
Liczba punktów w skali EDSS	≤ 8,0 pkt	≤ 6,5 pkt
Status przeciwciał przeciwko anty-akwaporynie-4 (AQP4-IgG)	Bez zawężeń	Bez zawężeń
Liczba rzutów choroby	≥ 1 rzut choroby wymagający leczenia w okresie ostatnich 12 miesięcy Lub ≥ 2 rzuty choroby wymagające leczenia w okresie ostatnich 24 miesięcy	≥ 1 rzut choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy
Leczenie towarzyszące	niedozwolone	niedozwolone
Kryteria wykluczenia		
Choroby współtowarzyszące	Inne choroby o podłożu immunologicznym	Inne choroby o podłożu immunologicznym
Jakiegokolwiek	alemtuzumab, naświetlania promieniami rentgenowskimi, przeszczep szpiku kostnego, szczepionka T-komórkowa	inhibitory IL-6, alemtuzumab, naświetlania promieniami rentgenowskimi, przeszczep szpiku kostnego
Wcześniejsze leczenie przed włączeniem do badania	W okresie ostatnich 6 miesięcy	przeciwciała anty-CD-20, ekulizumab, przeciwciała skierowane przeciwko białku stymulującego limfocyty B (BLyS), inne leki stosowane w prewencji nawrotów stwardnienia rozsianego
	W okresie ostatnich 3 miesięcy	<u>W okresie ostatnich 2 lat:</u> przeciwciała anty-CD-4, kładrybina, mitoksantron, cyklofosfamid
	W okresie ostatniego miesiąca	-

Analizując charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących w badaniach włączonych do porównania pośredniego widoczne jest, iż łączna liczba chorych włączonych do leczenia inebilizumabem wynosiła 174 i była znacząco wyższa, niż analogiczna liczba chorych leczonych satralizumabem, która wynosiła 62. Rozpatrując dane odnoszące się do populacji wnioskowanej tj. subpopulacji pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 liczba chorych otrzymujących inebilizumab wynosiła 161 podczas gdy analogiczna liczba chorych przyjmujących satralizumab wynosiła 41. Analizując dane odnośnie do średniej wieku chorych uczestniczących w badaniach widoczne jest, iż w próbie klinicznej *N-MOMentum* w ramieniu chorych przyjmujących inebilizumab średnia wieku wynosiła 43,2 lat podczas gdy analogiczna wartość dla grupy pacjentów stosujących satralizumab w badaniu *SAkura Star* wynosiła 46 lat. Podobnie, w przypadku rozkładu płci w badaniu *N-MOMentum* odsetek kobiet leczonych był wyższy i wynosił 94% podczas gdy w badaniu *SAkura Star* analogiczny odsetek wynosił 75,6%. Kolejno, widoczne jest, iż w przypadku chorych uczestniczących w badaniu *N-MOMentum* średnia liczba rzutów choroby przed włączeniem do próby klinicznej

w ramieniu inebilizumabu była znacznie wyższa i wynosiła 1,68, podczas gdy w ramieniu satralizumabu jedynie 0,91.

W wyniku przeprowadzonej oceny potencjalnych różnic w zakresie populacji włączonej do badań stwierdzono wystąpienie heterogeniczności klinicznej odnoszącej się do możliwych do porównania wyjściowych cech demograficzno-klinicznych pacjentów włączonych do analizowanych badań. Wyniki tejże oceny wskazują na występowanie różnic w zakresie takich cech wyjściowych jak: wiek chorych, płeć oraz roczny wskaźnik rzutów przed włączeniem do badania. W badaniu dla inebilizumabu uczestniczyli pacjenci bardziej obciążeni chorobą biorąc pod uwagę roczny wskaźnik rzutów choroby, który był znacznie wyższy niż analogiczny wskaźnik raportowany w badaniu dla satralizumabu. W przypadku pozostałych analizowanych cech demograficzno-klinicznych (rasa, czas trwania choroby) ze względu na brak danych w badaniu *SAkura Star* pełna ocena w tym zakresie była niemożliwa.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych cech demograficznych i klinicznych chorych włączonych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego.

Tabela 6. Najważniejsze cechy demograficzne i kliniczne chorych włączonych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Nazwa badania		N-Momentum IBZ vs PLC		SAkura Star STZ vs PLC	
Populacja		ITT	AQP4-IgG+	ITT	AQP4-IgG+*
Wielkość próby		174 vs 56	161 vs 52	62 vs 32	41 vs 23
Chorzy z AQP4-IgG+, n (%)		161 (93) vs 52 (93)	161 vs 52	41 (65) vs 23 (72)	41 vs 23
Wiek, średnia (zakres)		42,6 (18-73) vs 43 (18-74)	43,2 (18-73) vs 42,4 (18-74)	45,3 (12) vs 40,5 (10,5)	46 (22-70) vs 40,1 (20-56)
Płeć żeńska, n (%)		159 (91) vs 50 (89)	151 (94) vs 49 (94)	46 (73) vs 31 (97)	31 (75,6) vs 22 (95,7)
Rasa biała, n (%)		92 (53) vs 28 (50)	86 (53) vs 24 (46)	37 (59) vs 22 (69)	bd
Rasa azjatycka, n (%)		39 (22) vs 8 (14)	37 (23) vs 8 (15)	8 (13) vs 6 (19) ^{^^}	bd
Wyjściowy, roczny wskaźnik rzutów [ARR], średnia (SD)		1,73 (1,53) vs 1,57 (1,46)	1,68 (1,49) vs 1,46 (1,36)	1,4 (0,6) vs 1,5 (0,7)	0,91 (0,50) vs 1,02 (0,51) [^]
Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)		3,8 (1,8) vs 4,2 (1,7)	3,80 (1,8) vs 4,4 (1,6)	3,9 (1,5) vs 3,7 (1,6)	4,02 (1,50) vs 3,43 (1,55) [^]
Czas trwania choroby, średnia (SD)		2,4 (3,3) vs 2,8 (3,5)	2,5 (3,4) vs 2,9 (3,5)	bd	
Obszar zajęty podczas ostatniego rzutu choroby, n (%)	Nerw wzrokowy	85 (49) vs 21 (38)	77 (48) vs 19 (37)	bd	
	Rdzeń kręgowy	99 (57) vs 34 (61)	94 (58) vs 32 (62)	bd	
	Mózg	8 (5) vs 10 (18)	6 (4) vs 8 (15)	bd	
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem, n (%)		13 (7) vs 4 (7)	12 (7) vs 4 (8)	8 (13) vs 4 (13) ^{**}	5 (12,2) vs 4 (17,4) ^{**}

*dane pochodzą z dossier dla Satralizumabu https://www.e-ba.de/downloads/92-975-4938/2021_07_05_Modul4A_Satralizumab.pdf o ile nie oznaczono inaczej; ^ dane pochodzą z publikacji: [32]; **dane dotyczą odsetka chorych przyjmujących leczenie, którego celem jest zmniejszenie liczby limfocytów B; ^^ inna niż Japońska

4.4. Ocena heterogeniczności klinicznej w zakresie charakterystyk interwencji stosowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych

Wyniki oceny heterogeniczności w zakresie ramienia wspólnego pozwalającego na przeprowadzenie porównania pośredniego wskazują na spójność. W obu badaniach chorzy przyjmowali placebo, które podawano w dawce i schemacie identycznym jak leczenie aktywne. Biorąc pod uwagę, iż obie próby kliniczne oceniały skuteczność i bezpieczeństwo leków w monoterapii, stosowanie dodatkowego leczenia było zarobione. W badaniu *N-MOMentum* chorzy w momencie włączenia do badania mogli stosować doustne kortykosteroidy przez okres maksymalnie 14 dni, po których następowała trwająca maksymalnie tydzień faza obniżania dawki (*tapering*), celem uniknięcia rzutu choroby). W badaniu *SAkura Star* chorzy mogli stosować kortykosteroidy oraz dożylną immunoglobulinę jedynie w przypadku, gdy u chorego konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej (w przypadku wystąpienia rzutu choroby). Czas trwania randomizowanej fazy badania *N-MOMentum* wynosił 6,5 miesiąca (197 dni), podczas gdy w próbie klinicznej *SAkura Star* – 18 miesięcy.

Zestawienie włączonych badań pod względem najważniejszych charakterystyk interwencji analizowanych w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka interwencji stosowanych w fazie randomizowanej badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego

Nazwa badania	<i>N-MOMentum</i>	<i>SAkura Star</i>
Dawkowanie	IBZ w dawce 300 mg dożylnie w 1 oraz 15 dniu trwania badania (faza randomizowana) Placebo podawano w dawce i schemacie identycznym jak IBZ	STZ podawano w dawce 200 mg podskórnie w tygodniu 0,2,4 tygodniu oraz kolejno co 4 tygodnie Placebo podawano w dawce i schemacie identycznym jak STZ
Leczenie dodatkowe	Niedozwolone: niselektywne leki immunosupresyjne Chorzy w momencie włączenia do badania mogli stosować doustne kortykosteroidy przez okres maksymalnie 14 dni (celem uniknięcia rzutu choroby) Inne leczenie było zabronione podczas trwania badania	Niedozwolone: niselektywne leki immunosupresyjne Niedozwolone: kortykosteroidy oraz dożylna immunoglobulina (z wyjątkiem, gdy chory wymagał terapii ratunkowej)
Okres leczenia	197 dni (~6,5 miesięcy)	1,5 roku (18 miesięcy)

4.5. Ocena heterogeniczności klinicznej w zakresie analizowanych punktów końcowych zidentyfikowanych badań klinicznych

Ocenę punktów końcowych z zakresu skuteczności tj. czasu do wystąpienia rzutu zdefiniowanego protokołem badania przeprowadzono w obu analizowanych badaniach klinicznych. We obu próbach klinicznych pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia rzutu choroby w czasie trwania randomizowanej fazy badań. W obu przypadkach oceny występowania rzutu choroby dokonywał niezależny komitet (ang. AC, *adjudication committee*) zaślepiony co do przynależności chorych do ramion badania. Dodatkowo, w badaniach analizowano również występowanie rzutu w ocenie klinicysty/lekarza. W każdym z badań definicja rzutu była określona protokołem badania. W związku z brakiem ogólnie przyjętej definicji rzutu w literaturze, definicje przyjęte w badaniach *N-MOMentum* oraz *SAkura Star* są nie do końca zbieżne. Niemniej jednak ocena występowania rzutu

choroby opiera się na zmianach w zakresie sprawności/funkcjonalności chorych (skala EDSS, skala FSS). Dodatkowo, w przypadku badania *N-MOMentum* brano również pod uwagę występowanie określonych zmian w ostrości widzenia jak również występowanie aktywnych ognisk choroby (zobrazowane w badaniu MRI). Szczegółowe kryteria odnoszące się do definicji rzutu w analizowanych badaniach znajdują się odpowiednio w Tabeli 27 oraz Tabeli 28. Odnosząc się do zgodności w zakresie występowania rzutu w subpopulacji chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 pomiędzy oceną dokonaną przez niezależną komisję orzekającą oceną klinicysty widoczne jest, iż dzięki rygorystycznym kryteriom przyjętej definicji rzutu w badaniu *N-MOMentum* wskaźnik wskazanych w ocenie klinicysty przypadków wystąpienia rzutu ostatecznie odrzuconych przez niezależną komisję orzekającą był niewielki i wynosił jedynie 13,6%. Dla porównania analogiczny wskaźnik oszacowany w oparciu o dane z badania *SAkura Star* wynosił 25% podczas gdy w badaniu *SAkura Sky* aż 50% [29].

W obu badaniach oceniano wpływ leczenia na niepełnosprawność chorych, w obu badaniach podano odsetek chorych u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS, dodatkowo w badaniu *SAkura Star* średnią zmianę liczby punktów w tej skali w 24 tygodniu trwania badania brak było możliwości porównania tych danych.

Kolejno, w obu badaniach oceniano zmiany dotyczące ostrości widzenia przy obniżonym kontraście, jednakże w badaniach użyto różnych narzędzi stąd przeprowadzenie porównania w tym zakresie nie było możliwe.

Ponadto, ze względu na brak zbieżności z punktami końcowymi w badaniu *SAkura Star*, punkty końcowe z próby klinicznej *N-MOMentum* odnoszące się do skumulowanej, łącznej liczby hospitalizacji z powodu choroby (NMOSD) oraz łącznej, skumulowanej liczby aktywnych ognisk choroby nie zostały porównane.

Warto wskazać, iż w badaniu *SAkura Star* jak drugorzędowe punkty końcowe oceniano zmianę liczby punktów w skali obrazującej natężenie bólu (VAS) oraz zmianę liczby punktów w skali wpływu zmęczenia na codzienne funkcjonowanie chorego (FACIT) po 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, jakość życia chorych z użyciem skali SF-36v2 oraz EQ-5D, poczucie obciążenia opiekunów w skali Zarit Burden, dystans przebyty podczas marszu w teście T25FW. Niemniej jednak w żadnym z tych punktów końcowych nie udało się wykazać istnienia korzyści z zastosowanego leczenia satralizumabem.

W zakresie oceny bezpieczeństwa predefiniowane wspólne punkty końcowe obejmowały, wystąpienie zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, AE prowadzących do przerwania leczenia, AE prowadzących do zgonu oraz wybranych poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych analizowanych w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w fazie randomizowanej badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego [wskazano punkty końcowe oceniane w badaniu *N-MOMentum*]

Nazwa badania	<i>N-MOMentum</i>	<i>SAkura Star</i>
	TAK	TAK
Czas do wystąpienia rzutu choroby	(zgodnie z definicją określoną protokołem badania)	(zgodnie z definicją określoną protokołem badania)

Nazwa badania	N-MOmentum	SAkura Star
Odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS*	TAK	TAK (ponadto, analizowano zmianę liczby punktów w skali EDSS)
Zmiana obuocznej ostrości widzenia przy obniżonym kontraście, z użyciem tablicy pierścieniowej Landolt	TAK	TAK (z użyciem innego narzędzia [tablice Sloan])
Roczny wskaźnik rzutów	NIE (analizowano w ramach fazy OLE badania)	TAK
Łączna, skumulowana liczba aktywnych ognisk choroby (NMOSD)	TAK	NIE
Łączna, skumulowana liczba hospitalizacji będących wynikiem choroby (NMOSD)	TAK	NIE
Bezpieczeństwo	Zgony	TAK
	Utrata z badania ogółem	TAK**
	Utrata z badania z powodu AE	TAK**
	AE ogółem	TAK
	Ciężkie AE	TAK
	AE prowadzące do przerwania leczenia	TAK
	AE prowadzące do konieczności redukcji dawki u chorego	NIE
	AE prowadzące do zgonu	TAK
	Poszczególne AE	TAK

* pogorszenie w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowej (pogorszenie definiowano jako wzrost wynoszący ≥ 2 pkt w przypadku, gdy wyjściowa wartość wyniosła 0, lub jako wzrost wynoszący ≥ 1 pkt w przypadku, gdy wyjściowa wartość wyniosła 1-5, lub jako wzrost wynoszący $\geq 0,5$ pkt w przypadku, gdy wyjściowa wartość wyniosła $\geq 5,5$ pkt); **nie przedstawiono dla populacji docelowej tj. chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

4.6. Wnioski i końcowe podejście do analizy pośredniej

W wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności badań zidentyfikowano istnienie pewnych różnic w zakresie cech demograficzno-klinicznych chorych włączonych do badań N-MOmentum i SAkura Star. Wystąpienie wskazanych różnic w populacjach może wpływać na wyniki uzyskiwane przez chorych w badaniu. Stąd w przypadku stwierdzenia heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennych charakterystyk populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego w przypadku, zaleca się przeprowadzenie analizy pośredniej z dostosowaniem (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC). Warunkiem przeprowadzenia tego typu analiz jest zidentyfikowanie różnic w zakresie cech demograficzno-klinicznych chorych włączonych do badań mogących wpływać na wynik chorego oraz dostęp do danych z poziomu pacjenta przynajmniej dla jednego z badań. Dostęp do danych z poziomu pacjenta pozwala na ważenie efektu interwencji, tak aby określić jaki wynik zdrowotny powinien zostać uzyskany w przypadku zniesienia heterogenności.

Biorąc pod uwagę istnienie heterogeniczności klinicznej w zakresie wybranych cech demograficzno-klinicznych populacji chorych włączonych do porównywanych badań oraz dostępność wyników analizy pośredniej z dostosowaniem przeprowadzonej dla pierwszorzędowego punktu końcowego zasadne jest wykorzystanie tego rodzaju analizy do wnioskowania porównawczego.

W ramach analizy pośredniej przedstawione zostaną jedynie wyniki dla populacji docelowej objętej wnioskiem tj. chorych u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Wyniki przeprowadzonej oceny heterogeniczności odnoszącej się do analizowanych w badaniach punktów końcowych dotyczących skuteczności wskazują, iż ze względu na istnienie rozbieżności w zakresie wyboru ocenianych w badaniach drugorzędowych punktów końcowych lub formy prezentacji danych, porównanie pośrednie ograniczać się będzie do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego tj. czasu do wystąpienia rzutu choroby oraz odsetka chorych, u których zaobserwowano pogorszenie sprawności w skali EDSS.

W zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych: zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u chorego ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu chorego ogółem, infekcje dróg moczowych, ból stawów, reakcje związane z podaniem leku (infuzją), ból pleców, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych, depresja, opryszczka jamy ustnej, ból kończyn, świąd, wymioty, upadek, anemia, hipostezja (niedoczulica), nudności, śródmiąższowe zapalenie pęcherza, ból oka, grypa, zapalenie oskrzeli, nadciśnienie, objawy grypopodobne, łysienie, mialgia oraz zaparcia.

4.7. Wyniki dotyczące skuteczności

Biorąc pod uwagę istnienie heterogeniczności w zakresie cech wyjściowych populacji uczestniczących w badaniach stanowiących podstawę porównania pośredniego oraz dostępność analizy z dostosowaniem (MAIC) przeprowadzonej na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *N-MOMentum* oraz danych zagregowanych z badania *SAkura Star* uznano za bardziej wiarygodne przeprowadzenie wnioskowania w oparciu o wyniki analizy MAIC.

Analizę przeprowadzono dla punktu końcowego: czas do wystąpienia rzutu choroby, przy czym ocena rzutu przeprowadzona była przez



Tabela 10. Skuteczność: IBZ vs STZ (N-MOmentum, SAKura Star)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC	STZ vs PLC	IBZ vs STZ
	OR (95% CI)		
Odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS	0,37 (0,18; 0,76)	0,40 (0,14; 1,17)	0,87 (0,24; 3,14)*

Wyniki pogrubione wskazują na istotne statystycznie różnice; *obliczono na podstawie dostępnych danych

W wyniku przeprowadzonej analizy pośredniej obliczony iloraz szans dla porównania inebilizumab vs satralizumab wynosi 0,87 (95% CI: 0,24; 3,14) co oznacza, że wystąpienia pogorszenia sprawności w rozszerzonej skali EDSS jest numerycznie niższa u chorych leczonych inebilizumabem, to uzyskana różnica pomiędzy ocenianymi grupami jest nieistotna statystycznie.

4.8. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Bezpieczeństwo: IBZ vs STZ (N-MOmentum, SAKura Star)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC	STZ vs PLC	IBZ vs STZ
	OR (95% CI)		
Zgony	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń
Zdarzenia niepożądane ogółem	1,08 (0,54; 2,16)	3,15 (0,87; 11,44)	0,34 (0,08; 1,48)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0,36 (0,11; 1,25)	1,37 (0,32; 5,92)	0,27 (0,04; 1,79)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC	STZ vs PLC	IBZ vs STZ
	OR (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u chorego ogółem	3,69 (0,06; 234,31)	0,25 (0,01; 5,16)	14,59 (0,09; 2465,01)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu chorego ogółem	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń
Infekcje dróg moczowych	1,18 (0,42; 3,36)	0,87 (0,25; 3,07)	1,36 (0,27; 6,95)
Ból stawów	2,76 (0,61; 12,42)	12,11 (0,41; 361,85)	0,23 (0,01; 9,36)
Ból pleców	1,83 (0,39; 8,55)	0,53 (0,10; 2,85)	3,48 (0,35; 34,27)
Ból głowy	1,05 (0,33; 3,39)	0,72 (0,15; 3,54)	1,46 (0,20; 10,54)
Zapalenie nosogardzieli	0,62 (0,22; 1,74)	3,06 (0,34; 27,90)	0,20 (0,02; 2,32)
Biegunka	0,72 (0,19; 2,98)	4,33 (0,13; 146,61)	0,17 (0,01; 7,56)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,12; 2,27)	0,62 (0,17; 2,30)	0,85 (0,12; 6,09)
Depresja	0,24 (0,06; 0,93)	8,01 (0,26; 248,13)	0,03 (0,001; 1,20)
Opryszczka jamy ustnej	0,10 (0,01; 1,004)	2,62 (0,07; 100,51)	0,04 (0,01; 2,88)
Ból kończyn	0,08 (0,01; 0,69)	1,80 (0,33; 9,75)	0,04 (0,01; 0,68) p = 0,025
Świąd	0,60 (0,01; 0,52)	8,01 (0,26; 248,13)	0,01 (0,00; 0,43) p = 0,018
Wymioty	0,08 (0,01; 0,69)	1,13 (0,10; 13,16)	0,07 (0,002; 1,82)
Upadek	2,32 (0,28; 19,30)	2,38 (0,25; 22,66)	0,98 (0,04; 21,50)
Anemia	0,97 (0,19; 4,95)	2,62 (0,07; 100,51)	0,37 (0,01; 20,02)
Hipestezja (niedoczulica)	1,64 (0,19; 14,32)	4,33 (0,13; 146,61)	0,38 (0,01; 23,64)
Nudności	0,97 (0,19; 4,95)	1,80 (0,33; 9,79)	0,54 (0,05; 5,63)
Śródmiąższowe zapalenie pęcherza	6,45 (0,11; 381,34)	2,62 (0,07; 100,51)	2,46 (0,01; 584,40)
Ból oka	1,63 (0,19; 14,32)	2,62 (0,07; 100,51)	0,62 (0,01; 43,35)
Grypa	0,64 (0,11; 3,58)	0,83 (0,13; 5,36)	0,77 (0,06; 9,77)
Zapalenie oskrzeli	0,48 (0,08; 2,92)	0,26 (0,02; 3,07)	1,81 (0,09; 38,44)
Nadciśnienie	0,48 (0,08; 2,92)	4,33 (0,13; 146,61)	0,11 (0,00; 5,77)
Objawy grypopodobne	0,48 (0,08; 2,92)	0,25 (0,01; 5,16)	1,88 (0,06; 63,36)
Łysienie	0,16 (0,01; 1,76)	2,62 (0,07; 100,51)	0,06 (0,00; 4,74)
Mialgia	0,16 (0,01; 1,76)	6,12 (0,19; 195,90)	0,03 (0,00; 1,75)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC	STZ vs PLC	IBZ vs STZ
	OR (95% CI)		
Zaparcia	0,11 (0,01; 1,45)	0,54 (0,07; 4,10)	0,19 (0,01; 5,37)

Wyniki pogrubione wskazują na istotne statystycznie różnice, *obliczono na podstawie dostępnych danych

W wyniku przeprowadzonej analizy pośredniej dla większości analizowanych punktów końcowych brak jest istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy chorymi leczonymi inebilizumabem a pacjentami stosującymi satralizumab.

Wyjątek stanowią dwa punkty końcowe tj. ból kończyn i świąd, w przypadku których przeprowadzona analiza pośrednia wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic na korzyść leczenia inebilizumabem. Obliczone ilorazy szans dla tych punktów końcowych wynoszą odpowiednio: 0,04 (95% CI: 0,01; 0,68) oraz 0,01 (95% CI: 0,00; 0,43).

5. DŁUGOTERMINOWA OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INEBILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBYMI ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD) Z POTWIERDZONĄ OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO AKWAPORYNIE 4

N-MOMentum OLE [36] to badanie *extension* prowadzone w schemacie otwartym (ang. *open-label*) oceniające efektywność kliniczną inebilizumabu w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 (AQP4-IgG+), którzy ukończyli leczenie w badaniu *N-MOMentum*.

Pacjenci uczestniczący w randomizowanej fazie badania *N-MOMentum*, którzy uczestniczyli w badaniu RCT w czasie, gdy zakończono rekrutację, lub pacjenci, u których w trakcie badania wystąpił rzut choroby, po zakończeniu 28-tygodniowego badania, mogli dobrowolnie przejść do otwartego przedłużenia badania (*N-MOMentum OLE*²). W otwartej fazie badania zarówno pacjenci rozpoczynający leczenie inebilizumabem jak i chorzy kontynuujący terapie [w celu utrzymania deplecji komórek B i maskowania randomizowanego okresu badania] przyjmowali lek doustnie w dawce 300 mg w 1. oraz 15. dniu fazy przedłużonej. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali inebilizumab w dawce 300 mg co 6 miesięcy przez co najmniej 2 lata.

W momencie końcowej analizy danych (data odcięcia danych: 18 grudnia 2020 r.) mediana ekspozycji na pacjenta w dowolnej populacji otrzymującej IBZ wynosiła 1178 dni [IQR: 856–1538], a całkowita ekspozycja wynosiła 730 pacjento-lat. Podczas randomizowanej oraz otwartej fazy badania lek otrzymywało ogółem 225 pacjentów z NMOSD, z czego 208 pacjentów (92%) stanowili chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Spośród 174 pacjentów otrzymujących inebilizumab podczas fazy randomizowanej (161 pacjentów AQP4-IgG+) do fazy otwartej badania przeszło 165 pacjentów (154 pacjentów AQP4-IgG+). Natomiast spośród 56 pacjentów otrzymujących PLC w czasie fazy randomizowanej badania, do fazy otwartej weszło 51 pacjentów (47 pacjentów AQP4-IgG+).

Szczegółowa charakterystyka badania została przedstawiona w Rozdziale 11.5.

5.1. Skuteczność kliniczna

Dane z zakresu skuteczności przedstawiono dla pacjentów z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 (AQP4-IgG+). Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- ✓ Czas do wystąpienia rzutu choroby;

² Chorzy uczestniczący w randomizowanej fazie badania mogli kontynuować swój udział w przedłużonej fazie eksperymentu w przypadku gdy ukończyli 197 dzień badania lub w przypadku gdy w trakcie trwania randomizowanej fazy badania doszło do wystąpienia rzutu choroby [ocena przez niezależny komitet, zgodnie z definicją przyjętą w protokole badania], uczestniczyli w randomizowanej fazie badania w momencie gdy zaobserwowano wystąpienie 67 przewidzianych protokołem badania rzutów choroby lub w przypadku gdy uczestniczyli w randomizowanej fazie badania i zakończono proces rekrutacji. Chorzy którzy zostali wycofani z randomizowanej fazy badania z powodów innych niż wystąpienie rzutu lub wystąpienie 67 przewidzianych protokołem badania rzutów choroby nie kwalifikowali się do włączenia do fazy przedłużonej badania.

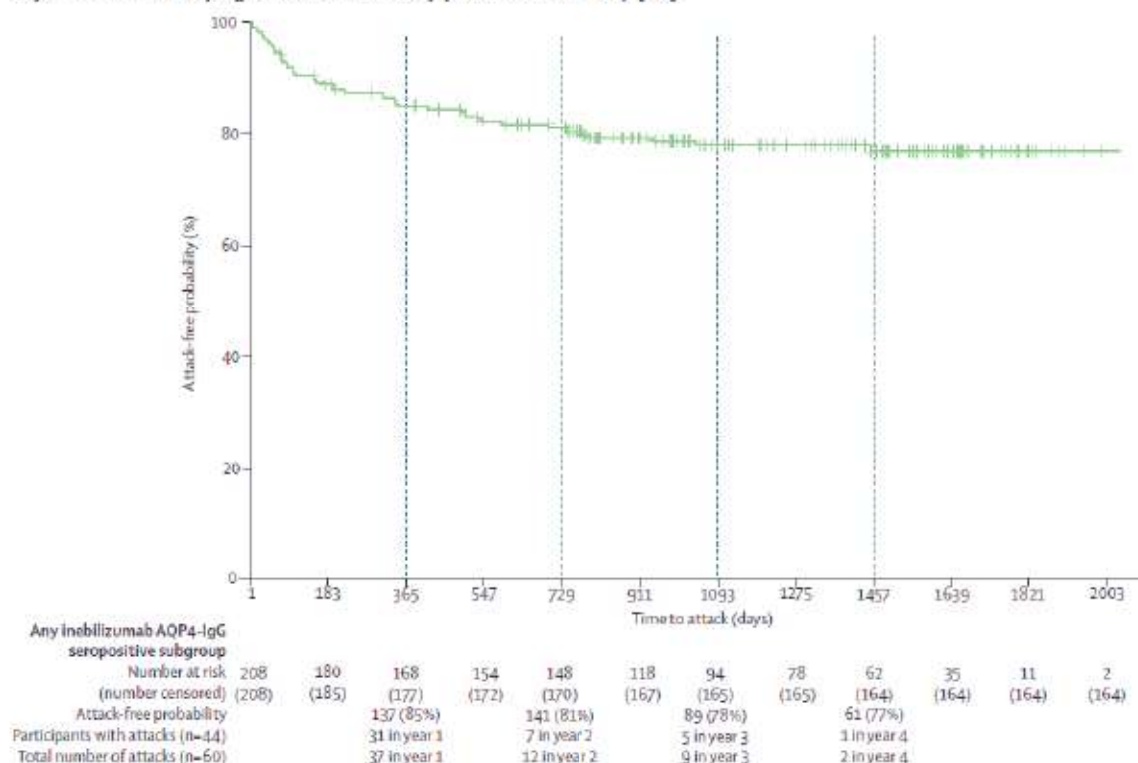
- ✓ Roczny wskaźnik rzutów (ang. ARR, *annualized relapse rate*);
- ✓ Zmiana w skali EDSS względem wartości wyjściowej;
- ✓ Średni roczny wskaźnik hospitalizacji będących wynikiem choroby (NMOSD);
- ✓ Zmiany w średnim rocznym wskaźniku nowych/powiększających się ognisk choroby w obrazach T2.

Dokładne definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.5).

W ramach fazy randomizowanej lub otwartej badania odnotowano 60 rzutów choroby, których doświadczyło łącznie 44/208 (21%) pacjentów (Wykres 1).

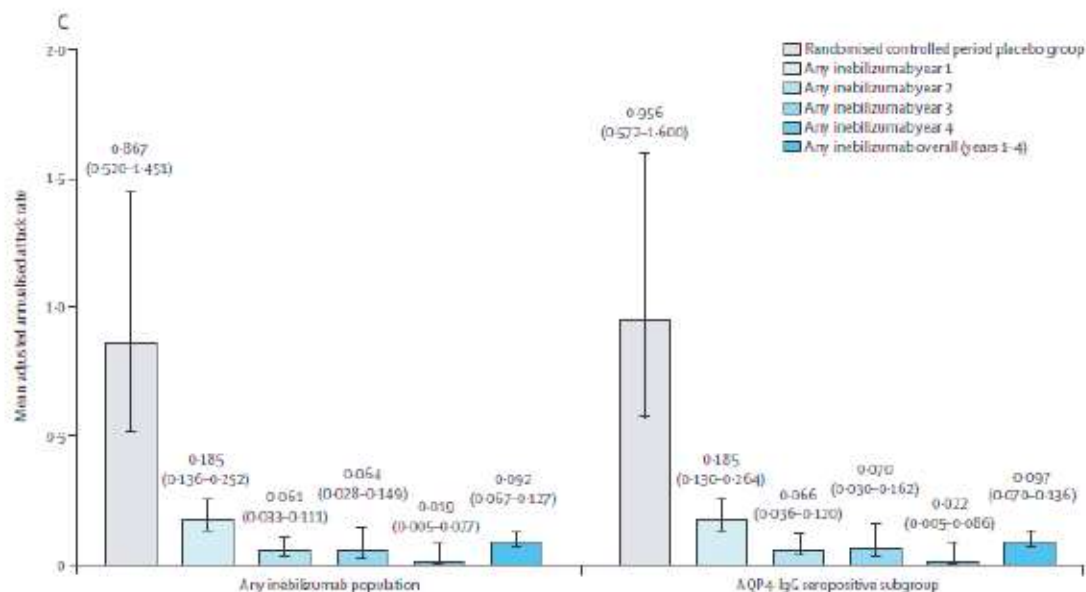
Oszacowane w oparciu o krzywą *Kapłana-Meiera* prawdopodobieństwo pozostania chorego bez rzutu choroby wynosiło odpowiednio po 1., 2. 3. oraz 4 roku 85%, 81%, 78% oraz 77%.

Wykres 1. Czas do wystąpienia rzutu choroby (N-MOmentum OLE) [36]



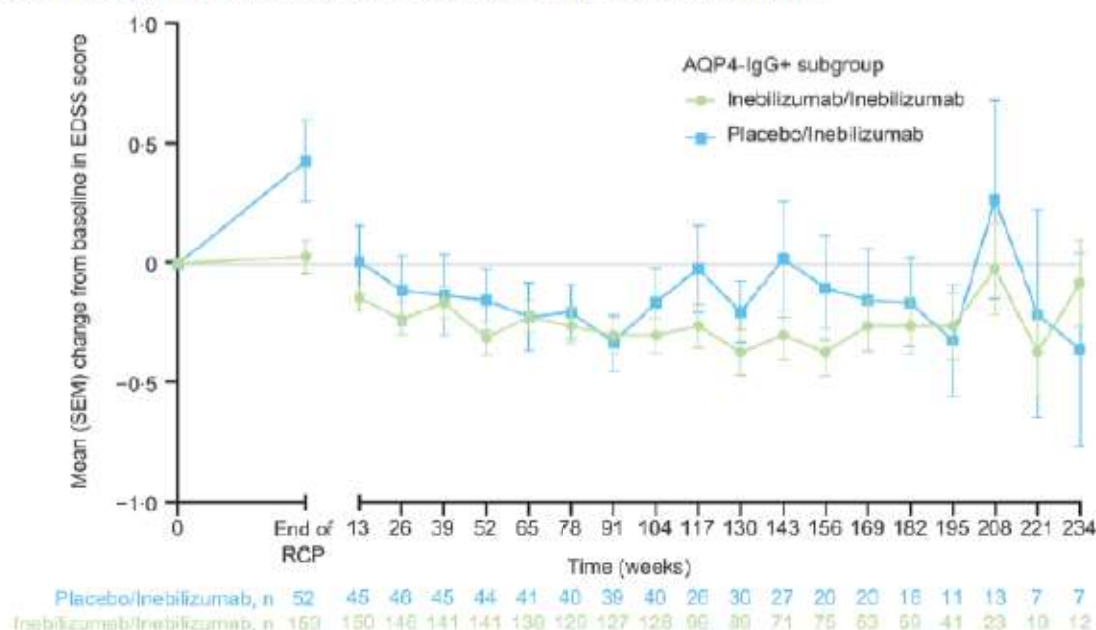
Ponadto, obserwowano stopniowy spadek średniej wartości rocznego wskaźnika rzutów (Wykres 2). Na koniec badania skorygowany średni roczny wskaźnik rzutów dla populacji chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 stosujących inebilizumab wynosił 0,097 (95% CI: 0,070–0,14). Dla porównania wskaźnik ten w grupie placebo [faza randomizowana badania] wynosił 0,956 (95% CI: 0,57–1,60) (Wykres 2).

Wykres 2. Średni roczny wskaźnik rzutów choroby: ARR (N-MOmentum OLE) [36]



Ocena w zakresie skali niesprawności (EDSS) dla populacji chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 wskazuje, iż korzyści z leczenia inebilizumabem utrzymywały się podczas fazy *open-label*, zarówno u pacjentów wcześniej leczonych inebilizumabem, jak również u pacjentów otrzymujących placebo podczas fazy randomizowanej, bez wyraźnych różnic w czasie między grupami (Wykres 3). Przez ponad 4 lata leczenia inebilizumabem średnie wyniki EDSS utrzymywały się poniżej lub w pobliżu wartości wyjściowych u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy otrzymującej inebilizumab; u pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo średnie wyniki EDSS znormalizowały się do poziomów wyjściowych po rozpoczęciu leczenia inebilizumabem.

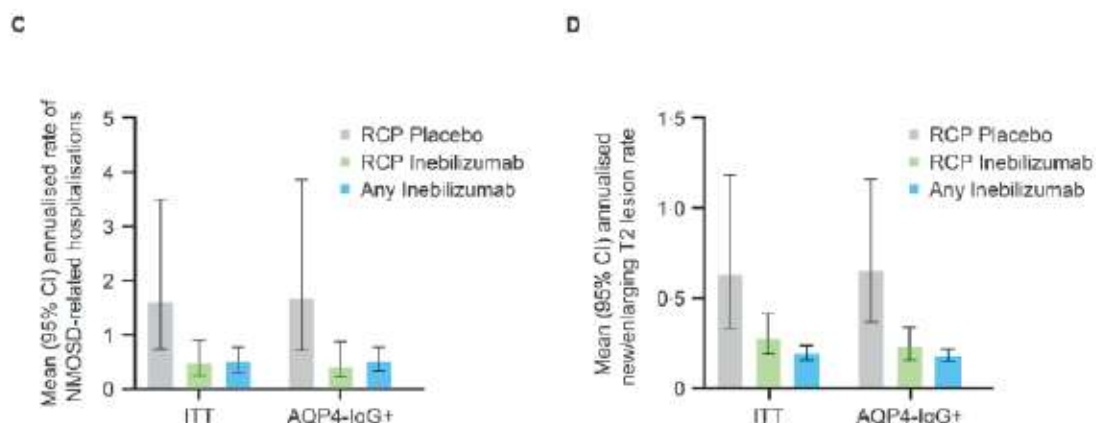
Wykres 3. Zmiana w skali EDSS względem wartości wyjściowej (N-MOmentum OLE) [36]



Również dla wskaźnika hospitalizacji będącego wynikiem choroby (NMOSD) oraz dla rocznego wskaźnika aktywnych ognisk choroby korzyści ze stosowania inebilizumabu utrzymywały się przy kontynuacji leczenia inebilizumabem. Średni roczny wskaźnik hospitalizacji dla populacji chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 stosujących inebilizumab wynosił 0,15 (95% CI: 0,10-0,23) na zakończenie badania [Wykres 4, C].

Średni roczny wskaźnik aktywnych ognisk choroby w populacji chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 był zbliżony podczas fazy randomizowanej oraz podczas fazy *open-label* (Wykres 4, D). Na zakończenie badania średni roczny wskaźnik aktywnych ognisk choroby wynosił 0,6 (95% CI: 0,50-0,73) w podgrupie chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG+).

Wykres 4. Średni roczny wskaźnik hospitalizacji będących wynikiem choroby (NMOSD) [C] oraz średnia roczna liczba aktywnych ognisk choroby [D] (N-MOmentum OLE) [36]



5.2. Bezpieczeństwo

W badaniu *N-MOMentum OLE* w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- ✓ Zgony;
- ✓ Zdarzenie niepożądane ogółem;
- ✓ Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ✓ Poważne zdarzenia niepożądane;
- ✓ Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;
- ✓ Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. *treatment-emergent adverse events*; TEAEs) ogółem;
- ✓ Najczęściej występujące poszczególne TEAE;
- ✓ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem;
- ✓ Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji chorych stosujących inebilizumab w ramach fazy randomizowanej lub otwartej badania (N=225) oraz dla populacji pacjentów otrzymujących inebilizumab wyłącznie w ramach fazy randomizowanej badania (N=174). W badaniu *N-MOMentum OLE* nie przedstawiono danych z zakresu bezpieczeństwa dla pacjentów z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Bezpieczeństwo: IBZ (*N-MOMentum OLE*) [36]

Punkt końcowy, n (%)	Populacja pacjentów leczona IBZ podczas fazy randomizowanej lub otwartej badania (N=225)		Populacja pacjentów otrzymujących IBZ podczas fazy randomizowanej (N=174)	
	n (%)	Średni wskaźnik zdarzeń na pacjenta/lata (95% CI)	n (%)	Średni wskaźnik zdarzeń na pacjenta/lata (95% CI)
Zgony	3 (1%)	0,0041 (0,00085; 0,012)	0	-
Co najmniej 1 TEAE	208 (92%)	0,28 (0,25; 0,33)	127 (73%)	1,50 (1,30; 1,80)
Co najmniej jedno poważne AE	55 (24%)	0,075 (0,057; 0,098)	15 (9%)	0,18 (0,10; 0,30)
Co najmniej jedno ciężkie AE	46 (20%)	0,063 (0,046; 0,084)	9 (5%)	0,11 (0,050; 0,21)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia	7 (3%)	0,0096 (0,0039; 0,020)	2 (1%)	0,024 (0,0029; 0,088)
Najczęściej występujące TEAE*				
Zakażenie układu moczowego	59 (26%)	0,081 (0,061; 0,10)	20 (11%)	0,24 (0,15; 0,37)
Zapalenie nosogardzieli	47 (21%)	0,064 (0,047; 0,086)	13 (7%)	0,16 (0,084; 0,27)
Ból stawów	39 (17%)	0,053 (0,038; 0,073)	18 (10%)	0,22 (0,13; 0,34)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	35 (16%)	0,048 (0,033; 0,067)	5 (3%)	0,061 (0,020; 0,14)
Ból głowy	34 (15%)	0,047 (0,032; 0,065)	14 (8%)	0,17 (0,093; 0,28)
Ból pleców	31 (14%)	0,042 (0,029; 0,060)	13 (7%)	0,16 (0,084; 0,27)

Punkt końcowy, n (%)		Populacja pacjentów leczona IBZ podczas fazy randomizowanej lub otwartej badania (N=225)		Populacja pacjentów otrzymujących IBZ podczas fazy randomizowanej (N=174)	
		n (%)	Średni wskaźnik zdarzeń na pacjento/lata (95% CI)	n (%)	Średni wskaźnik zdarzeń na pacjento/lata (95% CI)
Reakcje związane z infuzją leku		29 (13%)	0,040 (0,027; 0,057)	16 (9%)	0,19 (0,11; 0,31)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania					
Co najmniej 1 AE specjalnego zainteresowania		179 (80%)	0,25 (0,21; 0,28)	83 (48%)	1,0 (0,80; 1,20)
Reakcje związane z infuzją		29 (13%)	0,040 (0,027; 0,057)	16 (9%)	0,19 (0,11; 0,31)
Infekcje	Ogółem	168 (75%)	0,23 (0,20; 0,27)	68 (39%)	0,82 (0,64; 1,0)
	Opryszczka zwykła	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	0	-
	Wirus opryszczki wargowej	2 (1%)	0,0027 (0,00033; 0,0099)	0	-
	Półpasiec	3 (1%)	0,0041 (0,00085; 0,012)	0	-
Zakażenie oportunistyczne	Ogółem	2 (1%)	0,0027 (0,00033; 0,0099)	0	-
	Grzybicze zakażenie dróg oddechowych	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	0	-
Nieprawidłowa czynność wątroby		16 (7%)	0,022 (0,013; 0,036)	8 (5%)	0,097 (0,042; 0,19)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Ogółem	9 (4%)	0,012 (0,0056; 0,023)	2 (1%)	0,024 (0,0029; 0,088)
	Łagodny guz jajnika	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	1 (1%)	0,012 (0,00031; 0,067)
	Rak piersi (kobieta)	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	0	-
	Rak jelita grubego	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	0	-
	Gruzołakowłókniak piersi	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	0	-
	Oponiak	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	0	-
	Łagodny guz przysadki mózgowej	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	1 (1%)	0,012 (0,00031; 0,067)
	Ból nowotworowy	1 (<1%)	0,0014 (0,000035; 0,0076)	0	-
	Mięśniak gładkokomórkowy macicy	2 (1%)	0,0027 (0,00033; 0,0099)	0	-

*Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u >10% uczestników w dowolnej populacji leczzonej inebilizumabem; ND – nie dotyczy

Długoterminowe leczenie z zastosowaniem inebilizumabu było dobrze tolerowane. Profil zdarzeń niepożądanych dla chorych przyjmujących inebilizumab w randomizowanej lub otwartej fazie badania był zbliżony do profilu zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących inebilizumab podczas fazy randomizowanej. Podczas fazy otwartej badania zareportowano trzy zgony (z powodu zdarzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym przyczynie oraz zapalenia płuc, niewydolności oddechowej wynikającej z rzutu choroby i wirusowego zapalenia płuc związanego z COVID-19). Wszystkie opisane powyżej przypadki zgonów uznano za niezwiązane z leczeniem.

Do najczęściej występujących TEAEs wśród chorych przyjmujących inebilizumab w randomizowanej lub otwartej fazie badania należały: zakażenie układu moczowego (26%), zapalenie nosogardzieli (21%), bóle stawów (17%), zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), ból głowy (15%), ból pleców (14%) oraz reakcje związane z infuzją (13%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nowotwory był niski, średni wskaźnik zapadalności wynosił 0,012 (95% CI: 0,0056–0,023) na pacjento/rok. Pomimo, iż nie

przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych seropozytywnych, to autorzy publikacji wskazali, iż profil bezpieczeństwa chorych seropozytywnych leczonych inebilizumabem w fazie randomizowanej lub otwartej badania był zbliżony do profilu zdarzeń niepożądanych całej populacji leczonej.

Podczas randomizowanej oraz otwartej fazy badania 7 pacjentów (3%, N=225) trwale przerwało leczenie z powodu TEAE związanych z leczeniem inebilizumabem: 2 pacjentów podczas fazy randomizowanej (z powodu atypowego zapalenia płuc i miastenii) oraz 5 pacjentów podczas fazy *open-label* (z powodu neutropenii, zespołu odstawiennego (po steroidoterapii), stłuszczenia wątroby, zapalenia płuc, pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby i raka piersi).

W przypadku TEAE specjalnego zainteresowania częstość występowania reakcji związanych z podaniem leku (infuzją) wśród chorych przyjmujących inebilizumab w randomizowanej lub otwartej fazie badania wynosiła 11,1 (95% CI: 8,8-13,8) na 100 pacjento/lat (co odpowiada wartości 0,04 [95% CI: 0,027-0,057] na pacjento/rok). Wszystkie odnotowane reakcje związane z infuzją cechowały się niskim stopniem nasilenia (1 lub 2). Podczas trwania fazy *open-label* reakcje związane z infuzją odnotowano u 17/216 pacjentów (8%). Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była niższa u pacjentów, którzy otrzymywali inebilizumab przez cały okres badania (10/165 [6%] w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej placebo (7/51 [14%])).

Tabela 13. Częstość występowania infekcji w populacji pacjentów otrzymujących inebilizumab (*N-MOMentum OLE*) [36]

Punkt końcowy, n (%)	Populacja pacjentów leczona IBZ podczas fazy randomizowanej lub otwartej badania (N=225)				
	Ogółem	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Liczba infekcji	570	252	136	98	57
Całkowita ekspozycja (pacjento/lata)	730,4	216,6	199,6	158,3	103,4
Częstość (95% CI) na 100 pacjento/lat	78,0 (71,8-84,7)	116,3 (102,4-131,6)	68,1 (57,2-80,6)	61,9 (50,3-75,5)	55,1 (41,7-71,4)

Częstość występowania infekcji wśród chorych przyjmujących inebilizumab w randomizowanej lub otwartej fazie badania wynosiła 78,0 (95% CI: 71,8-84,7) na 100 pacjento/lat. Autorzy publikacji Cree 2024 podkreślili, iż częstość infekcji nie wzrastała wraz z wydłużaniem się ekspozycji na inebilizumab (Tabela 13). Wśród 225 pacjentów leczonych inebilizumab u 25 pacjentów (11%) odnotowano infekcje związane z TEAE o 3 lub wyższym stopniu nasilenia. Spośród tych zdarzeń jedynie infekcje dróg moczowych (8 [4%]) oraz zapalenie płuc (5 [2%]) wystąpiły u więcej niż u jednego pacjenta. Ponadto w badaniu nie wykazano dowodów na korelację między stężeniami IgG (normalne, łagodne, umiarkowane lub ciężkie) a występowaniem jakiegokolwiek infekcji (p=0,76) lub infekcji o stopniu nasilenia 3 lub wyższym (p=0,10). Podobne wyniki uzyskano dla stężeń IgM oraz IgA.

6. DODATKOWA OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ INEBILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBIAMI ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD)

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest produkt leczniczy Uplizna® (inebilizumab, IBZ) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie obserwacyjne – Osborne 2024 [37] prezentującą retrospektywne wyniki serii 14 pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), u których dokonano zmiany leczenia z rytuksymabu na inebilizumab. Obserwacja chorych została podzielona na dwa etapy. Pierwszy dotyczył leczenia rytuksymabem, drugi leczenia inebilizumabem.

Do badania włączono 14 dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD). Średni wiek w momencie diagnozy wynosił 37,8 (zakres: 18-62) lat. Większość grupy leczonej stanowiły kobiety (78,6%). Spośród wszystkich chorych, u 13 (92,9%) pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał anty-AQP4. Niespełna dwie trzecie (64,3%) chorych przed podaniem leczenia rytuksymabem stosowała inne leczenie. Z czego połowa chorych leczonych przyjmowała steroidy, immunoglobuliny lub wymianę osocza, podczas gdy druga połowa pacjentów stosowała doustne niselektywne leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna). Szczegółowe dane odnoszące się do charakterystyki wyjściowej chorych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Etap I – leczenie rytuksymabem

W pierwszym etapie badania obejmującym leczenie rytuksymabem wszyscy chorzy stosowali dożylnie rytuksymab w dawce 1000 mg co 6 miesięcy. Dwóch chorych stosowało leczenie skojarzone, dodatkowo przyjmując niselektywne leki immunosupresyjne (m.in. mykofenolan mofetylu). W trakcie terapii rytuksymabem włączenia leczenia kortykosteroidami wymagało 4 (28,6%) chorych. Czas trwania terapii kortykosteroidami wahał się od niespełna 4 tygodni do ponad 12 tygodni. Średni czas leczenia rytuksymabem wynosił 38,6 (zakres: 0,3-7,0 lat) miesięcy.

W czasie terapii rytuksymabem u 10 (71,4%) chorych odnotowano 17 przypadków rzutów choroby. U 6 pacjentów powodem wystąpienia rzutu z „przełamania” („breakthrough disease”), u pozostałych 4 chorych powodem wystąpienia rzutu było opóźnienie leczenia. U 6 chorych, którzy doświadczyli rzutu z „przełamania” średni czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia rzutu choroby wynosił 26,5 miesiąca. W przypadku 4 chorych, u których wystąpienie rzutu było konsekwencją opóźnienia leczenia średni czas trwania opóźnienia w leczeniu rytuksymabem wynosił 48 miesięcy. Podczas leczenia rytuksymabem u dwóch chorych doszło do wystąpienia reakcji związanych z infuzją leku takich jak mgła mózgowa, encefalopatia, ból głowy oraz uczucie łaskotania w gardle oraz na twarzy, pomimo otrzymywania przez nich uprzedniej premedykacji. Jeden chory doświadczył wystąpienia infekcji w postaci łagodnego zakażenia dróg moczowych, które ustąpiło po zastosowaniu leczenia (antybiotykoterapia).

Etap II – leczenie inebilizumabem

Analizując przyczyny zmiany leczenia wskazano, spośród wszystkich 14 pacjentów, w przypadku 6 chorych (42,9%) powodem zmiany leczenia było wystąpienie rzutu będącego wynikiem aktywności choroby lub jej progresji. W przypadku kolejnych 7 (50%) chorych decyzja dotycząca chęci zmiany leczenia została podjęta przez samego pacjenta. Opóźnienie w podaniu terapii stanowiło przyczynę zmiany leczenia u jednego chorego (7,1%).

Spośród wszystkich chorych zmieniających leczenie, 3 (21,4%) pacjentów zrobiło to w okresie 3 miesięcy, 7 chorych (50%) w okresie od 4 do 6 miesięcy, podczas gdy 4 (28,6%) chorych w okresie po 6 miesiącach od podania ostatniej dawki rytuksymabu.

Wszyscy chorzy przyjmowali dożylnie inebilizumab w dawce 300 mg w 1 oraz 15 dniu od rozpoczęcia leczenia (faza wysycająca), następnie co kolejne 6 miesięcy (faza podtrzymująca). Wszyscy, z wyjątkiem jednego chorego przyjmowali lek w monoterapii. Jeden pacjent czasowo przyjmował mykofenolan mofetylu przez okres podania dwóch pierwszych dawek inebilizumabu. Średni czas trwania leczenia inebilizumabem: wynosił 19,3 (zakres: 9 – 35) miesięcy.

Analiza efektywności praktycznej wskazuje, iż w trakcie trwania leczenia u żadnego chorego nie doszło do wystąpienia rzutu choroby. Ocena w zakresie zmian liczby punktów w rozszerzonej skali niesprawności (EDSS) wskazuje, iż u wszystkich trzech chorych (100%), u których oceniano ten parametr doszło do wystąpienia poprawy (spadek o 0,5 punktu). Ponadto, u dwóch chorych przeprowadzono ocenę w zakresie szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp), z użyciem narzędzia T25-FW (ang. *Timed 25-Foot Walk*). Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują, iż u jednego pacjenta doszło do znaczącej poprawy w zakresie funkcji motorycznych, podczas gdy drugi chory odnotował jedynie niewielką poprawę w tym zakresie.

Kolejno, u dwóch chorych dokonano oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF-36 (ang. *The Short Form 36*) wyniki w zakresie tego punktu końcowego wskazują, iż pacjenci ci doświadczyli jedynie niewielkiej poprawy jakości życia.

Kolejno u 10 (71,4%) chorych przeprowadzono ocenę wydolności funkcjonowania w zakresie prostych czynności dnia codziennego wg narzędzia ADL (ang. *Activities of Daily Living*). W wyniku zastosowanego leczenia inebilizumabem 6 chorych doświadczyło poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania.

W badaniu zbierano również dane odnoszące się do oceny w zakresie objawów choroby przeprowadzonej przez samych chorych uczestniczących w badaniu. Siedmiu chorych zgłosiło zmiany w zakresie objawów choroby po zmianie leczenia z rytuksymabu na inebilizumab. Wyraźnej poprawy w zakresie objawów choroby doświadczyło 6 (86%) chorych. Jeden pacjent (7,1%) zgłosił zaostrzenie objawów choroby, doświadczając objawów takich jak ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, spastyczność i senność.

Analizując dane odnoszące się do bezpieczeństwa terapii inebilizumabem wskazano, iż nie odnotowano konieczności jednoczesnego podania kortykosteroidów. Nie stwierdzono występowania reakcji związanych z infuzją leku jak również przypadków infekcji w trakcie trwania leczenia.

Podsumowując, wyniki badania wskazują, iż zastosowanie inebilizumabu zapewnia osiągnięcie korzyści klinicznej w postaci skutecznej kontroli choroby przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa u chorych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), uprzednio leczonych rytuksymabem.

Szczegółowy opis badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka i wyniki badania Osborne 2024 [37]

Osborne 2024 [37]		
Metodyka		
Rodzaj badania	Retrospektywna, wieloośrodkowa (n=7) analiza przypadków chorych objętych leczeniem z powodu NMOSD na terenie Stanów Zjednoczonych	
Podtyp badania wg AOTMIT	IVA	
Ocena w skali NICE	5/8 pkt	
Populacja		
Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze)		
Kryteria włączenia:		
✓ Wiek co najmniej 18 lat,		
✓ Udokumentowana diagnoza zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), chorzy leczeni rytuksymabem, u których dokonano zmiany leczenia podając inebilizumab i którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku		
Kryteria wykluczenia:		
✓ Chorzy u których po zaprzestaniu leczenia rytuksymabem wdrożono/kontynuowano nieselektywne leki immunosupresyjne (azatiopryna, MMF) lub leczenie biologiczne (ekulizumab)		
Charakterystyka populacji (najważniejsze)		
Wielkości próby, N		IBZ
		14*
Wiek w momencie diagnozy**, lata, średnia (zakres)		37,8 (18-62)
Płeć żeńska**, n (%)		11 (78,6)
Rasa, n (%)	Czarna/Afro Amerykańska	8 (57,1)
	Biała	5 (35,7)
	Inna	1 (7,1)
Chorzy seropozytywni w kierunku przeciwciał AQP4, n (%)		13 (92,9)
Metoda testowania AQP4**, n (%)	Cell based assay - CBA	11 (78,6)
	ELISA i CBA/ ELISA	2 (14,2)
Wynik oznaczenia MOG-Ab**, n (%)	Negatywny/nieokreślony/niskie miano	1 (7,1)
	Nie oznaczono	13 (92,9)
Obszar zajęty chorobą, n (%)	Nerw wzrokowy	6 (42,9)
	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	10 (7,1)
	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego **, z zajęciem co najmniej 3 segmentów kręgowych	8 (80,0)
	Zespół „area postrema” (APS)	2 (14,3)
	Ostry zespół pnia mózgu	1 (7,1)
Historia medyczna chorych przed podaniem rytuksymabu		
Czas od momentu wystąpienia objawów choroby do diagnozy, średnia (zakres)		28,8 (0-122) miesięcy
Inne choroby o podłożu autoimmunologicznym, n (%)	Choroba Hashimoto	1 (7,1)
	Toczeń rumieniowaty układowy	1 (7,1)

Osborne 2024 [37]		
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Nie	5 (35,7)
	Kortykosteroidy, wymiana osocza (PLEX) oraz immunoglobuliny (IVIg)	7 (50,0)
	Doustne nieselektywne leki immunosupresyjne (m.in. AZA, MMF)	7 (50,0)
	Leki działające na receptor CD20/Przeciwciała anty CD-20	1 (7,1)
Leki stosowane w ramach I linii leczenia, n (%) (średni czas trwania leczenia: 2,9 lat)	Metyprednizolon dożylnie	3 (21,4)
	Azatiopryna (AZA)	2 (14,2)
	Mykofenolan mofetylu (MMF)	2 (14,2)
	Immunoglobuliny dożylnie (IVIg)	1 (7,1)
	Wymiana osocza (PLEX)	1 (7,1)
Leki stosowane w ramach II linii leczenia, n (%) (średni czas trwania leczenia: 3,22 lat)	Prednizolon	3 (21,4)
	Wymiana osocza (PLEX)	1 (7,1)
	Mykofenolan mofetylu (MMF)	1 (7,1)
Powód zakończenia terapii RTX, n (%)	Z przełamania (<i>breakthrough disease</i>)	5 (35,7)
	Pogorszenie objawów	2 (14,3)
	Kwestie związane z ubezpieczeniem zdrowotnym	1 (7,1)
Obszar zajęty w podczas rzutu choroby (łącznie liczba rzutów wynosiła 31), n (%)	Nerw wzrokowy	7 (22,6)
	Zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego	11 (35,5)
	Zespół „area postrema”	1 (7,1)
	Nerw wzrokowy oraz zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego	1 (7,1)
	Zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego oraz zespół „area postrema”	7 (22,6)
	Inne (encefalopatia, ataksja, zespół pnia mózgu oraz słabość kończyn dolnych)	4 (12,9)
Objawy towarzyszące chorobie, n (%)	Ostrość widzenia (oko prawe)	5 (35,7)
	Ostrość widzenia (oko lewe)	2 (14,3)
	Podwójne widzenie	1 (7,1)
	Ból neuropatyczny	9 (64,3)
	Zaburzenia chodu	11 (78,6)
	Dretnienie	4 (28,6)
	Niedowład/paraliż	6 (42,9)
	Spastyczność	4 (28,6)
	Skurcze	4 (28,6)
	Zmęczenie	6 (42,9)
	Ból głowy	4 (28,6)
	Depresja	3 (21,4)
	Złość	2 (14,3)
	Zaburzenia mowy	1 (7,1)
	Utrata koordynacji ciała	1 (7,1)
	Utrata panowania nad ciałem	3 (21,4)
	Mgła mózgowa	2 (14,3)
	Napad padaczkowy	1 (7,1)
	Trudności w połykaniu	1 (7,1)

Osborne 2024 [37]		
	Niedobór witaminy B ₁₂	1 (7,1)
	Zmiany nastroju [potwierdzone psychiatrycznie zaburzenia paranoidalno-urojeniowe]	1 (7,1)
Interwencja		
Charakterystyka interwencji ocenianej	I etap: rytuksymab podawany dożylnie w dawce 1 000 mg co 6 miesięcy Średni czas trwania leczenia rytuksymabem: 38,6 (zakres:3-84) miesięcy II etap: inebilizumab podawany dożylnie w dawce 300 mg w dniu 1 oraz 15 od rozpoczęcia terapii, następnie w dawce 300 mg co kolejne 6 miesięcy Średni czas trwania leczenia inebilizumabem: 19,3 (zakres: 9-35) miesięcy	
Wyniki ^Δ		
Wystąpienie rzutu choroby w trakcie trwania leczenia, n (%)	Tak	0 (0,0)
	Nie	14 (100)
Poprawa w zakresie objawów choroby ^Δ , n (%)		6 (42,9)
Obszar poprawy objawów choroby ^{ΔΔ} , n (%)	Poprawa w zakresie funkcji ruchowych	4 (28,6)
	Ogólna poprawa komfortu chorego przy jednoczesnym braku nowych objawów choroby	1 (7,1)
	Poprawia w zakresie funkcjonowania kończyny górnej	1 (7,1)
Pogorszenie objawów choroby ^Δ , n (%)		1 (7,1)
Obszar pogorszenia objawów choroby ^{ΔΔ} , n (%)	Wystąpienie bólu neuropatycznego, uczucia pieczenia, spastyczności oraz senności	1 (7,1)
Wystąpienie poprawy w zakresie niesprawności/jakości życia chorego ^{ΔΔ} , n (%)	w skali EDSS (oceniano dla 3 chorych)	3 (21,4)
	w skali T25-FW (oceniano dla 2 chorych)	1 (7,1)
	w skali SF-36 (oceniano dla 2 chorych)	1 (7,1)
Wystąpienie minimalnej/niemożliwej do oceny zmiany w zakresie niesprawności/ jakości życia chorego ^{ΔΔ} , n (%)	w skali T25-FW (oceniano dla 2 chorych)	1 (7,1)
	w skali SF-36 (oceniano dla 2 chorych)	2 (14,3)
Ocena w zakresie czynności życia codziennego/jakości życia (ADL/QoL), n (%)	Liczba chorych, których analizowano wyniki	10 (71,4)
	Zaobserwowano korzystne zmiany	6 (42,9)
	Nieznany kierunek zmian	4 (28,6)
Wystąpienie infekcji, n (%)		0 (0,0)
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku, n (%)		0 (0,0)

*Szczegółowa ocena jakości badania została zaprezentowana w załączniku, **należy zwrócić uwagę, iż w przypadku cech oznaczonych w ten sposób dla części chorych nie można było określić danych ze względu na ich brak; **wyniki odnoszą się do efektywności praktycznej inebilizumabu, nie przedstawiono wyników szczegółowych danych dotyczących efektywności rytuksymabu, z uwagi, iż lek ten nie stanowi interwencji ocenianej/komparatora niniejszej analizy, ^{ΔΔ} punkty końcowe oceniane przez samego chorego (ang. *patients reported outcomes*)

7. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO UPLIZNA®

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest inebilizumab (produkt leczniczy Uplizna®) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Uplizna®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Uplizna®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* (wraz z przeszukiwaniem w obrębie bazy *Vigibase*). Przeszukiwanie przeprowadzono dnia 25 lipca 2024 r.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Uplizna® [11] (ostatnia aktualizacja: 25.07.2024 r.)

W tabeli poniżej zostały wymienione działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono uwzględniając następujący podział: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 15. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Uplizna® do obrotu w oparciu o ChPL [11]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, grypa	X			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, pólpassiec, zapalenie zatok		X		
	Posocznica, ropień podskórny, zapalenie oskrzelików			X	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, neutropenia, późna neutropenia		X		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców	X			
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia immunoglobulin	X			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją leku	X			

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas fazy zaślepionej jak i fazy otwartej badania *N-MOMentum* obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), ból stawów (17,3%) oraz ból pleców (13,8%) [11].

Ciężkie działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas fazy zaślepionej jak i fazy otwartej badania *N-MOMentum* obejmowały zakażenia (11,1%) [w tym zakażenia dróg moczowych (4,0%)] zapalenie płuc (1,8%) oraz NMOSD (1,8%) [11]. Poniżej przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych [11].

Reakcje związane z infuzją leku

Inebilizumab może wywoływać reakcje związane z infuzją leku, w tym ból głowy, nudności, senność, duszność, gorączkę, ból mięśni, wysypkę lub inne objawy. Wszyscy pacjenci otrzymali premedykację. Reakcje związane z infuzją zaobserwowano u 9,2% pacjentów z NMOSD podczas pierwszego cyklu leczenia inebilizumabem w porównaniu z 10,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Reakcje związane z infuzją występowały najczęściej podczas pierwszej infuzji, ale były także obserwowane podczas kolejnych infuzji. Większość ze zgłoszonych reakcji związanych z infuzją u pacjentów leczonych inebilizumabem miało nasilenie łagodne lub umiarkowane [11].

Zakażenia

74,7% pacjentów z NMOSD leczonych inebilizumabem zgłosiło wystąpienie zakażenia podczas zaślepionej oraz otwartej badania *N-MOMentum*. Najczęściej zgłaszane zakażenia obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), grypę (8,9%) oraz zapalenie oskrzeli (6,7%). Ciężkie zakażenia zgłoszone przez więcej niż jednego pacjenta leczonego inebilizumabem obejmowały zakażenie dróg moczowych (4,0%) i zapalenie płuc (1,8%) [11].

Oportunistyczne i ciężkie zakażenia

Podczas fazy zaślepionej badania *N-MOMentum* nie wystąpiły żadne zakażenia oportunistyczne w żadnej grupie leczenia, a u jednego pacjenta leczonego inebilizumabem wystąpiło pojedyncze zakażenie działanie niepożądane o nasileniu 4. stopnia (atypowe zapalenie płuc). Podczas fazy otwartej

badania u 2 pacjentów leczonych inebilizumabem (0,9%) wystąpiło zakażenie oportunistyczne (niepotwierdzone u jednego z pacjentów) oraz u 3 pacjentów leczonych inebilizumabem (1,4%) wystąpiło zakażne działanie niepożądane o nasileniu 4. stopnia [11].

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia immunoglobulin

Zgodnie z mechanizmem działania produktu leczniczego w trakcie stosowania inebilizumabu średnie stężenia immunoglobulin uległy zmniejszeniu. Pod koniec fazy zaślepionej badania trwającego 6,5 miesiąca odsetek pacjentów ze stężeniami poniżej dolnej granicy normy wynosił: IgA 9,8% w grupie przyjmującej inebilizumab i 3,1% w grupie przyjmującej placebo; IgE: 10,6% w grupie przyjmującej inebilizumab i 12,5% w grupie przyjmującej placebo; IgG: 3,8% w grupie przyjmującej inebilizumab i 9,4% w grupie przyjmującej placebo oraz IgM: 29,3% w grupie przyjmującej inebilizumab i 15,6% w grupie przyjmującej placebo. Zgłoszono jeden przypadek działania niepożądanego, którym było zmniejszenie stężenia IgG (2. stopnia nasilenia, podczas otwartej badania). Odsetek pacjentów leczonych inebilizumabem ze stężeniem IgG poniżej dolnej granicy normy po 1. roku wynosił 7,4%, a po 2. roku – 9,9%. Przy medianie czasu narażenia wynoszącej 3,2 roku częstość występowania umiarkowanego zmniejszenia stężenia IgG (od 300 do < 500 mg/dl) wynosiła 14,2%, a częstość występowania znacznego zmniejszenia stężenia IgG (< 300 mg/dl) wynosiła 3,6% [11].

Zmniejszenie liczby neutrofilii

Po 6,5 miesiącach leczenia stwierdzono liczbę neutrofilii wynoszącą $1,0-1,5 \times 10^9 / l$ (2. stopień nasilenia) u 7,5% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Przypadki liczby neutrofilii wynoszącej $0,5-1,0 \times 10^9 / l$ (3. stopień nasilenia) zaobserwowano u 1,7% pacjentów leczonych inebilizumabem w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo. Neutropenia była zwykle przejściowa i nie wiązała się z ciężkimi zakażeniami [11].

Zmniejszenie liczby limfocytów

Po 6,5 miesiącach leczenia obserwowano przypadki zmniejszenia liczby limfocytów, częściej u pacjentów leczonych inebilizumabem niż u pacjentów otrzymujących placebo: liczbę limfocytów wynoszącą $500-800/mm^3$ (2. stopień nasilenia) zaobserwowano u 21,4% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 12,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Liczbę limfocytów wynoszącą $200-500/mm^3$ (3. stopień nasilenia) stwierdzono u 2,9% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwacje te są zgodne z mechanizmem działania powodującym deplecję limfocytów B, ponieważ limfocyty B stanowią podzbiór populacji limfocytów [11].

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO-UMC i URPL

Na stronach EMA, FDA, WHO-UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej (<https://www.vigiaccess.org/>), stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Zidentyfikowano łącznie 179 zgłoszeń dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Uplizna®. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia układu nerwowego (19%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (18%). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Uplizna®

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR 179*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	6 (2%)
Zaburzenia w obrębie serca	1 (0%)
Zaburzenia hormonalne	1 (0%)
Choroby oczu	19 (5%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	28 (7%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	68 (18%)
Zaburzenia układu immunologicznego	4 (1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	35 (9%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	25 (7%)
Badania laboratoryjne	13 (3%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	4 (1%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	35 (9%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 (1%)
Zaburzenia układu nerwowego	71 (19%)
Problemy z produktem	1 (0%)
Zaburzenia psychiczne	9 (2%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	10 (3%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3 (1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	16 (4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 (3%)
Uwarunkowania społeczne	2 (1%)
Procedury medyczne lub chirurgiczne	3 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	12 (3%)

*większość zgłoszeń pochodziła z terenu Stanów Zjednoczonych i została zareportowana w 2021 roku

8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

W ramach prac nad analizą efektywności klinicznej zidentyfikowano następujące ograniczenia danych:

- ✓ Wyniki dla porównania inebilizumabu względem satralizumabu, ze względu na brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących te leki u pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), pochodzą z analizy pośredniej wykorzystującej po stronie inebilizumabu wyniki badania *N-MOMentum*, podczas gdy po stronie satralizumabu zidentyfikowano badanie *Sakura Star*. Wspólnym komparatorem w badaniach było placebo. Wyniki analiz pośrednich cechują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane w ramach badań bezpośrednich, niemniej jednak w przypadku braku badań porównawczych, takie postępowanie jest zalecane przez Wytyczne AOTMIT [1];
- ✓ Biorąc pod uwagę istnienie heterogeniczności w zakresie cech wyjściowych populacji uczestniczących w badaniach stanowiących podstawę porównania pośredniego oraz dostępność nieopublikowanej analizy z dostosowaniem uwzględniającym ww różnice w cechach wyjściowych, uznano, iż bardziej wiarygodne będzie przeprowadzenie wnioskowania w oparciu o wyniki analizy z dostosowaniem celem wyeliminowania wpływu istniejącej heterogeniczności klinicznej na wynik porównania pośredniego;
- ✓ Autorzy publikacji głównej prezentującej wyniki z badania *SAkura Star* ocenę punktów końcowych odnoszących się do populacji wnioskowanej tj. chorych z NMOSD, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 ograniczyli jedynie do oceny dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia rzutu choroby, gdzie wystąpienie rzutu oceniane było przez niezależny komitet, zaślepiony co do przynależności chorych do poszczególnych interwencji. Pomimo, iż zarejestrowane wskazanie dla satralizumabu ogranicza się wyłącznie do chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych i bezpieczeństwa dla tej grupy chorych nie zostały również publicznie przedstawione na etapie rejestracji leku na terenie EU [34], ostatecznie dane dla tej grupy chorych udało się zidentyfikować dopiero w niemieckim dossier refundacyjnym dla satralizumabu [31];
- ✓ Biorąc pod uwagę, iż NMOSD jest chorobą sierocą wielkość populacji włączonej do badań może zostać postrzegana jako niewielka. Niemniej jednak badanie *N-MOMentum* jest największym liczebnie badaniem klinicznym z randomizacją wśród wszystkich ostatnio przeprowadzonych badań klinicznych dedykowanych nowoczesnym lekom stosowanym w leczeniu NMOSD. Łączna liczba chorych uczestniczących w badaniu wynosiła 231, dla porównania wielkość populacji chorych włączonych do badania *SAkura Star* wynosiła 95;
- ✓ Odnosząc się do wiarygodności wewnętrznej badania *SAkura Star* ocena przeprowadzona przez EMA na etapie rejestracji produktu leczniczego Enspryng® wskazuje na możliwość

wystąpienia nieprawidłowości w zakresie randomizacji, zaślepienia, a tym samym wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, a co za tym idzie na wiarygodność uzyskanych wyników [34]. Jak wskazano w EMA jest to szczególnie niepokojące, ze względu na fakt, że dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu nie wykazano przewagi terapii satralizumabem nad placebo [34].

9. DYSKUSJA

9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Uplizna® nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

W toku wyszukiwania badań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny *Wingerchuk 2022* w ramach, którego przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej porównującej efektywność kliniczną leków dopuszczonych do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w populacji pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4. W ramach jednego z porównań przedstawiono wyniki efektywności klinicznej dla porównania inebilizumabu względem satralizumabu.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano dwa poprawnie zaprojektowane randomizowane, zaślepione badania kliniczne odnoszące się do populacji pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego tj. badanie *N-MOMentum* porównujące efektywność kliniczną inebilizumabu stosowanego w monoterapii względem placebo, oraz *SAkura Star* porównujące efektywność kliniczną satralizumabu stosowanego w monoterapii względem placebo. W ramach obu badań analizowano również dane dla subpopulacji docelowej stanowiącej przedmiot wniosku tj. chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Ponadto, w ramach dodatkowych analiz uwzględniono również dane z otwartej fazy przedłużonej badania *N-MOMentum*, jak również badanie typu RWE dotyczące efektywności praktycznej inebilizumabu u chorych z NMOSD uprzednio leczonych rytuksymabem.

9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki

sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2, 3].

Po przeanalizowaniu informacji zawartych w wytycznych dotyczących leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce oraz aktualnie finansowanych zarejestrowanych do leczenia NMOSD opcji terapeutycznych oraz biorąc pod uwagę proponowany sposób finansowania Uplizna®, uznano, iż jedynym adekwatnym komparatorem dla leku w populacji wnioskowanej jest satralizumab.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tej terapii jako komparatora, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [12].

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Populacja określona kryteriami kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego stanowi odzwierciedlenie populacji biorącej udział w badaniu *N-MOMentum*, stąd można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, iż wyniki obserwowane w populacji ogółem będą zbliżone do tych obserwowalnych w ramach badania klinicznego. W obu przypadkach do badania kwalifikowano osoby dorosłe, z potwierdzoną NMOSD za pomocą aktualnych narzędzi diagnostycznych, u których wyjściowy wskaźnik EDSS wynosił maksymalnie 8,5 pkt. Do badania *N-MOMentum* włączono chorych bez względu na status przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, podczas gdy do PL kwalifikowani są wyłącznie chorzy z obecnością przeciwciał anty-AQP4. Niemniej jednak dostępne były dane dla subpopulacji chorych określanych jako AQP4+. Reprezentatywność w kontekście wielkości próby chorych włączonych do badania wydaje się odpowiednio duża, aby uznać, iż wyniki można przełożyć na większą grupę chorych. Liczne analizy w podgrupach przeprowadzone w ramach badania *N-MOMentum* wskazują na dużą spójność uzyskiwanych w podgrupach wyników co dodatkowo potwierdza, iż lek wykazuje skuteczność również w analizowanych podgrupach chorych.

Odnosząc się do wiarygodności zewnętrznej w kontekście interwencji stosowanej należy stwierdzić, iż dawkowanie określone zapisami proponowanego programu lekowego jest zgodne z dawkowaniem ocenianym w badaniu klinicznym *N-MOMentum*, stąd należy oczekiwać, iż wielkość uzyskanych efektów klinicznych u chorych leczonych inebilizumabem w ramach programu lekowego będzie również zbliżona do wartości raportowanych w ramach badania klinicznego. Pomimo, iż ekspozycja na lek w ramach fazy randomizowanej badania *N-MOMentum* była stosunkowo krótka, to dostępność danych z wieloletnich obserwacji w ramach otwartej, przedłużonej fazy badania głównego dostarcza kompleksowych danych potwierdzających wysoką skuteczności i bardzo dobry profil bezpieczeństwa inebilizumabu stosowanego jako leczenie przewlekłe.

Punkty końcowe pozwalające na ocenę efektów leczenia inebilizumabem w ramach proponowanego PL zostały dobrane tak aby zapewnić optymalizację celu terapeutycznego w tej grupie chorych. Czas trwania leczenia w proponowanym PL nie został dookreślony, opiera się on na decyzji lekarza

prowadzącego na podstawie danych m.in. dotyczących efektów leczenia chorego. W przypadku proponowanego Programu Lekowego dla inebilizumabu kryterium wyłączenia odnoszące się do nieskuteczności wskazuje na konieczność wystąpienia dwóch ciężkich rzutów w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach trwania leczenia.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie zaślepionym metodą podwójnej pozoracji (II A). Randomizacja zastosowana w badaniu w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo. Ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia uczestników badania jest niskie, ze względu na fakt, że w badaniu zastosowano technikę podwójnego zaślepienia, a główny punkt końcowy oceniany był przez niezależny komitet zaślepiony co do przynależności chorych do danej interwencji. Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.

Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego według wytycznych Cochrane Collaboration (ocena „risk of bias 2”) należy ocenić jako niskie.

9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia opisany w publikacji *Wingerchuk 2022*. W ramach niniejszego przeglądu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej porównującej efektywność kliniczną leków dopuszczonych do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w populacji pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4. Biorąc pod uwagę, podobieństwo odnośnie kryteriów włączenia badań do przeglądu (włączono badania *N-MOMentum* oraz *SAkura Star*) oraz podobieństwo odnośnie zastosowanej techniki analitycznej (przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania) wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej inebilizumabu względem satralizumabu z odnalezionego przeglądu *Wingerchuk 2022* jest zbieżne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu systematycznego.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*) to rzadkie autoimmunologiczne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o agresywnym przebiegu, charakteryzujące się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocypatią. Średni wiek zachorowania to 39 lat, choroba częściej występuje u kobiet. Przebieg choroby jest agresywny i ciężki. W zależności od miejsca zapalenia, choroba manifestuje się wystąpieniem zaburzeń widzenia (do całkowitej ślepoty włącznie), niedowładów kończyn (tylko nóg lub i nóg i rąk), zaburzeń czucia lub zaburzeń zwieraczy. Objawy nie muszą występować jednocześnie, a choroba w większości przypadków ma charakter rzutowy. **Każdy rzut pozostawia duży deficyt neurologiczny, jednocześnie drastycznie pogarszając jakość życia chorego. Remisje (czyli czas po rzucie) nie są całkowite.** Średnio jedna na trzy osoby już po pierwszym rzucie choroby porusza się za pomocą użycia wózka inwalidzkiego. NMOSD charakteryzuje duża śmiertelność, szacuje się, że w ciągu pierwszych 15 lat umiera nawet 23% procent chorych [12].

Inebilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z CD19, powierzchniowym antygenem komórkowym obecnym na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B oraz niektórych plazmocytach. Wykazuje zatem szerokie spektrum działania. Po związaniu z limfocytami B na powierzchni komórek inebilizumab wspiera cytolizę komórkową, a następnie fagocytozę zależną od przeciwciał. Uważa się, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w patogenezie NMOSD. Postuluje się, iż w przypadku NMOSD mechanizm działania leku polega na delecji limfocytów B i może obejmować hamowanie wydzielania przeciwciał, prezentacji antygeny, interakcji między limfocytami B i T oraz wytwarzanie mediatorów zapalnych. Inebilizumab jest lekiem, który po etapie wstępnego wysycenia, obejmującym podanie dwóch dawek w 1. oraz 15. dniu terapii, stosuje się jedynie co 6 miesięcy. Niewielka liczba podań leku w skali roku stanowi duże ułatwienie dla chorego, nie obciążając jednocześnie systemu opieki zdrowotnej [11].

Celem niniejszej analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Uplizna® (substancja czynna: inebilizumab) względem produktu leczniczego Enspryng® (substancja czynna: satralizumab) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, iż leczenie produktem leczniczym Uplizna® w porównaniu do placebo związane jest z istotną statystycznie redukcją występowania rzutu choroby. Ponadto, lek Uplizna jako jedyny z dotychczas dostępnych nowoczesnych terapii jest lekiem, o udowodnionym wpływie na sprawność chorych z NMOSD. Wyniki badania *N-MOMentum* wskazują, iż chorzy przyjmujący inebilizumab istotnie rzadziej doświadczają pogorszenia sprawności. Lek prowadzi również do zmniejszenia częstotliwości hospitalizacji z powodu NMOSD oraz redukcji liczby aktywnych ognisk choroby [obrazowanych dzięki MRI].

Profil bezpieczeństwa inebilizumabu podawanego w monoterapii jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa grupy placebo. Nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonów. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki/przerwania leczenia. Z przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa w zakresie poszczególnych AE wynika, iż depresja, ból kończyn, świąd i wymioty występowały istotnie rzadziej u chorych leczonych

inebilizumabem w porównaniu do placebo. Pozostałe analizowane poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z nieróżniącą się częstością.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej inebilizumabu względem satralizumabu przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy pośredniej wskazuje, iż leczenie inebilizumabem w porównaniu do satralizumabu prowadzi do redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby. Ponadto, leczenie inebilizumabem skutkuje uzyskaniem numerycznie niższej szansy wystąpienia pogorszenia niepełnosprawności w porównaniu do chorych leczonych satralizumabem. W obu przypadkach uzyskana różnica pomiędzy ocenianymi grupami jest nieistotna statystycznie.

Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie możliwych do porównania punktów końcowych. Wyjątek stanowią dwa punkty końcowe tj. ból kończyn i świąd, w przypadku których przeprowadzona analiza pośrednia wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic na korzyść leczenia inebilizumabem.

Wyniki długoterminowej oceny efektywności klinicznej inebilizumabu we wnioskowanej populacji chorych potwierdzają wyniki obserwowane w ramach randomizowanej fazy badania, wskazując, iż leczenie inebilizumabem pozwala na uzyskanie długotrwałej korzyści klinicznej w postaci kontroli choroby, zapobiegając rzutom choroby. Co więcej wydłużona ekspozycja na lek nie wpływała negatywnie na profil bezpieczeństwa terapii, jednocześnie redukując częstość rzutów choroby, co z kolei wpływa na brak pogorszenia w zakresie sprawności chorych i redukcję liczby hospitalizacji z powodu choroby. Większość obserwowanych rzutów choroby wystąpiła w pierwszym roku leczenia, o czym świadczy zmniejszający się rok do roku średni roczny wskaźnik rzutów choroby.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa inebilizumabu (mediana ekspozycji na lek wynosząca powyżej 3 lat) wskazuje, iż przewlekłe leczenie inebilizumabem cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, zbliżonym pod względem rodzaju raportowych AE oraz ich częstości do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w randomizowanej fazie badania. Leczeniu najczęściej towarzyszyły infekcje dróg moczowych, ból stawów oraz zapalenie nosogardzieli. Pomimo, iż poprzednie obserwacje wskazują, iż leczenie powodujące deplecję komórek B związane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia zmian nowotworowych oraz infekcji (wirusowych, bakteryjnych oraz grzybiczych), to w przypadku inebilizumabu przy długotrwałej ekspozycji na lek nie wykazano zwiększonego ryzyka ich wystąpienia.

Podsumowując, **aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie zabezpieczają całkowicie potrzeby pacjentów z AQP-4IgG+.** Obecnie finansowany jest wyłącznie jeden produkt leczniczy o nazwie Enspryng®, zarejestrowany w leczeniu NMOSD. Lek ten finansowany jest w ramach Funduszu Medycznego, po spełnieniu określonych kryteriów kwalifikacji chorego. Brak dostępu do nowoczesnych i dedykowanych NMOSD terapii o innym mechanizmie działania i drodze podania, stanowi aktualnie nie lada wyzwanie dla neurologów, szczególnie w sytuacji wystąpienia ciężkiego rzutu choroby. Zgodnie bowiem z powszechną praktyką kliniczną w przypadku wystąpienia ciężkiego rzutu choroby zaleca się niezwłoczną zmianę terapii na lek o odmiennym mechanizmie działania. Finansowanie inebilizumabu, leku o bardziej komfortowej formie dawkowania zwiększy wachlarz możliwości leczenia w tej szczególnej grupie chorych.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Porównawcza ocena efektywności klinicznej inebilizumabu względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

11.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedno, duże, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie kliniczne *N-MOmentum* [17-27], w ramach którego porównywano efektywność kliniczną inebilizumabu względem placebo stosowanych w monoterapii dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Do badania włączono 231 pacjentów w wieku od 18 roku życia (włącznie) z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Populacje chorych stanowili zarówno chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 (określonych dalej jako AQP4-IgG+), jaki i bez obecności przeciwciał anty-AQP4 (określonych dalej jako AQP4-IgG-). Wszyscy chorzy włączeni do badania doświadczyli wystąpienia co najmniej 1 rzutu choroby wymagającego leczenia ratunkowego w okresie ostatnich 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub co najmniej 2 rzutów choroby wymagających leczenia ratunkowego w okresie ostatnich 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. Włączono chorych, u których liczba punktów w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS mieściła się w zakresie od 0 do 8,0 pkt włącznie.

Chorych przydzielono losowo w stosunku 3:1 do dwóch ramion badania, pierwszego przyjmującego inebilizumab w monoterapii w dawce 300 mg dożylnie, podawanego w 1 oraz 15 dniu badania oraz ramienia przyjmującego placebo (postać, sposób i częstotliwość podania placebo została dobrana w sposób identyczny jak dla inebilizumabu, co gwarantowano utrzymanie zaślepienia). Chorzy rozpoczynający leczenie w ramach badania dostawali doustne kortykosteroidy przez okres maksymalnie 14 dni od momentu rozpoczęcia badania. Stosowanie nioselektywnych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów (poza okresem wskazanym powyżej) oraz innych leków było zabronione podczas trwania badania.

Protokół badania zakładał pierwotnie, iż badanie zostanie zakończone w momencie wystąpienia 67 zdefiniowanych protokołem rzutów choroby, przy łącznej liczbie uczestników włączonych do badania wynoszącej 252 chorych, niemniej jednak faza randomizowana badania została zakończona przedwcześnie ze względu na bardzo dobre wyniki analizy cząstkowej (ang. *interim analysis*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas do wystąpienia rzutu choroby (zdefiniowany protokołem badania) w czasie randomizowanej fazy badania (1-197 dni). Oceny wystąpienia rzutu dokonywał niezależny komitet zaślepiiony co do przynależności chorych do ramion badania.

Drugorzędowe kluczowe punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały ocenę odsetka chorych u których doszło do pogorszenia sprawności w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS [pomiaru dokonano w 1 oraz ostatnim dniu trwania randomizowanej fazy badania], zmianę w ostrości obuocznego widzenia chorego przy obniżonym kontraście (z użyciem tablicy Landolt C), ocenę łącznej, skumulowanej liczby aktywnych ognisk choroby (z użyciem rezonansu magnetycznego, MRI) oraz

łącznej, skumulowanej liczby hospitalizacji będących wynikiem choroby (NMOSD). W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano występowanie zgonów, utraty z badania (ogółem, z powodu AE), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u chorego, zdarzeń niepożądanych prowadzących do konieczności redukcji dawki u chorego, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu chorego oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę, iż przedmiotowy wniosek o objęcie refundacją leku Uplizna® dotyczy populacji chorych z NMOSD AQP4-IgG+ poza przedstawieniem danych z poziomu populacji ogółem (ITT), poszukiwano przede wszystkim danych dla subpopulacji chorych NMOSD AQP4-IgG+.

Szczegółową charakterystykę badania *N-MOmentum* przedstawiono w Załączniku (Rozdział 11.5).

11.1.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej inebilizumabu względem placebo przedstawiono i analizowano następujące punkty końcowe:

- czas do wystąpienia rzutu choroby –ocena przeprowadzona przez niezależny, zaślepiiony komitet oceniający w oparciu o określone w protokole kryteria definicji rzutu w okresie randomizowanej fazy badania (dzień 1-197);
- odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS;
- zmiana ostrości obuocznego widzenia przy obniżonym kontraście w LCVAB w stosunku do wartości wyjściowej;
- łączna, skumulowana liczba aktywnych ognisk choroby (NMOSD);
- łączna, skumulowana liczba hospitalizacji będących wynikiem choroby (NMOSD).

Analizę wyników dotyczących skuteczności leczenia przeprowadzono w ramach populacji określonej przez autorów badania jako ITT (ang. *intention-to-treat*), zdefiniowanej jako pacjenci losowo przydzieleni do poszczególnych ramion badania, którzy przejęli co najmniej jedną dawkę interwencji.

Przedstawiono dane zarówno dla populacji ITT (chorzy z NMOSD ogółem) jak również dla podgrupy chorych AQP4-IgG+. Wszystkie dane zaczerpnięto z publikacji Cree 2019 [17], o ile nie oznaczono inaczej.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna w fazie randomizowanej badania: IBZ vs PLC (*N-MOmentum*) [17]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)*	NNT (95% CI)* wartość p**
Czas do pierwszego rzutu choroby [zdefiniowany zgodnie z protokołem badania]	ITT	IBZ	174	21 (12)	0,27 (0,15; 0,50)	3,73 (3,06; 5,66) p<0,0001
		PLC	56	22 (39)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	18 (11)	0,227 (0,121; 0,423)	3,23 (2,72; 4,54) p<0,0001
		PLC	52	22 (42)		
Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI) wartość p**
Odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS	ITT	IBZ	174	27 (16)	0,37 (0,19; 0,74)	6 (4; 18)** p=0,0049
		PLC	56	19 (34)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	25 (16)	0,37 (0,18; 0,76)	6 (3; 17)** p=0,0070
		PLC	52	18 (35)		
Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	Średnia (SE) ^Δ	MD (95% CI)	wartość p**
Zmiana w LCVAB w stosunku do wartości wyjściowej	ITT	IBZ	171	1,58 (0,94)	0,13 (-2,03; 2,29)	p=0,90
		PLC	56	1,44 (1,22)		
	AQP4-IgG+	IBZ	158	0,56 (0,57)	-0,04 (-2,31; 2,24)	p=0,97
		PLC	52	0,60 (1,00)		
Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	Średnia (SD)	RR (95% CI) ^{ΔΔ}	wartość p**
Łączna, skumulowana liczba aktywnych ognisk choroby (NMOSD)	ITT	IBZ	79	1,6 (1,0)	0,57 (0,39; 0,83)	p=0,0034
		PLC	32	2,3 (1,3)		
	AQP4-IgG+	IBZ	74	1,7 (1,0)	0,57 (0,39; 0,84)	p=0,0042
		PLC	31	2,3 (1,3)		
Łączna, skumulowana liczba hospitalizacji będących wynikiem choroby (NMOSD)	ITT	IBZ	10	1,0 (0,0)	0,29 (0,11; 0,74)	p=0,010
		PLC	8	1,4 (0,7)		
	AQP4-IgG+	IBZ	8	1,0 (0,0)	0,26 (0,09; 0,74)	p=0,012
		PLC	7	1,4 (0,8)		

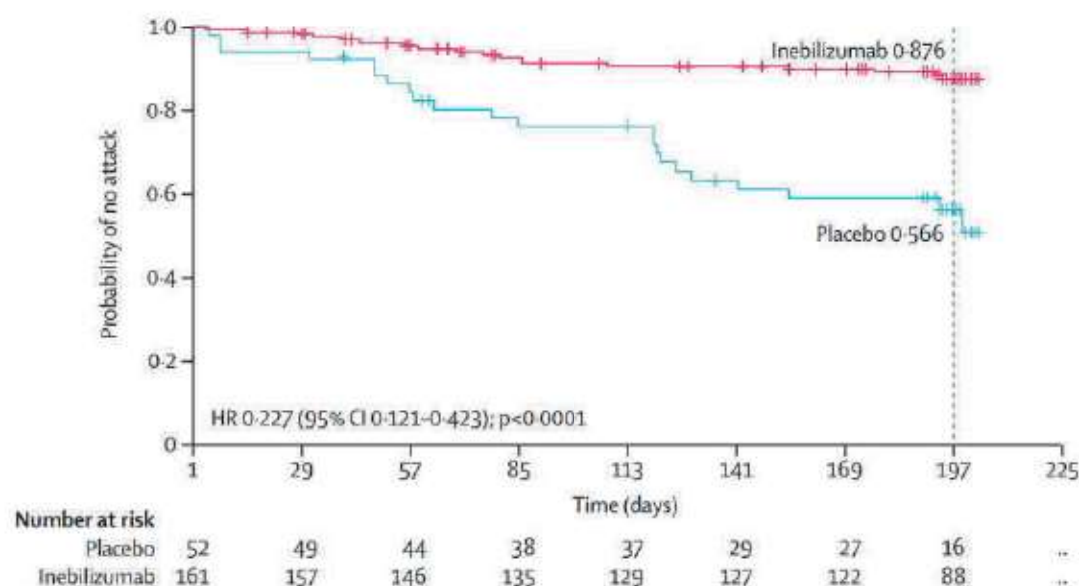
Wyniki pogrubione wskazują na istotne statystycznie różnice *obliczono przez autorów badania; **obliczono przez autorów analizy, ^Δoszacowano metodą najmniejszych kwadratów (LSM); ^{ΔΔ} rate ratio; ^Δprzedstawione wartości p są wartościami nominalnymi; zgodnie z korektami testu porównań wielokrotnych, różnice uznawano za istotne, jeśli p<0,0125.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wskazano, iż leczenie inebilizumabem w porównaniu do leczenia placebo związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia rzutu choroby zarówno w populacji ogółem (ITT) jak i w podgrupie chorych, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG+). Wartość parametru HR dla analizowanego punktu końcowego w populacji ITT wynosi HR = 0,27 (95% CI: 0,15; 0,50). Wynik wskazuje, iż leczenie inebilizumabem w porównaniu z placebo prowadzi do 73% redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby.

Analogicznie, dla podgrupy chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 analizowany parametr wynosi HR = 0,227 (95% CI: 0,121; 0,423), co oznacza, iż leczenie inebilizumabem w porównaniu z placebo prowadzi do 77,3% redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby (Wykres 5).

Wyniki analizy dodatkowych dla I rzutowego punktu końcowego badania przedstawiono w Załączniku 11.8.

Wykres 5. Krzywa obrazująca czas do wystąpienia rzutu choroby [N-MOmentum] [17], AQP4-IgG+



Analiza w zakresie pozostałych punktów końcowych wskazuje, iż **leczenie inebilizumabem w porównaniu do placebo związane jest z istotnie niższą szansą wystąpienia pogorszenia sprawności chorego mierzonej w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS zarówno w populacji ogółem (ITT) jak i w podgrupie chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG+)**. Obliczona wartość ilorazu szans dla analizowanego punktu końcowego w populacji ITT wynosi 0,37 (95% CI: 0,19; 0,74). Parametr NNT 6 (95% CI: 4; 18), co oznacza, że lecząc 6 pacjentów inebilizumabem zamiast placebo dojdzie do uniknięcia jednego dodatkowego przypadku pogorszenia sprawności.

Analogicznie, obliczony iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego w populacji z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 wynosi 0,37 (95% CI: 0,18; 0,76). Parametr NNT 6 (95% CI: 3; 17), co oznacza, że lecząc 6 pacjentów inebilizumabem zamiast placebo dojdzie do uniknięcia jednego dodatkowego przypadku pogorszenia sprawności.

Ponadto, leczenie inebilizumabem w porównaniu do placebo prowadzi do istotnej statystycznie redukcji łącznej, skumulowanej liczby hospitalizacji będącej wynikiem choroby zarówno w populacji ogółem (ITT) jak i w podgrupie chorych, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG+). Wartość wskaźnika *Rate Ratio* wynosi 0,29 (95% CI: 0,11; 0,74) oraz 0,26 (95% CI: 0,09; 0,74) odpowiednio dla populacji ITT oraz AQP4-IgG+.

Podobnie, leczenie inebilizumabem w porównaniu do placebo związane jest z obniżeniem częstości występowania aktywnych ognisk choroby, zarówno w populacji ogółem (ITT) jak i w podgrupie chorych, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG+). Wartość wskaźnika *Rate Ratio* wynosi 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83) oraz 0,57 (95% CI: 0,39; 0,84) odpowiednio dla populacji ITT oraz AQP4-IgG+.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany ostrości obuocznego widzenia przy obniżonym kontraście w stosunku do wartości wyjściowej pomiędzy analizowanymi grupami.

11.2. Porównawcza ocena efektywności klinicznej satralizumabu względem placebo w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

11.2.1. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa satralizumabu względem placebo przedstawiono i przeanalizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem;
- Utrata pacjentów z badania z powodu AE;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u chorego ogółem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do konieczności redukcji dawki u chorego;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu chorego;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane, występujące u co najmniej u 2,5% chorych w którymkolwiek z ramion badania.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji określonej jako *as treated*, tj. chorych którzy przyjmowali faktyczne leczenie, niezależnie od wyników pierwotnego przydziału do ramion badania.

Przedstawiono dane zarówno dla populacji ITT jak również dla podgrupy chorych AQP4-IgG+. Wskazane w tabeli dane dla inebilizumabu zostały zaczerpnięte z publikacji Cree 2019 [17], ile nie oznaczono inaczej.

Dane odnoszące się do oceny bezpieczeństwa porównywanych terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Bezpieczeństwo leczenia w fazie randomizowanej badania: IBZ vs PLC (*N-MOMentum*)

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Zgony	ITT	IBZ	174	0 (0,0)	-	-
		PLC	56	0 (0,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	0 (0,0)		
		PLC	52	0 (0,0)		
Wycofanie z badania ogółem	ITT	IBZ	175	6 (3,4)*	0,96 (0,19; 4,89)	-
		PLC	56	2 (3,6)*		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	bd		
		PLC	52	bd		
Wycofanie z badania w powodu AE	ITT	IBZ	174	2 (1,1)*	3,69 (0,06; 234,93)	-
		PLC	56	0 (0,0)*		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	bd		
		PLC	52	bd		
Zdarzenia niepożądane ogółem	ITT	IBZ	174	125 (72)	0,93 (0,47; 1,84)	-
		PLC	56	41 (73)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	117 (73)	1,08 (0,54; 2,16)	-
		PLC	52	37 (71)		
	ITT	IBZ	174	8 (5,0)	0,49 (0,15; 1,57)	-
		PLC	56	0 (0,0)		

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	AQP4-IgG+	PLC	56	5 (9,0)	0,36 (0,11; 1,25)	-
		IBZ	161	6 (4,0)		
		PLC	52	5 (10)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u chorego ogółem	ITT	IBZ	174	2 (1,0)	3,69 (0,06; 234,93)	-
		PLC	56	0 (0,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	2 (1,0)	3,69 (0,06; 234,31)	-
		PLC	52	0 (0,0)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu chorego ogółem	ITT	IBZ	174	0 (0,0)	-	-
		PLC	56	0 (0,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	0 (0,0)	-	-
		PLC	52	0 (0,0)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do konieczności redukcji dawki leku	ITT	IBZ	174	3 (2,0)	5,05 (0,08; 307,89)	-
		PLC	56	0 (0,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	3 (2,0)	5,06 (0,08; 307,22)	-
		PLC	52	0 (0,0)		
Infekcje dróg moczowych	ITT	IBZ	174	20 (11)	1,33 (0,47; 3,71)	-
		PLC	56	5 (9,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	18 (11)	1,18 (0,42; 3,36)	-
		PLC	52	5 (10)		
Ból stawów	ITT	IBZ	174	17 (10)	2,92 (0,65; 13,07)	-
		PLC	56	2 (4,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	16 (10,0)	2,76 (0,61; 12,42)	-
		PLC	52	2 (4,0)		
Reakcje związane z podaniem leku (infuzją)	ITT	IBZ	174	16 (9,0)	0,84 (0,31; 2,27)	-
		PLC	56	6 (11,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	15 (9,0)	0,97 (0,33; 2,80)	-
		PLC	52	5 (10,0)		
Ból pleców	ITT	IBZ	174	13 (7,0)	2,18 (0,48; 9,97)	-
		PLC	56	2 (4,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	11 (7,0)	1,83 (0,39; 8,55)	-
		PLC	52	2 (4,0)		
Ból głowy	ITT	IBZ	174	13 (7,0)	1,05 (0,33; 3,36)	-
		PLC	56	4 (7,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	13 (8,0)	1,05 (0,33; 3,39)	-
		PLC	52	4 (8,0)		
Zapalenie nosogardzieli	ITT	IBZ	174	13 (7,0)	0,67 (0,24; 1,86)	-
		PLC	56	6 (11,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	12 (7,0)	0,62 (0,22; 1,74)	-
		PLC	52	6 (12,0)		
Biegunka	ITT	IBZ	174	8 (5,0)	0,85 (0,22; 3,33)	-
		PLC	56	3 (5,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	7 (4,0)	0,72 (0,19; 2,98)	-
		PLC	52	3 (6,0)		
Infekcje górnych dróg oddechowych	ITT	IBZ	174	5 (3,0)	0,52 (0,12; 2,26)	-
		PLC	56	3 (5,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	5 (3,0)	0,52 (0,12; 2,27)	-
		PLC	52	3 (6,0)		
Depresja	ITT	IBZ	174	4 (2,0)	0,24 (0,06; 0,93)	16 (6; 199)
		PLC	56	5 (9,0)		

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
	AQP4-IgG+	IBZ	161	4 (2,0)	0,24 (0,06; 0,93)	15 (6; 187)
		PLC	52	5 (10,0)		
Opryszczka jamy ustnej	ITT	IBZ	174	1 (1,0)	0,10 (0,01; 1,002)	-
		PLC	56	3 (5,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	1 (1,0)	0,10 (0,01; 1,004)	-
		PLC	52	3 (6,0)		
Ból kończyn	ITT	IBZ	174	1 (1,0)	0,08 (0,01; 0,69)	16 (7; 67)
		PLC	56	4 (7,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	1 (1,0)	0,08 (0,01; 0,69)	15 (6; 62)
		PLC	52	4 (8,0)		
Świąd	ITT	IBZ	174	1 (1,0)	0,60 (0,01; 0,52)	12 (6; 38)
		PLC	56	5 (9,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	1 (1,0)	0,60 (0,01; 0,52)	12 (5; 35)
		PLC	52	5 (10,0)		
Wymioty	ITT	IBZ	174	1 (1,0)	0,08 (0,01; 0,69)	16 (7; 67)
		PLC	56	4 (7,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	1 (1,0)	0,08 (0,01; 0,69)	15 (6; 62)
		PLC	52	4 (8,0)		
Upadek	ITT	IBZ	174	8 (4,6)	2,65 (0,32; 21,67)	-
		PLC	56	1 (1,8)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	7 (4,3)	2,32 (0,28; 19,30)	-
		PLC	52	1 (1,9)		
Anemia	ITT	IBZ	174	6 (3,4)	0,96 (0,19; 4,20)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	6 (3,7)	0,97 (0,19; 4,95)	-
		PLC	52	2 (3,8)		
Hipestezja (niedoczulica)	ITT	IBZ	174	6 (3,4)	1,96 (0,23; 16,68)	-
		PLC	56	1 (1,8)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	5 (3,1)	1,64 (0,19; 14,32)	-
		PLC	52	1 (1,9)		
Nudności	ITT	IBZ	174	6 (3,4)	0,63 (0,15; 2,61)	-
		PLC	56	3 (5,4)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	6 (3,7)	0,97 (0,19; 4,95)	-
		PLC	52	2 (3,8)		
Śródmiąższowe zapalenie pęcherza	ITT	IBZ	174	5 (2,9)	7,83 (0,13; 457,08)	-
		PLC	56	0 (0,0)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	4 (2,5)	6,45 (0,11; 381,34)	-
		PLC	52	0 (0,0)		
Ból oka	ITT	IBZ	174	5 (2,9)	1,63 (0,19; 14,23)	-
		PLC	56	1 (1,8)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	5 (3,1)	1,63 (0,19; 14,32)	-
		PLC	52	1 (1,9)		
Grypa	ITT	IBZ	174	4 (2,3)	0,64 (0,11; 3,57)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	4 (2,5)	0,64 (0,11; 3,58)	-
		PLC	52	2 (3,8)		
Zapalenie oskrzeli	ITT	IBZ	174	3 (1,7)	0,47 (0,08; 2,91)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	3 (1,9)	0,48 (0,08; 2,92)	-
		PLC	52	2 (3,8)		
Nadciśnienie	ITT	IBZ	174	3 (1,7)	0,47 (0,08; 2,91)	-

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
	AQP4-IgG+	PLC	56	2 (3,6)	0,48 (0,08; 2,92)	-
		IBZ	161	3 (1,9)		
		PLC	52	2 (3,8)		
Objawy grypopodobne	ITT	IBZ	174	3 (1,7)	0,47 (0,08; 2,91)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
		IBZ	161	3 (1,9)	0,48 (0,08; 2,92)	-
	AQP4-IgG+	PLC	52	2 (3,8)		
	ITT	IBZ	174	2 (1,1)	0,31 (0,04; 2,28)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
		IBZ	161	2 (1,2)	0,64 (0,06; 7,22)	-
Gorączka	AQP4-IgG+	PLC	52	1 (1,9)		
		IBZ	174	1 (0,6)	0,16 (0,01; 1,76)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	1 (0,6)	0,16 (0,01; 1,76)	-
		PLC	52	2 (3,8)		
	ITT	IBZ	174	1 (0,6)	0,16 (0,01; 1,76)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
		IBZ	161	1 (0,6)	0,16 (0,01; 1,76)	-
Mialgia	AQP4-IgG+	PLC	52	2 (3,8)		
		IBZ	174	0 (0,0)	0,11 (0,01; 1,44)	-
		PLC	56	2 (3,6)		
	AQP4-IgG+	IBZ	161	0 (0,0)	0,11 (0,01; 1,45)	-
		PLC	52	2 (3,8)		
		IBZ	174	0 (0,0)		

Wyniki pogrubione wskazują na istotne statystycznie różnice *obliczono na podstawie dostępnych danych, bd – brak danych

Profil bezpieczeństwa inebilizumabu i placebo był podobny. W wyniku przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa inebilizumabu względem placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania większości analizowanych punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa w tym, zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu chorego, ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również w zakresie oceny większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych zarówno w przypadku populacji ITT jak również chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Wyjątek stanowią: depresja, ból kończyn, świąd oraz wymioty, w przypadku których szansa wystąpienia u chorych leczonych inebilizumabem była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do analogicznej szansy w ramieniu placebo. Dotyczy to zarówno populacji ogółem jak również subpopulacji chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Obliczona wartość ilorazu szans dla depresji wynosi odpowiednio dla populacji ITT oraz chorych AQP4-IgG+ 0,24 (95% CI: 0,06; 0,93) oraz 0,24 (95% CI: 0,06; 0,93). Parametr NNT wynosi odpowiednio 16 (95% CI: 6; 199) oraz 15 (95% CI: 6; 187), co oznacza, że lecząc odpowiednio 16 oraz 15 pacjentów inebilizumabem zamiast placebo unikniemy wystąpienia jednego, dodatkowego przypadku depresji.

Obliczona wartość ilorazu szans dla bólu kończyn wynosi odpowiednio dla populacji ITT oraz chorych AQP4-IgG+ 0,08 (95% CI: 0,01; 0,69) oraz 0,08 (95% CI: 0,01; 0,69). Parametr NNT wynosi odpowiednio 16 (95% CI: 7; 67) oraz 15 (95% CI: 6; 62), co oznacza, że lecząc odpowiednio 16 oraz 15 pacjentów inebilizumabem zamiast placebo unikniemy wystąpienia jednego, dodatkowego przypadku bólu kończyn.

Obliczona wartości ilorazu szans dla świądu wynosi odpowiednio dla populacji ITT oraz chorych AQP4-IgG+ 0,60 (95% CI: 0,01; 0,52) oraz 0,60 (95% CI: 0,01; 0,52). Parametr NNT wynosi odpowiednio 12 (95% CI: 6; 38) oraz 12 (95%CI: 5, 35) co oznacza, że lecząc 12 pacjentów inebilizumabem zamiast placebo unikniemy wystąpienia jednego, dodatkowego przypadku świądu.

Obliczona wartości ilorazu szans dla wymiotów wynosi odpowiednio dla populacji ITT oraz chorych AQP4-IgG+ 0,08 (95% CI: 0,01; 0,69) oraz 0,08 (95% CI: 0,01; 0,69). Parametr NNT wynosi odpowiednio 16 (95% CI: 7; 67) oraz 15 (95%CI: 6; 62), co oznacza, że lecząc odpowiednio 16 oraz 15 pacjentów inebilizumabem zamiast placebo unikniemy wystąpienia jednego, dodatkowego przypadku wymiotów.

11.2.2. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedno randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepięone badanie kliniczne *SAkura Star* [30-34], w ramach którego porównywano efektywność kliniczną satralizumabu względem placebo stosowanych w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Do badania włączono 95 pacjentów w wieku od 18 do 74 lat (włącznie) ze pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Populacje chorych stanowili zarówno chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał AQP4 (określonych dalej jako AQP4-IgG+), jaki i bez obecności przeciwciał AQP4 (określonych dalej jako AQP4-IgG-). Wszyscy chorzy włączeni do badania doświadczyli wystąpienia co najmniej 1 rzutu choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. Włączono chorych, u których liczba punktów w skali rozszerzonej niepełnosprawności EDSS mieściła się w zakresie od 0 do 6,5 pkt włącznie.

Chorych przydzielono losowo w stosunku 2:1 do dwóch ramion badania pierwszego przyjmującego satralizumab w monoterapii w dawce 120 mg podskórnie, podawanego w tygodniu 0, 2, 4 oraz kolejno co 4 tygodnie oraz ramienia przyjmującego placebo (postać, sposób i częstotliwość podania placebo została dobrana w sposób identyczny jak dla satralizumabu, co gwarantowano utrzymanie zaślepienia). Stosowanie nieselektywnych leków immunosupresyjnych było zabronione. Zastosowanie kortykosteroidów oraz dożylnych immunoglobulin było również zabronione z wyjątkiem, gdy chorych wymagał podania leczenia ratunkowego (w przypadku wystąpienia rzutu choroby). Stosowanie leków przeciwbólowych było dozwolone.

Protokół badania zakładał pierwotnie, iż badanie zostanie zakończone w momencie wystąpienia 44 zdefiniowanych protokołem rzutów choroby, niemniej jednak przeprowadzono modyfikację zapisów protokołu wskazującą, iż maksymalny czas trwania fazy randomizowanej badania może wynosić 1,5 roku od momentu randomizacji ostatniego pacjenta włączonego do badania. Mediana czasu trwania leczenia w ramach fazy randomizowanej w ramieniu satralizumabu wynosiła 92,3 (zakres:0-222) tygodnie, podczas gdy w ramieniu placebo 54,6 (zakres:2-216) tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był czas do wystąpienia rzutu choroby (zdefiniowany protokołem badania) w czasie trwania fazy randomizowanej badania. Oceny wystąpienia rzutu dokonywał niezależny komitet zaślepiiony co do przynależności chorych do ramion badania.

Drugorzędowe kluczowe punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały zmianę nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej (VAS) oraz zmianę nasilenia zmęczenia w skali funkcjonowania choroby przewlekłej (FACTIS), przy czym oba punkty końcowe analizowano w 24 tygodniu trwania badania w stosunku do wartości wyjściowej. Ponadto, w ramach głównych drugorzędowych punktów końcowych analizowano odsetek chorych bez rzutów choroby oraz roczny wskaźnik rzutów choroby. W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano występowanie zgonów, utraty z badania (ogółem, z powodu AE), ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u chorego, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu chorego oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę, iż przedmiotowy wniosek o objęcie refundacją leku Uplizna® dotyczy populacji chorych z NMOSD AQP4-IgG+ poza przedstawieniem danych z poziomu populacji ogółem (zgodnie z randomizacją), poszukiwano przede wszystkim danych dla subpopulacji chorych NMOSD AQP4-IgG+.

Biorąc pod uwagę, iż celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej inebilizumabu względem satralizumabu (przez wspólne ramię referencji) w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia satralizumabem w porównaniu do placebo dla zbieżnych z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu *N-MOmentum*.

Szczegółową charakterystykę badania *SAkura Star* przedstawiono w Załączniku (Rozdział 11.5).

11.2.3. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej satralizumabu względem placebo przedstawiono i analizowano następujące zbieżne [z badaniem *N-MOmentum*] punkty końcowe:

- czas do wystąpienia rzutu choroby – ocena przeprowadzona przez niezależny, zaślepiiony komitet oceniający w oparciu o określone w protokole kryteria definicji rzutu w okresie randomizowanej fazy badania;
- odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS.

Analizę wyników dotyczących skuteczności leczenia przeprowadzono w ramach populacji określonej jako ITT (ang. *intention-to-treat*), zdefiniowanej jako pacjenci losowo przydzieleni do poszczególnych ramion badania.

Wskazane w tabeli dane dla satralizumabu zostały zaczerpnięte w przypadku danych dla populacji ITT (chorzy z NMOSD ogółem) z publikacji *Traboulsee 2020* [30]. Ze względu na brak danych dla populacji chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 w publikacjach odnoszących się do badania *SAkura Star*, dane dla tej grupy podczas gdy dane dla populacji chorych AQP4-IgG+, zidentyfikowano i zaczerpnięto z niemieckiego dossier refundacyjnego dla produktu leczniczego Enspryng® (załącznik 4A) [31], o ile nie oznaczono inaczej.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

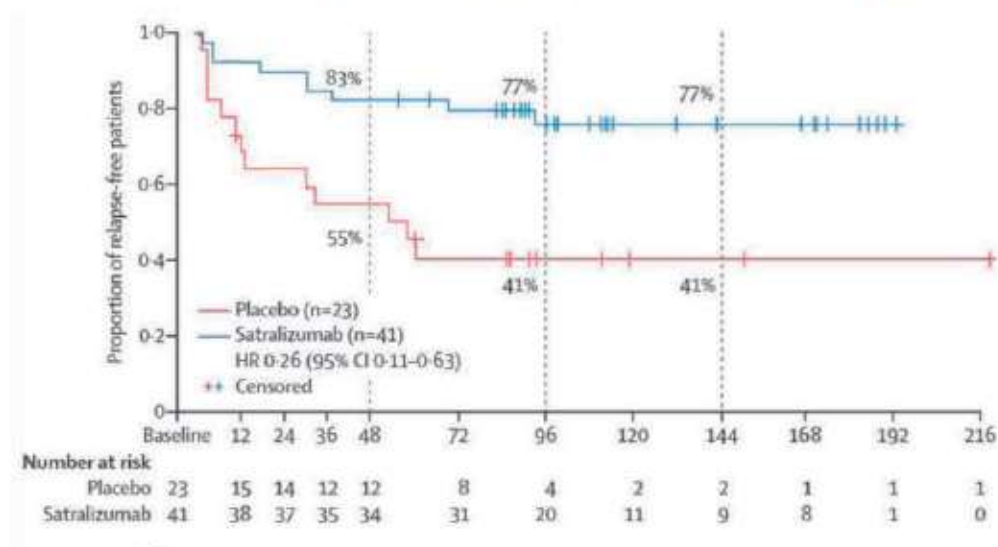
Tabela 19. Skuteczność kliniczna w fazie randomizowanej badania: STZ vs PLC (*SAkura Star*)

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	Parametr względny (95% CI)
Czas do wystąpienia rzutu choroby [zdefiniowany zgodnie z protokołem badania]	ITT	STZ	63	19 (30)	0,45 (0,23; 0,89) p=0,018
		PLC	32	16 (50)	
	AQP4-IgG+	STZ	41	9 (22)	0,26 (0,11; 0,63) p=0,0014 [31]
		PLC	23	13 (57)	
Odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS [31]	ITT	STZ	63	bd	bd
		PLC	32	bd	
	AQP4-IgG+	STZ	41	11 (26,8)	0,40 (0,14; 1,17)*
		PLC	23	11 (47,8)	

Wyniki pogrubione wskazują na istotne statystycznie różnice; *obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wskazano, iż leczenie satralizumabem w porównaniu do leczenia placebo związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do rzutu choroby zarówno w populacji ogółem (ITT) jak i w podgrupie chorych, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG+). Nie wykazano, aby leczenie satralizumabem zamiast placebo w podgrupie chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 związane było z istotnie statystycznie niższą częstością pogorszenia w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS.

Wykres 6. Krzywa obrazująca czas do wystąpienia rzutu choroby [SAkura Star] [30] AQP4-IgG+



11.2.4. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa satralizumabu względem placebo przedstawiono i przeanalizowano następujące, zbieżne [z badaniem *N-MOMentum*] punkty końcowe:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem;
- Utrata pacjentów z badania z powodu AE;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u chorego ogółem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu chorego ogółem;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentek losowo przydzielonych do poszczególnych ramion badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanej interwencji. Mediana czasu trwania leczenia w fazie randomizowanej badania w ramieniu satralizumabu wynosiła 92,3 (zakres: 0-202) tygodnie, podczas gdy w ramieniu chorych stosujących placebo 54,6 (zakres: 1-216) tygodni.

Wskazane w tabeli dane dla satralizumabu zostały zaczerpnięte w przypadku danych dla populacji ITT (chorzy z NMOSD ogółem) z publikacji *Traboulsee 2020* [30] podczas gdy dane dla populacji chorych

NMOSD AQP4-IgG+, zidentyfikowano i zaczerpnięto z niemieckiego dossier refundacyjnego dla produktu leczniczego Enspryng® (załącznik 4A) [31], o ile nie oznaczono inaczej.

Dane odnoszące się do oceny bezpieczeństwa porównywanych terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Bezpieczeństwo leczenia w fazie randomizowanej badania: STZ vs PLC (SAkura Star)

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)	
Zgony	ITT	STZ	63	0 (0,0)	-	-	
		PLC	32	0 (0,0)			
	AQP4-IgG+	STZ	41	0 (0,0)	-	-	
		PLC	23	0 (0,0)			
Wycofanie z badania ogółem	ITT	STZ	63	7 (11,1)*	0,86 (0,24; 3,24)	-	
		PLC	32	4 (12,5)*			
	AQP4-IgG+	STZ	41	5 (12,0)**	1,49 (0,26; 8,20)		
		PLC	23	2 (9,0)**			
Wycofanie z badania w powodu AE	ITT	STZ	63	1 (1,58)*	0,50 (0,03; 8,27)	-	
		PLC	32	1 (3,12)*			
	AQP4-IgG+	STZ	41	0 (0,0)**	0,25 (0,01; 5,17)		
		PLC	23	1 (4,0)**			
Zdarzenia niepożądane ogółem	ITT	STZ	63	58 (92)	3,87 (1,15; 13,02)	6 (3; 49)	
		PLC	32	24 (75)			
	AQP4-IgG+	STZ	41	36 (87,8)	3,15 (0,87; 11,44)	-	
		PLC	23	16 (69,6)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	ITT	STZ	63	12 (19)	1,27 (0,41; 3,98)	-	
		PLC	32	5 (16)			
	AQP4-IgG+	STZ	41	7 (17,1)	1,37 (0,32; 5,92)		-
		PLC	23	3 (13)			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	ITT	STZ	63	bd	-	-	
		PLC	32	bd			
	AQP4-IgG+	STZ	41	0 (0,0)	0,25 (0,01; 5,16)	-	
		PLC	23	1 (4,3)			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu chorego ogółem	ITT	STZ	63	0 (0,0)	-	-	
		PLC	32	0 (0,0)			
	AQP4-IgG+	STZ	41	0 (0,0)	-	-	
		PLC	23	0 (0,0)			
Infekcje dróg moczowych	ITT	STZ	63	11 (17,5)	0,64 (0,23; 1,78)	-	
		PLC	32	8 (25)			
	AQP4-IgG+	STZ	41	8 (19,5)	0,87 (0,25; 3,07)		-
		PLC	23	5 (21,7)			
Ból stawów	ITT	STZ	63	10 (15,9)	5,85 (0,71; 47,90)	-	
		PLC	32	1 (3,1)			
	AQP4-IgG+	STZ	41	6 (14,6)	12,11 (0,41; 361,85)		-
		PLC	23	0 (0,0)			
Reakcje związane z podaniem leku (iniekcja)	ITT	STZ	63	8 (12,7)	0,79 (0,24; 2,63)	-	
		PLC	32	5 (15,6)			
	AQP4-IgG+	STZ	41	4 (9,8)	0,72 (0,15; 3,54)		-
		PLC	23	3 (13,0)			
Ból pleców	ITT	STZ	63	bd	-	-	
		PLC	32	bd			
	AQP4-IgG+	STZ	41	3 (7,3)	0,53 (0,10; 2,85)	-	
		PLC	23	3 (13,0)			
Ból głowy	ITT	STZ	63	10 (15,9)	1,32 (0,38; 4,60)	-	

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)
		PLC	32	4 (12,5)	0,72 (0,15; 3,54)	-
		STZ	41	4 (9,8)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	3 (13,0)	5,7 (0,63; 42,73)	-
		STZ	63	9 (14,3)		
Zapalenie nogo- gardzieli	ITT	PLC	32	1 (3,1)	3,06 (0,34; 27,90)	-
		STZ	41	5 (12,2)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	1 (4,3)	-	-
		STZ	63	bd		
Biegunka	ITT	PLC	32	bd	4,33 (0,13; 146,61)	-
		STZ	41	2 (4,9)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	0 (0,0)	0,82 (0,27; 2,49)	-
		STZ	63	10 (15,9)		
Infekcje górnych dróg oddechowych	ITT	PLC	32	6 (18,8)	0,62 (0,17; 2,30)	-
		STZ	41	6 (14,6)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	5 (21,7)	-	-
		STZ	63	bd		
Depresja	ITT	PLC	32	bd	8,01 (0,26; 248,13)	-
		STZ	41	4 (9,8)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	0 (0,0)	-	-
		STZ	63	bd		
Opryszczka jamy ustnej	ITT	PLC	32	bd	2,62 (0,07; 100,51)	-
		STZ	41	1 (2,4)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	0 (0,0)	1,61 (0,40; 6,42)	-
		STZ	63	9 (14,3)		
Ból kończyn	ITT	PLC	32	3 (9,4)	1,80 (0,33; 9,75)	-
		STZ	41	6 (14,6)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	2 (8,7)	-	-
		STZ	63	bd		
Świąd	ITT	PLC	32	bd	8,01 (0,26; 248,13)	-
		STZ	41	4 (9,8)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	0 (0,0)	-	-
		STZ	63	bd		
Wymioty	ITT	PLC	32	bd	1,13 (0,10; 13,16)	-
		STZ	41	2 (4,9)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	1 (4,3)	-	-
		STZ	63	bd		
Upadek	ITT	PLC	32	bd	2,38 (0,25; 22,66)	-
		STZ	41	4 (9,8)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	1 (4,3)	-	-
		STZ	63	bd		
Anemia	ITT	PLC	32	bd	2,62 (0,07; 100,51)	-
		STZ	41	1 (2,4)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	0 (0,0)	-	-
		STZ	63	bd		
Hipestezja (niedoczulica)	ITT	PLC	32	bd	4,33 (0,13; 146,61)	-
		STZ	41	2 (4,9)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	0 (0,0)	-	-
		STZ	63	11 (17,5)		
Nudności	ITT	PLC	32	2 (6,3)	3,17 (0,66; 15,29)	-
		STZ	41	6 (14,6)		
	AQP4-IgG+	PLC	23	2 (8,7)	1,80 (0,33; 9,79)	-
		STZ	41	6 (14,6)		

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)
Śródmiaższowe zapalenie pęcherza	ITT	STZ	63	bd	2,62 (0,07; 100,51)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	1 (2,4)		
		PLC	23	0 (0,0)		
Ból oka	ITT	STZ	63	bd	2,62 (0,07; 100,51)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	1 (2,4)		
		PLC	23	0 (0,0)		
Grypa	ITT	STZ	63	bd	0,83 (0,13; 5,36)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	3 (7,3)		
		PLC	23	2 (8,7)		
Zapalenie oskrzeli	ITT	STZ	63	bd	0,26 (0,02; 3,07)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	1 (2,4)		
		PLC	23	2 (8,7)		
Nadciśnienie	ITT	STZ	63	bd	4,33 (0,13; 146,61)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	2 (4,9)		
		PLC	23	0 (0,0)		
Objawy grypopodobne	ITT	STZ	63	bd	0,25 (0,01; 5,16))	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	0 (0,0)		
		PLC	23	1 (4,3)		
Łysienie	ITT	STZ	63	bd	2,62 (0,07; 100,51)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	1 (2,4)		
		PLC	23	0 (0,0)		
Mialgia	ITT	STZ	63	bd	6,12 (0,19; 195,90)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	3 (7,3)		
		PLC	23	0 (0,0)		
Zaparcia	ITT	STZ	63	bd	0,54 (0,07; 4,10)	-
		PLC	32	bd		
	AQP4-IgG+	STZ	41	2 (4,9)		
		PLC	23	2 (8,7)		

Wyniki pogrubione wskazują na istotne statystycznie różnice *obliczono na podstawie dostępnych danych, bd – brak danych, ** dane pochodzą z publikacji: [32]

W wyniku przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa satralizumabu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania większości analizowanych punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Wyjątek stanowił punkt końcowy odnoszący się do zdarzeń niepożądanych ogółem dla populacji ITT, gdzie w oparciu o przeprowadzoną ocenę statystyczną stwierdzono istotnie większą szansę występowania tych zdarzeń wśród chorych przyjmujących satralizumab w porównaniu do placebo. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 3,87 (95% CI: 1,15; 13,02). Parametr NNH wynosi 6 (95% CI: 3, 49), co oznacza, że lecząc 6 pacjentów satralizumabem zamiast placebo dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego ogółem.

11.3. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez OVID)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551 OR Satralizumab OR Enspryng OR SA237).af.	206
2.	limit 1 to humans	146

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2024 r.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez OVID)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	inebilizumab/ OR (Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551).af. OR satralizumab/ OR (Satralizumab OR Enspryng OR SA237).af.	774
2.	limit 1 to human	742

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2024 r.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (przez OVID)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551 OR Satralizumab OR Enspryng OR SA237).af.	191

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2024 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews (przez OVID)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551 OR Satralizumab OR Enspryng OR SA237).af.	0

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2024 r.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrials.gov dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551	21

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2024 r.

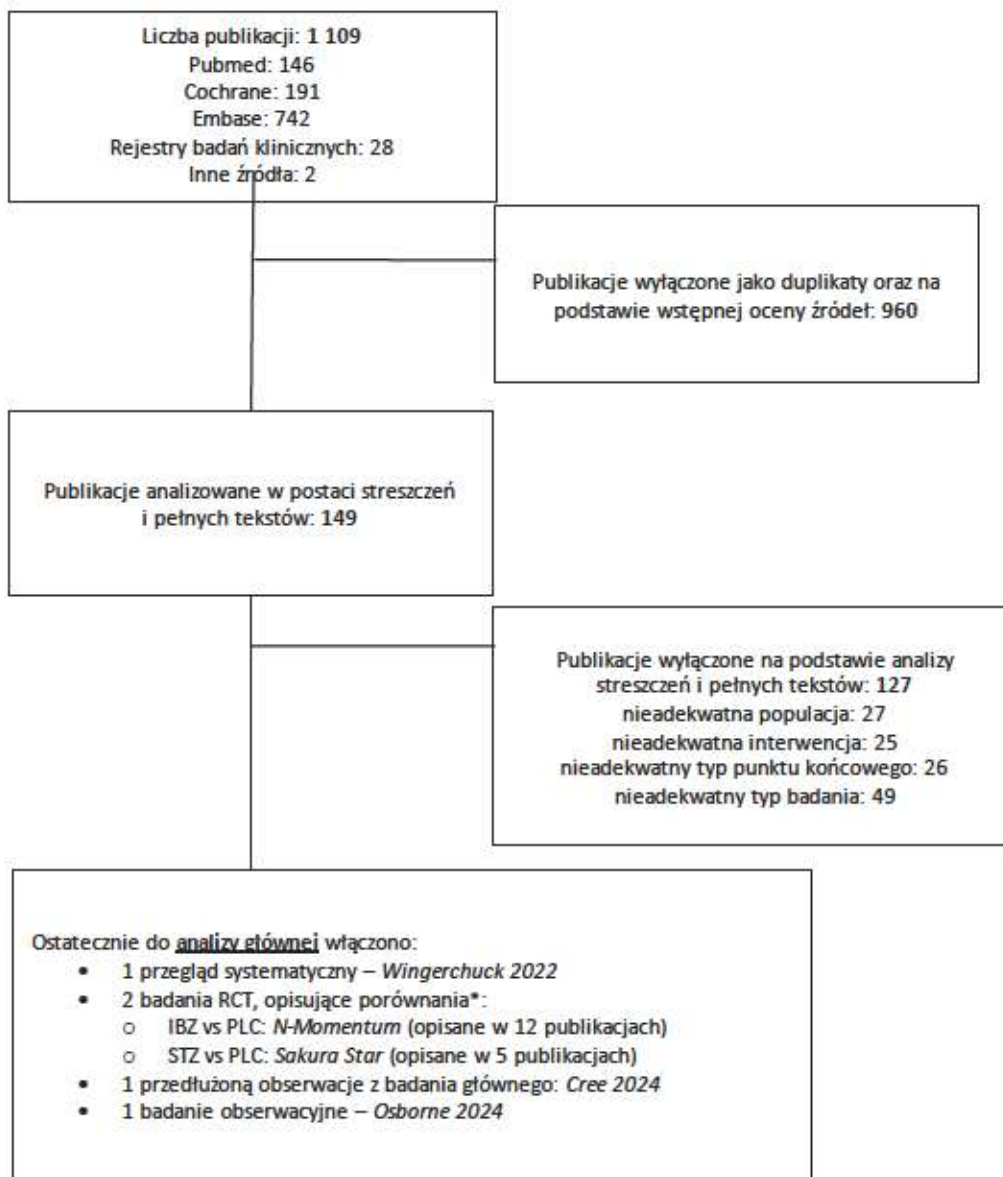
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551	7

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2024 r.

11.4. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA

Wykres 7. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



* umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego

11.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 27. Charakterystyka badania N-MOMentum

Badanie		N-MOMentum
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IIA
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Niskie
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w 99 ośrodkach badawczych, w tym specjalistycznych przychodniach oraz szpitalach w 25 krajach (Australia, Bułgaria, Kanada, Kolumbia, Czechy, Estonia, Niemcy, Hongkong, Węgry, Izrael, Japonia, Meksyk, Mołdawia, Nowa Zelandia, Peru, Polska, Rosja, Serbia, Republika Południowej Afryki (RPA), Korea Południowa, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Stany Zjednoczone)
Metodyka	Typ badania	Badanie RCT II/III fazy z grupami równoległymi, podwójnie zaślepione <i>double blind</i> prowadzone przez 197 dni obserwacji lub do wystąpienia łącznie 44 rzutów zdefiniowanych zgodnie z protokołem badania. Następnie uczestnicy fazy <i>double blind</i> , u których stwierdzono wystąpienie rzutu choroby ukończyli 28 tygodni badania lub byli w randomizowanym okresie kontrolnym, gdy rejestracja została zatrzymana, mogli dobrowolnie przystąpić do otwartego okresu <i>open label</i> na co najmniej 2 lata.
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 3:1 IBZ vs PLC, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS/IWRS). Typ randomizacji randomizacja blokowa (permutowane bloki).
	Zaślepienie	Stratyfikacja pacjentów ze względu na serostatus AQP4-IgG oraz region (Japonia vs spoza Japonii). TAK, badanie typu <i>double-blind</i> ; Pacjenci, badacze, sponsor, komisja orzekająca i personel zaangażowany w leczenie pacjentów i ocenę kliniczną, w tym osoba, która oceniała niepełnosprawność w skali EDSS, byli zaślepieni w odniesieniu do otrzymanego leczenia.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> , pozwalającej z przynajmniej 90% mocą testu i dwustronnym poziomem istotności 5% na wykrycie 60% względnej redukcji czasu do wystąpienia rzutu u w grupie IBZ względem PLC podczas głównego okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie 197 dni.
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowe:</i> Czas (w dniach) od dnia 1 do wystąpienia rzutu NMOSD lub do dnia 197 oznaczonego jako koniec badania. <i>II-rzędowe:</i> - pogorszenie wyników w skali EDSS w stosunku do wartości początkowej; - zmiana względem wartości początkowej w wyniku badania dwuocznego ostrości wzroku przy obniżonym kontraście; - skumulowana, łączna liczba aktywnych zmian MRI; - skumulowana łączna liczba hospitalizacji związanych z NMOSD, trwających dłużej niż jeden dzień. <i>Pozostałe II-rzędowe punkty końcowe:</i> - roczny wskaźnik rzutów, przy ekspozycji na IBZ; - pomiary laboratoryjne, a także ich zmiany w stosunku do wartości wyjściowej; - profil farmakokinetyczny IBZ; - częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko IBZ w czasie trwania badania, zarówno przed podaniem, jak i po podaniu dawki leku u każdego pacjenta.

	Eksploracyjne punkty końcowe: - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskaźnika SF-36 PCS i MCS (podsumowanie komponentu fizycznego i podsumowanie komponentu psychicznego) podczas ostatniej wizyty w randomizowanym, kontrolowanym okresie badania; - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej siły bólu ocenianej w numerycznej skali oceny bólu w pięciu lokalizacjach podczas ostatniej wizyty w randomizowanym, kontrolowanym okresie badania; - liczba komórek B (suma i podzbiory); - zmiana sygnatury genowej komórek plazmatycznych w stosunku do wartości wyjściowej; - miano AQP4-IgG w surowicy. Bezpieczeństwo: wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, utrata pacjentów z badania (ogółem), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, poszczególne zdarzenia niepożądane (zakażenie dróg moczowych, bóle stawów, reakcja związana z infuzją, ból pleców, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych, depresja, opryszczka jamy ustnej, ból kończyny, świąd, wymioty).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania: Badanie RCT: do 197 dni badania: - IBZ: 6 (3,4%) - PLC: 2 (3,6%) Badanie OLE: - IBZ: 34 (20,6%) - PLC: 8 (15,7%)
Analiza ITT	W ocenie skuteczności zachowano regułę ITT, zdefiniowaną jako uczestnicy, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy i otrzymali dowolny badany produkt (IBZ lub PLC), przeanalizowano zgodnie z ich randomizowaną grupą leczenia, niezależnie od tego, czy otrzymali interwencję inną niż planowana. W ocenie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT. Bezpieczeństwo oceniono w populacji leczonej (ang. <i>as-treated population</i>), zdefiniowanej jako uczestnicy, którzy otrzymali dowolny badany produkt (IBZ, PLC). Jednak uczestnicy losowo przydzieleni do IBZ, którzy otrzymali wszystkie dawki PLC, zostali włączeni do grupy PLC, a uczestnicy losowo przydzieleni do PLC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę IBZ, zostali włączeni do grupy IBZ.
Źródła finansowania	MedImmune, Vela Bio, Horizon Therapeutics [obecnie Amgen]
Inne akronimy badania	NCT02200770
Publikacje do badania	- Publikacja: Cree 2019 wraz z suplementem i protokołem [19]; - Publikacja: Aktas 2021 [18]; - Publikacja: Aktas 2023 [17]; - Publikacja: Bennett 2022 [20]; - Publikacja: Cree 2021 [22]; - Publikacja: Flanagan 2022 [23]; - Publikacja: Fujihara 2023 [21]; - Publikacja: Kim 2023 [24]; - Publikacja: Marignier 2021 [25]; - Publikacja: Rensel 2022 [26]; - Publikacja: Weinshenker 2023 [27] - Rekord w rejestrze badań klinicznych: ClinicalTrials.gov [28] - Badanie N-MOMentum OLE: Publikacja: Cree 2024 wraz z suplementem [36]
Kryteria włączenia*	

- Wiek ≥ 18 lat w momencie przeprowadzania badań przesiewowych;
- Pisemna, świadoma zgoda i wszelkie lokalnie wymagane zezwolenia uzyskane od pacjenta/przedstawiciela prawnego przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, w tym ocen przesiewowych;
- Spełnienie jednego z poniższych kryteriów:
 - Dodatni wynik badania przesiewowego na obecność przeciwciał przeciw anty-AQP4-IgG w surowicy oraz udokumentowana historia co najmniej jednego rzutu NMOSD, który wymagał leczenia ratunkowego w ciągu poprzedniego roku, lub wystąpienie dwóch lub więcej rzutów NMOSD, które wymagały leczenia ratunkowego w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym;
 - Ujemny wynik badania przesiewowego na obecność przeciwciał przeciw anty-AQP4-IgG w surowicy, brak dowodów na uszkodzenie mózgu typowe dla stwardnienia rozsianego, spełnienie kryteriów klinicznych NMOSD według Wingerchuk 2006 [15] oraz udokumentowana historia co najmniej jednego ostrego rzutu NMOSD, który wymagał leczenia ratunkowego w ciągu ostatniego roku, lub dwa lub więcej rzutów NMOSD, które wymagały leczenia ratunkowego w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym;
- Pacjenci, u których wystąpił rzut choroby tuż przed badaniem przesiewowym, przed przystąpieniem do randomizacji musieli odczekać ≥ 4 tygodnie do czasu ustabilizowania lub ustąpienia objawów rzutu;
- Ocena stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS w momencie przystąpienia do randomizacji wynosi $\leq 7,5$. Chorzy u których wynik w skali EDSS wynosił 8,0, mogli zostać włączeni do badania za zgodą lekarza prowadzącego i osoby monitorującej badanie.
- Gotowość do rezygnacji z innych eksperymentalnych form leczenia NMOSD podczas trwania badania
- Zdolność i gotowość do ukończenia badania

Ogólne kryteria wykluczenia*

- Każda przesłanka, która w opinii badacza mogłaby kolidować z oceną lub podawaniem badanego produktu lub interpretacją bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badania;
- Równoczesne/wcześniejsze włączenie do innego badania klinicznego obejmującego eksperymentalne leczenie trwające ≤ 4 tygodnie lub upłynięcia ≤ 5 okresów półtrwania badanego leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy przed randomizacją;
- Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) wynoszący mniej niż 60 ml/minutę;
- Potwierdzona alergia lub reakcja uczuleniowa na którykolwiek składnik badanego produktu lub historia anafilaksji po jakiegokolwiek terapii biologicznej;
- Następujące wyniki badań przeprowadzonych podczas badania przesiewowego:
 - aminotransferaza asparaginianowa (AST) $> 2,5 \times$ górna granica normy (GGN)
 - aminotransferaza alaninowa (ALT) $> 2,5 \times$ GGN
 - bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN (chyba że jest to spowodowane zespołem Gilberta)
 - liczba płytek krwi $< 75\ 000/\mu\text{L}$ (lub $< 75 \times 10^9/\text{L}$)
 - hemoglobina $< 8\ \text{g/dL}$ (lub $< 80\ \text{g/L}$)
 - hemoglobina glikowana $> 8\%$ podczas badania przesiewowego (tylko pacjenci z cukrzycą)
 - liczba limfocytów B CD19+ poniżej dolnej granicy normy (LLN) według laboratorium centralnego.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów[^]

Cecha populacji /parameter		ITT		NMOSD AQP4-IgG+	
		IBZ	PLC	IBZ	PLC
Liczebność, N		174	56	161	52
Wiek, w latach, średnia (SD)		43,0 (11,6)	42,6 (13,9)	43,2 (11,6)	42,4 (14,3)
Płeć żeńska, n		159 (91%)	50 (89%)	151 (94%)	49 (94%)
Rasa, n (%)	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	14 (8%)	5 (9%)	11 (7%)	5 (10%)
	Azjaci	39 (22%)	8 (14%)	37 (23%)	8 (15%)
	Czarni lub Afroamerykanie	15 (9%)	5 (9%)	14 (9%)	5 (10%)
	Biali	92 (53%)	28 (50%)	86 (53%)	24 (46%)
	Inne	13 (7%)	10 (18%)	12 (7%)	10 (19%)
	Wielorasowość	1 (1%)	0	1 (1%)	0

Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)		2,4 (3,3)	2,8 (3,5)	2,5 (3,4)	2,9 (3,5)
Typ ostatniego rzutu, n (%)	Zapalenie nerwu wzrokowego	85 (49%)	21 (38%)	77 (48%)	19 (37%)
	Zapalenie rdzenia kręgowego	99 (57%)	34 (61%)	94 (58%)	32 (62%)
	Mózg lub pień mózgu	8 (5%)	10 (18%)	6 (4%)	8 (15%)
Poprzednie leczenie, n (%)	Jakakolwiek terapia	172 (99%)	55 (98%)	159 (99%)	51 (98%)
	Wymiana osocza	67 (39%)	27 (48%)	58 (36%)	26 (50%)
	Dożyłne immunoglobuliny	8 (5%)	3 (5%)	8 (5%)	3 (6%)
Poprzednie leczenie podtrzymujące, n (%)	Jakakolwiek poprzednia terapia podtrzymująca	114 (66%)	38 (68%)	108 (67%)	36 (69%)
	Kortykosteroidy	79 (45%)	23 (41%)	74 (46%)	21 (40%)
	Immunosupresja inna niż-biologiczna	79 (45%)	26 (46%)	77 (48%)	25 (48%)
	Azatiopryna	63 (36%)	22 (39%)	62 (39%)	21 (40%)
	Mykofenolan mofetylu	26 (15%)	7 (13%)	25 (16%)	7 (13%)
	Metotreksat	2 (1%)	0	2 (1%)	0
	Czynnik biologiczny	25 (14%)	5 (9%)	23 (14%)	5 (10%)
	Rytuksymab	13 (7%)	4 (7%)	12 (7%)	4 (8%)
	Interferon beta	7 (4%)	1 (2%)	6 (4%)	1 (2%)
	Natalizumab	2 (1%)	0	2 (1%)	0
	Octan glatirameru	2 (1%)	0	2 (1%)	0
	Brak wcześniejszej terapii podtrzymującej	60 (34%)	18 (32%)	53 (33%)	16 (31%)
Charakterystyka wyjściowa pacjentów ^{^^}					
Cecha populacji /parameter		RCT†		OLP	
		Wszyscy pacjenci	NMOSD AQP4-IgG+	Wszyscy pacjenci	NMOSD AQP4-IgG+
Liczebność, N		231	213	216	201
Wiek, w latach, średnia (SD)		42,9 (12,2)	43 (12,3)	42,9 (12,4)	43 (12,5)
Płeć żeńska, n (%)		209 (91%)	200 (94%)	197 (91%)	189 (94%)
Rasa, n (%)	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	19 (8%)	16 (8%)	19 (9%)	16 (8%)
	Azjaci	47 (20%)	45 (21%)	45 (21%)	43 (21%)
	Czarna lub Afroamerykanie	20 (9%)	19 (9%)	19 (9%)	18 (9%)
	Biała	120 (52%)	110 (52%)	115 (53%)	106 (53%)
	Inne	23 (10%)	22 (10%)	17 (8%)	17 (9%)

Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)		2,49 (3,33)	2,59 (3,42)	2,50 (3,40)	2,59 (3,48)
Obszar aktywności choroby w trakcie ostatniego rzutu n	Zapalenie nerwu wzrokowego	106 (46%)	96 (45%)	98 (45%)	89 (44%)
	Zapalenie rdzenia kręgowego	133 (58%)	126 (59%)	126 (58%)	119 (59%)
	Mózg lub pień mózgu	18 (8%)	14 (7%)	16 (7%)	13 (7%)
Poprzednie leczenie, n	Jakakolwiek terapia	227 (99%)	210 (99%)	213 (99%)	198 (99%)
	Plazmafereza	94 (41%)	84 (39%)	89 (41%)	80 (40%)
	Dożylne immunoglobuliny	11 (5%)	11 (5%)	11 (5%)	11 (6%)
Wartość wyjściowa EDSS, średnia (SD)		3,90 (1,78)	3,94 (1,75)	3,90 (1,75)	3,91 (1,73)
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (SD)		1,69 (1,51)	1,63 (1,46)	1,72 (1,54)	1,67 (1,49)
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie	IBZ		PLC		
	Dożylne podanie 300 mg inebilizumabu w dniu 1 i 15 badania, łącznie 600 mg (<i>double blind</i>)		Dożylne podanie 300 mg placebo w dniu 1 i 15 badania, łącznie 600 mg (<i>double blind</i>)		
	Następnie pacjenci mogli przejść do otwartego przedłużenia badania OLE, podczas którego wszyscy uczestnicy otrzymywali IBZ w dawce 300 mg co 6 miesięcy				
Sposób podawania leku		Dożylnie		Dożylnie	
Leczenie dodatkowe		Wszyscy uczestnicy otrzymywali doustne kortykosteroidy między 1. a 14. dniem, stopniowo zmniejszane do 21. dnia, aby zminimalizować ryzyko rzutu(np. spowodowanego odstawieniem terapii z udziałem niselektywnych leków immunosupresyjnych) w początkowej fazie deplekcji komórek B. Nie zezwolono na żadne inne stosowanie niselektywnych leków immunosupresyjnych w okresie <i>double blind</i> lub <i>open label</i> .			
Okres leczenia		Faza <i>double blind</i> : IBZ vs PLA: 197 dni, następnie Faza <i>open label</i> : IBZ: co najmniej 2 lata (mediana ekspozycji na uczestnika w dowolnej populacji otrzymującej IBZ wynosiła 1178 dni [IQR 856–1538], a całkowita ekspozycja wynosiła 730 osobolat)			
Schemat badania		<pre>graph LR A[Screening 3:1 randomization] --> B[UPLIZNA monotherapy (n=174) ITT population] A --> C[Placebo (n=56) ITT population] B --> D[UPLIZNA (n=216)] C --> D</pre>			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych					
Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników		

Czas do wystąpienia rzutu choroby	Czas, mierzony w dniach, od 1 dnia badania do wystąpienia rzutu NMOSD, stwierdzonego przez komisję orzekającą lub do 197 dnia obserwacji. Definicje rzutu stanowi obecność nowego objawu (objawów) lub pogorszenie istniejącego objawu (objawów) związanego z zapaleniem nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego, które spełniało co najmniej jedno z określonych w protokole kryteriów określających rzut NMOSD (Załącznik 11.8).	HR (95%CI)
Pogorszenie wyników w skali EDSS	Pogorszenie wyniku w skali EDSS w porównaniu do wartości początkowej mierzonej podczas ostatniej wizyty w kontrolowanym okresie badania.	OR (95%CI)
Liczba hospitalizacji związanych z NMOSD	Liczba hospitalizacji szpitalnych związanych z zapaleniem nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego, przy czym hospitalizację szpitalną zdefiniowano jako pobyt dłuższy niż jeden dzień.	RR (95% CI)
Roczny wskaźnik rzutów, przy ekspozycji na IBZ (faza OLE)	Łączna liczba zdefiniowanych protokołem badania rzutów, wyrażona jako osobolata.	N (95% CI)
Zmiana względem wartości początkowej w wyniku badania dwuocznego ostrości wzroku przy obniżonym kontraście	Mierzona z wykorzystaniem niskokontrastowego diagramu <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> podczas kontrolowanego okresu obserwacji. Zmiana względem wartości początkowej porównana do wyników ostatniej wizyty.	Różnica średnich % zmian (95% CI)
Skumulowana całkowita liczba aktywnych ognisk choroby mierzona za pomocą MRI	Wystąpienie nowych ognisk ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się ognisk choroby w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI mierzona podczas kontrolowanego okresu obserwacji w badaniu.	RR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, utrata pacjentów z badania (ogółem), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, poszczególne zdarzenia niepożądane (zakażenie dróg moczowych, bóle stawów, reakcja związana z infuzją, ból pleców, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych, depresja, opryszczka jamy ustnej, ból kończyny, świąd, wymioty)	N (%)

[^] Charakterystyka wyjściowa pacjentów dotyczy pacjentów poddanych randomizacji do 197 dnia okresu obserwacji *double blind* badania

^{^^} Charakterystyka wyjściowa pacjentów dotyczy pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej badania *N-MOMentum*;

^{*} przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia z badania

[‡] Obejmuje pacjentów leczonych zarówno PLC, jak i IBZ

Tabela 28. Charakterystyka badania *SAkuraStar*

Badanie	<i>SAkura Star</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Pewne zastrzeżenia**
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (44 ośrodki), w 13 krajach (Bułgaria, Kanada, Chorwacja, Gruzja, Włochy, Malezja, Polska, Rumunia, Korea Południowa, Tajwan, Turcja, USA i Ukraina).
Metodyka	Typ badania Badanie RCT III fazy z grupami równoległymi, podwójnie zaślepione <i>double blind</i>, kontrolowane <i>placebo</i>. Analiza pierwotna została zaplanowana jako czas do wystąpienia 44 rzutów zdefiniowanych jak w protokole, albo 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego pacjenta.
	Randomizacja Randomizacja w stosunku 2:1 STZ vs PLC, przy użyciu komputerowego systemu interaktywnego działającego w obszarze sieci internetowej, w którym zaimplementowano listę randomizacyjną dostarczoną przez sponsora. Stratyfikacja pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie stosowane w celu zapobiegania rzutom NMOSD (terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B vs nieselektywne leki immunosupresyjne vs inne leki) oraz charakter/rodzaj ostatniego rzutu w roku poprzedzającym badanie przesiewowe (pierwszy atak kliniczny pacjenta vs wznowa).
	Zaślepienie TAK, badanie typu <i>double-blind</i>; Pacjenci i cały personel ośrodka badawczego byli zaślepieni, jak również wyniki badań laboratoryjnych do momentu rozpoczęcia analizy pierwotnej.
	Hipoteza badawcza Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i>.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowe:</i> czas do wystąpienia rzutu zdefiniowanego protokołem (TTFR) w okresie podwójnie ślepej próby (DB) [Rama czasowa: do 216 tygodnia] <i>II-rzędowe:</i> - zmiana wyniku oceny bólu w wizualnej skali analogowej (VAS) i oceny zmęczenia w skali funkcjonalnej oceny przewlekłej choroby (FACIT), od wartości początkowej do 24 tygodnia trwania badania - odsetek pacjentów bez rzutów - roczny wskaźnik rzutów - zmiana wyników w stosunku do wartości wyjściowej w odstępach 24-tygodniowych w następujących pomiarach: 36-elementowa skrócona ankieta dotycząca stanu zdrowia; - EuroQol 5; - prędkość marszu na dystansie 25 stóp; - zmodyfikowana Skala Rankina; - ocena obciążenia Zarit Burden; - EDSS; - ostrość wzroku (wykres Snellena i Sloana) <u>Bezpieczeństwo:</u> wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), w tym poważnych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zakażenia (w tym ciężkich i oportunistycznych), reakcji związanych z wstrzyknięciem, reakcji anafilaktycznych, śmierci, utrata pacjentów z badania (ogółem), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, poszczególne zdarzenia niepożądane (zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wstrzyknięciem, nudności, wysypka, ból głowy, ból kończyny, Zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, zmęczenie).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z okresu badania <i>double blind</i>: - STZ: n = 7 (11%) - PLC, n = 4 (12,5%)

A CERVARA COMPANY

	W ocenie skuteczności zachowano regułę ITT.			
Analiza ITT	W ocenie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę STZ lub PLC (ang. <i>as-treated population</i>).			
Źródła finansowania	Chugai Pharmaceutica (Roche)			
Inne akronimy badania	NCT02073279			
Publikacje do badania	- Publikacja: <i>Traboulsee</i> 2020 wraz z suplementem [30]; - Dokumentacja dt. oceny korzyści EMA [34]; - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) [31]; - Publikacja: <i>Keiter</i> 2022 [32]; - Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [33]			
Kryteria włączenia*				
Zapalenie nerwu wzrokowego (NMO) lub zaburzenie ze spektrum NMO (NMOSD), zdefiniowane w następujący sposób:				
- NMO zgodne z definicją <i>Wingerchuk</i> 2006 [15] (wymaga wszystkich z następujących 3 kryteriów) I. zapalenie nerwu wzrokowego; II. ostre zapalenie rdzenia kręgowego; III. co najmniej dwa z trzech kryteriów pomocniczych: zmiana w obrębie rdzenia kręgowego zidentyfikowana w rezonansie magnetycznym obejmująca 3 segmenty kręgów; MRI mózgu nie spełniające kryteriów diagnostycznych dla stwardnienia rozsianego; status seropozytywny NMO-IgG) - NMOSD zdefiniowany przez jedno z następujących kryteriów ze statusem seropozytywnym przeciwdał przeciwko akwaporynie-4 podczas badania przesiewowego; - idiopatyczne pojedyncze lub nawracające przypadki rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥3 zmiany w MRI odcinka kręgowego rdzenia kręgowego); - zapalenie nerwu wzrokowego, pojedyncze, nawracające lub jednoczesne obustronne.				
- co najmniej 1 udokumentowany rzut (w tym pierwszy rzut) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) od 0 do 6,5 włącznie podczas badania przesiewowego; - wiek od 18 do 74 lat włącznie, w momencie uzyskania świadomej zgody; - zdolność i chęć udzielenia pisemnej świadomej zgody oraz spełnienia wymagań protokołu.				
Kryteria wykluczenia*				
- początek klinicznego rzutu (w tym pierwszy rzut) w ciągu 30 dni przed przystąpieniem do badania; - jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie terapią inhibitorem interleukiny 6 (IL-6) (np. tocilizumab), alemtuzumab, napromienianie całego ciała lub przeszczep szpiku kostnego w dowolnym momencie przed przystąpieniem do badania; - jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLYS (np. belimumabem), jakiegokolwiek inne leczenie zapobiegające nawrotom stwardnienia rozsianego (np. interferon, natalizumab, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid lub fumaran dimetylu) w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania; - jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie anti-CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do badania; - leczenie dowolnym lekiem w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania; - dowolny zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem drobnych operacji) w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania; - ciężkie reakcje alergiczne na środek biologiczny w wywiadzie (np. wstrząs, reakcje anafilaktyczne)				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji /parameter	ITT		NMOSD AQP4-IgG+	
	STZ	PLC	STZ	PLC
Liczebność, N	63	32	41	23
Wiek, w latach, średnia (SD)	45,3 (12,0)	40,5 (10,5)	46,0 (12,0)	40,1 (11,5)
Płeć żeńska, n	46 (73%)	31 (97%)	31 (75,6%)	22 (95,7%)

Rasa, n	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	2 (3%)	0	bd	bd
	Azjaci (nie Japończycy)	8 (13%)	6 (19%)	bd	bd
	Czarna lub Afroamerykanie	13 (21%)	3 (9%)	bd	bd
	Biała	37 (59%)	22 (69%)	bd	bd
	Inne	3 (5%)	1 (3%)	bd	bd
Poprzednie leczenie, n	Terapia powodująca deplecję limfocytów B	8 (13%)	4 (13%)	5 (12,2%)	4 (17,4)
	Nie selektywne leki immunosupresyjne/ inne leki	55 (87%)	28 (88%)	36 (87,8%)	19 (82,6%)
Wartość wyjściowa EDSS, średnia (SD)		3,9 (1,5)	3,7 (1,6)	4,02 (1,5)	3,43 (1,55)
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (SD)		1,4 (0,6)	1,5 (0,7)	0,91 (0,5)	1,02 (0,51)
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie	STZ	PLC			
	120 mg w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W)	120 mg w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W)			
Sposób podawania leku	Podskórnie	Podskórnie			
Leczenie dodatkowe	Nie selektywne leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, mykofenolan mofetylu) były zabronione podczas badania. Kortykosteroidy i dożylne immunoglobuliny były również zabronione, z wyjątkiem terapii ratunkowej. Terapia ratunkowa była dozwolona w leczeniu rzutu (zdefiniowanego w protokole lub zdefiniowanego niezgodnie z protokołem). Podczas badania dopuszczono stosowanie środków przeciwbólowych w leczeniu bólu.				
Okres leczenia	Mediana czasu trwania leczenia u wszystkich pacjentów otrzymujących STZ w okresie podwójnie ślepej próby i przedłużonym wynosiła 95,9 tygodnia (5–206 tygodni; IQR 71,9–164,6).				
Schemat badania					
*First administration, †Last observation, ‡Relapse is dictated by CEC, §=administration of satkumab or placebo, CEC=Clinical Endpoint Committee, LA=last administration, LO=last observation, n=number of patients.					
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych ^A					
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie			

Czas do wystąpienia rzutu choroby zdefiniowanego protokołem (TIFR)	TIFR zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia rzutu w okresie <i>double blind</i>. Rzut zgodnie z protokołem, został zdefiniowany jako pojawienie się nowych lub nasilających się objawów neurologicznych, obejmujących co najmniej jedno z poniższych: Opis objawów: ▪ wzrost o 1,0 lub więcej punktów EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącym więcej niż 0 (lub wzrost o $\geq 2,0$ punktów EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0); ▪ wzrost o 2,0 lub więcej punktów w co najmniej jednym właściwym dla danego objawu wyniku dla oceny układu funkcjonalnego (piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, pokarmowego lub moczowego, pojedynczego oka); ▪ wzrost o 1,0 lub więcej punktów w więcej niż jednym wyniku punktowym układu funkcjonalnego dla danego objawu, przy początkowej wartości wynoszącej co najmniej 1,0; ▪ wzrost o 1,0 lub więcej punktów w punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów pojedynczego oka, jeśli wynik początkowy wynosił co najmniej 1,0. Objawy musiały utrzymywać się przez >24 godziny i nie można ich przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych, tj. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, niepożądane reakcje na leki.	HR (95% CI)
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	Roczny wskaźnik rzutów obliczono jako całkowitą liczbę rzutów doświadczanych przez pacjentów w każdym ramieniu leczenia podzieloną przez pacjento-lata ryzyka dla każdego roku okresu badania.	n (95% CI)
Wynik EDSS	EDSS (ocena od 0 do 10, przy czym 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, a 10 oznacza śmierć z powodu NMOSD); Zmiana wyników w stosunku do wartości wyjściowej w odstępach 24-tygodniowych.	Różnica średnich % zmian (95% CI)
Bezpieczeństwo	Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), w tym poważnych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zakażenia (w tym ciężkich i oportunistycznych), reakcje związane z wstrzyknięciem, reakcje anafilaktyczne, śmierci, utrata pacjentów z badania (ogółem), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, poszczególne zdarzenia niepożądane (zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wstrzyknięciem, nudności, wysypka, ból głowy, ból kończyny, Zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, zmęczenie).	n (95% CI)

* przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia z badania

^ przedstawiono definicję punktów końcowych zbieżnych z badaniem *N-MOMentum*

** ze względu na niepewności w zakresie prawidłowości metody randomizacji oraz sposobu raportowania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego

11.6. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

11.6.1. Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB-2)

Tabela 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>użytkowano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub		T / PT / PN / N / BI

prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3 <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

11.6.1.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2

Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: czas do wystąpienia rzutu choroby (N-MOMentum)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	Projekt badania: N-MOMentum □ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	IBZ	
Komparator	PLC	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Czas do wystąpienia rzutu choroby	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	HR = 0,27 (95% CI: 0,15; 0,60)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
□ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
□ Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedź głosowej/interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS/IWRS). Randomizacja blokowa.	T

1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci, badacze, sponsor, komisja przekazująca i personel zaangażowany w leczenie pacjentów i ocenę kliniczną w tym osoba, która oceniała niepełnosprawność w skali EDSS, byli zaślepieni w odniesieniu do otrzymanego leczenia.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT*	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Definicję rzutu stanowi obecność nowego objawu (objawów) lub pogorszenie istniejącego objawu (objawów) związanego z zapaleniem nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego, które spełniało co najmniej jedno z określonych w protokole kryteriów określających rzut NMOSD. Czas do wystąpienia rzutu mierzono w dniach, od 1 dnia badania do wystąpienia rzutu NMOSD, stwierdzonego przez komisję orzekającą lub do 197 dnia obserwacji. W ocenie skuteczności leków dedykowanych chorym z NMOSD zasadne i praktykowane jest dokonanie oceny czasu do pierwszego rzutu.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/B:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/B:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/B:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasklepione dane?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z planem protokołu.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej oceny czasu do pierwszego rzutu (TTFR, ang. time to first relapse)	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie

*Autorzy określili analizę jako ITT; niemniej jednak definicja ta odbiega od ogólnej przyjętej definicji analizy ITT w literaturze

Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: czas do wystąpienia rzutu choroby (SAkura Star)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	SAkura Star	
	Projekt badania: □ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	STZ	
Komparator	PLC	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Czas do wystąpienia rzutu choroby	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	HR=0,45 (95% CI: 0,23; 0,89)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
□ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
□ Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (dokument EMA)		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w stosunku 2:1 STZ vs PLC, przy użyciu komputerowego systemu interaktywnego działającego w obszarze sieci internetowej, w którym zaimplementowano listę randomizacyjną dostarczoną przez sponsora.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci i cały personel ośrodka badawczego byli zaślepieni, jak również wyniki badań laboratoryjnych do momentu rozpoczęcia analizy pierwotnej.	PT

	Jednakże w dokumencie EMA wskazano na wystąpienie ryzyka odślepiania z uwagi na potencjalny związek pomiędzy ekspozycją na STZ a spadkiem stężenia fibrynogenu we krwi. W ramach analizy bezpieczeństwa monitorowano zmiany stężenia fibrynogenu.	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		PT
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		PT
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		PT
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		Faworyzuje eksperyment
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		PN
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		PN
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	W dokumencie EMA wskazano na wystąpienie ryzyka odślepiania z uwagi na potencjalny związek pomiędzy ekspozycją na STZ a spadkiem stężenia fibrynogenu we krwi. W ramach analizy bezpieczeństwa	PT

	monitorowano zmiany stężenia fibrynogenu.	
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		PT
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		Faworyzuje eksperyment
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

11.6.2. Ocena jakości badań w skali NICE

Tabela 33. Ocena jakości badań w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	Osborne 2024
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma punktów	5/8

11.6.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR-2

Tabela 34. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę AMSTAR-2 (Wingerchuk 2022)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Wingerchuk 2022
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE
Podsumowanie oceny	Krytycznie niska

11.7. Formularze ekstrakcji danych

11.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
--------------------------	------------------------	--------------------	------------------------	-----------------

11.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

11.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....

Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

11.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dichotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

11.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

11.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
---------	------------------	---------------------	---	--	--	--	---

11.8. Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania

Tabela 35. Skuteczność: IBZ vs STZ (*N-MOmentum*, *SAkura Star*)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC	STZ vs PLC	IBZ vs STZ
	HR (95% CI)		
Czas do wystąpienia rzutu choroby – porównanie bez dostosowania obliczone z użyciem metody Buchera	0,227 (0,121; 0,423)	0,26 (0,11; 0,63)	0,87 (0,30, 2,56)*

Wyniki pogrubione wskazują na istotne statystycznie różnice; *obliczono na podstawie dostępnych danych

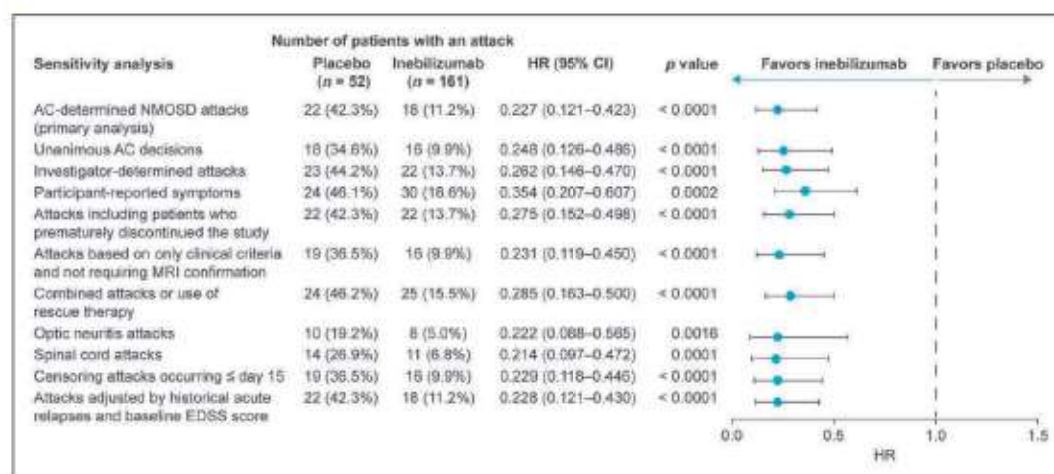
11.9. Wyniki analiz dodatkowych z badania *N-MOmentum*

Tabela 36. Obszar objęty chorobą w momencie wystąpienia rzutu [*N-MOmentum*] [19]

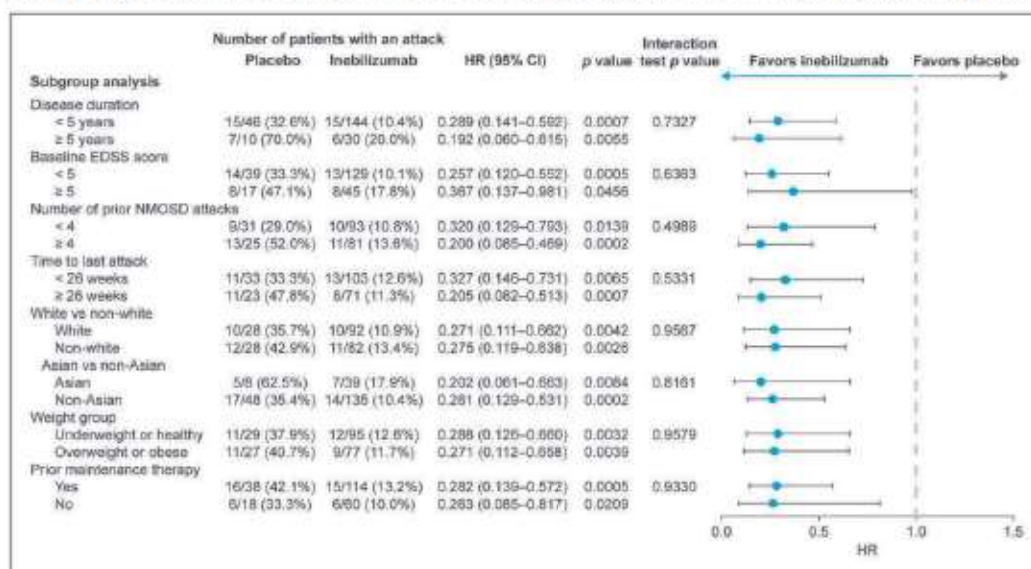
Obszar zajęty chorobą*, n (%)	ITT		AQP4+	
	IBZ N = 174	PLC N = 56	IBZ N = 161	PLC N = 52
Pień mózgu	0	2 (9,1)	0	2 (9,1)
Rdzeń kręgowy	13 (61,9)	14 (63,6)	11 (61,1)	14 (63,6)
Nerw wzrokowy	10 (47,6)	10 (45,5)	8 (44,4)	10 (45,5)
Pień mózgu i rdzeń kręgowy	0	1 (4,5)	0	1 (4,5)
Pień mózgu i nerw wzrokowy	0	1 (4,5)	0	1 (4,5)
Rdzeń kręgowy i nerw wzrokowy	2 (9,5)	2 (9,1)	1 (5,6)	2 (9,1)

*Całkowita liczba rzutów w każdym ramieniu leczenia. Rzut może wystąpić w więcej niż jednej kategorii.

Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości dla I rzędowego punktu końcowego z badania *N-MOmentum*, dla pacjentów AQP4-IgG+ [22]



Wykres 9. Wyniki analizy w podgrupach dla I-rzędowego punktu końcowego w badaniu *N-MOmentum*, populacja ITT [22]



11.10. Kryteria określające rzut choroby zdefiniowane wg protokołu badania *N-MOmentum*

Tabela 37. Kryteria określające rzut NMOSD zdefiniowane wg protokołu badania

Przykładowe symptomy rzutu NMOSD*	Struktury zajęte w wyniku rzutu NMOSD**	Kryteria określające rzut zdefiniowane w protokole badania
Niewyraźne widzenie Utrata wzroku Ból oka	Nerw wzrokowy	1. >15-znakowy spadek w wysokokontrastowym diagramie <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzony na zajętej chorobą oku oraz inne okulistyczne przyczyny zostały wykluczone
		2. Redukcja o ≥2 stopnie w CF do NLP w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona na zajętej chorobą oku oraz inne okulistyczne przyczyny zostały wykluczone
		3. Redukcja o ≥7 znaków w niskokontrastowym diagramie <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona w każdym oku osobno (jednooczne) ORAZ nowe RAPD mierzony na objętym chorobą oku.
		4. Redukcja o ≥7 znaków w niskokontrastowym diagramie <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona w każdym oku osobno (jednooczne) ORAZ utrata wcześniej udokumentowanego RAPD w drugim oku
		5. Redukcja o ≥5 znaków w wysokokontrastowym diagramie <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona w każdym oku osobno (jednooczne) ORAZ nowe RAPD mierzony na objętym chorobą oku.
		6. Redukcja o ≥5 znaków w wysokokontrastowym diagramie <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona w każdym oku osobno (jednooczne) ORAZ utrata wcześniej udokumentowanego RAPD w drugim oku

		7. Redukcja o ≥ 1 stopień w CF do NLP w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona na zajętych chorobą oku ORAZ nowy RAPD mierzony na zajętych chorobą oku 8. Redukcja o ≥ 1 stopień w CF do NLP w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona na zajętych chorobą oku ORAZ utrata wcześniej udokumentowanego RAPD w drugim oku 9. Redukcja o ≥ 7 znaków w niskokontrastowym diagramie <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona w każdym oku osobno (jednooczne) ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI w odpowiadającym nerwie wzrokowym 10. Redukcja o ≥ 5 znaków w wysokokontrastowym diagramie <i>Landolt C Broken Ring Chart</i> w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona w każdym oku osobno (jednooczne) ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI w odpowiadającym nerwie wzrokowym 11. Redukcja o ≥ 1 stopień w CF do NLP w porównaniu do poprzedniej wizyty, mierzona na zajętych chorobą oku ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI w odpowiadającym nerwie wzrokowym
Ból głęboki lub korzeniowy Parestezje kończyn Oslabienie Dysfunkcje zwieracza Objaw Lhermitte'a (nie w izolacji)	Zapalenie rdzenia kręgowego	12. Pogorszenie o ≥ 2 punkty w przynajmniej jednym układzie funkcjonalnym (piramidowym, jelit i pęcherza moczowego, czuciowym) wg FSS w porównaniu z poprzednią wizytą 13. Pogorszenie o ≥ 1 punkt w skali EDSS w porównaniu z poprzednią wizytą, jeżeli poprzedni wynik wg skali EDSS wynosił $\geq 5,5$ 14. Pogorszenie o ≥ 1 punkt w przynajmniej dwóch układach funkcjonalnych (piramidowych, jelit i pęcherza moczowego, czuciowym) wg FSS w porównaniu z poprzednią wizytą (podczas gdy wynik FSS na poprzedniej wizycie był ≥ 1) ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI w rdzeniu kręgowym 15. Pogorszenie o $\geq 0,5$ punktu w skali EDSS, jeżeli poprzedni wynik EDSS wynosił $\geq 5,5$ ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI w rdzeniu kręgowym
Nudności Silne wymioty Uporczywa czkawka Inne objawy neurologiczne (np. podwójne widzenie, dyzartria, dysfagia, zawroty głowy, porażenie okułomotoryczne, osłabienie, oczopląs.	Pień mózgu	16. Sporadyczne (niewystępujące podczas poprzedniej wizyty) silne nudności, wymioty i/lub czkawka trwające >48 godzin ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI w pniu mózgu 17. Pogorszenie o ≥ 2 punkty w przynajmniej jednym układzie funkcjonalnym (pień mózgu, mózdzek) wg FSS w porównaniu z poprzednią wizytą ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI w pniu mózgu

inne nieprawidłowości nerwu czaszkowego)		
Encefalopatia Dysfunkcja podwzgórza	Mózg	18. Pogorszenie o ≥ 2 punkty w przynajmniej jednym układzie funkcjonalnym (mózdkowy, czuciowy, piramidowy) wg FSS (z wynikiem ≥ 3 podczas obecnej wizyty) w porównaniu z ostatnią wizytą ORAZ wystąpienie nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych mierzonych za pomocą MRI, zgodną z obrazem klinicznym

*poniżej podane przykłady symptomów nie obejmują wszystkich objawów NMOSD

** Rzut może objąć cztery główne obszary ciała: nerw wzrokowy, co skutkuje ON; rdzeń kręgowy, co skutkuje zapaleniem rdzenia kręgowego; pień mózgu, co skutkuje kilkoma następstwami; i mózg.

ON (ang. *optic neuritis*) - zapalenie nerwu wzrokowego

FSS (ang. *Functional System Score*) - Ocena Układów Funkcjonalnych

CF (ang. *counting fingers*) - liczenie palców

Gd – gadolin

NLP (ang. *no light perception*) – brak percepcji światła

RAPD (ang. *relative afferent pupillary defect*) – względne uszkodzenie drogi dośrodkowej odruchu źrenicznego

12. PIŚMIENICTWO

12.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024 r.].
3. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
7. Newcombe R, 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
8. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
9. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50 (6).
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Uplizna®.

13. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. 20210318_RoB_2_cribsheet_cluster_trial .pdf - Dysk Google.
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366.
15. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66:1485–89.

12.2. Przeglądy systematyczne

16. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, Nakashima I, Tanvir I, Paul F, Pittock SJ. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther.* 2022 Mar;11(1):123-135. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773597; PMCID: PMC8857350.

12.3. Badania włączone do analizy głównej

Badanie N-MOmentum

17. Aktas O, Hartung HP, Smith MA, Rees WA, Fujihara K, Paul F, Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Cutter G, She D, Günsior M, Cimbora D, Katz E, Cree BA; N-MOmentum study investigators. Serum neurofilament light chain levels at attack predict post-attack disability worsening and are mitigated by inebilizumab: analysis of four potential biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Sep;94(9):757-768. doi: 10.1136/jnnp-2022-330412. Epub 2023 May 23. PMID: 37221052; PMCID: PMC10447388. *(analiza biomarkerów- nie opisano)*
18. Aktas O, Smith MA, Rees WA, Bennett JL, She D, Katz E, Cree BAC; N-MOmentum scientific group and the N-MOmentum study investigators. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. *Ann Neurol*. 2021 May;89(5):895-910. doi: 10.1002/ana.26067. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33724534; PMCID: PMC8252046. *(analiza biomarkerów- nie opisano)*
19. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495497. *(publikacja główna)*
20. Bennett JL, Aktas O, Rees WA, Smith MA, Günsior M, Yan L, She D, Cimbora D, Pittock SJ, Weinshenker BG, Paul F, Marignier R, Wingerchuk D, Cutter G, Green A, Hartung HP, Kim HJ, Fujihara K, Levy M, Katz E, Cree BAC; N-MOmentum study investigators. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOmentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. *EBioMedicine*. 2022 Dec;86:104321. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104321. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36370634; PMCID: PMC9664402 *(analiza post-hoc dotycząca zależności pomiędzy deplecją komórek B a wynikami- nie opisano)*
21. Fujihara K, Kim HJ, Saidat T, Misu T, Nagano Y, Totsuka N, Iizuka M, Kido S, Terata R, Okumura K, Hirota S, Cree BAC. Efficacy and safety of inebilizumab in Asian participants with neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the N-MOmentum study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov;79:104938. doi: 10.1016/j.msard.2023.104938. Epub 2023 Aug 20. PMID: 37769428. *(analiza w podgrupach – rasa Azjatycka- nie opisano)*
22. Cree, B. A., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., ... & Katz, E. (2021). Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(13), 2052-2061 *(analiza wrażliwości dla ocenianych w badaniu punktów końcowych)*
23. Flanagan, E. P., Levy, M., Katz, E., Cimbora, D., Drappa, J., Mealy, M. A., ... & Cree, B. A. (2022). Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum Study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 57, 103352. *(analiza w podgrupach- wcześniejsze leczenie rytuksymabem- nie opisano)*
24. Kim HJ, Aktas O, Patterson KR, Korff S, Kunchok A, Bennett JL, Weinshenker BG, Paul F, Hartung HP, Cimbora D, Smith MA, Mittereder N, Rees WA, She D, Cree BAC. Inebilizumab reduces neuromyelitis optica spectrum disorder risk independent of FCGR3A polymorphism. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Dec;10(12):2413-2420. doi: 10.1002/actn.3.51911. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37804003; PMCID: PMC10723240. *(analiza post-hoc oceniająca wpływ polimorfizmu genu FCGR3A na aktywność choroby- nie opisano)*
25. Marignier, R., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., ... & Cree, B. A. (2021). Disability outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(3), e978. *(analiza post-hoc dla dodatkowych punktów końcowych dla populacji ITT- nie opisano)*
26. Rensel, M., Zabeti, A., Mealy, M. A., Cimbora, D., She, D., Drappa, J., & Katz, E. (2022). Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 28(6), 925-932. *(analiza dla chorych przyjmujących IBZ nie krócej niż 4 lata- nie opisano)*
27. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Green AJ, Bennett JL, Kim HJ, Pittock SJ, Fujihara K, Paul F, Cutter G, Marignier R, Aktas O, Hartung HP, She D, Smith M, Rees W, Patterson K, Cimbora D, Katz E, Cree BA. Attack adjudication in neuromyelitis optica spectrum disorder: Substantiation of criteria by magnetic resonance imaging and biomarkers in N-MOmentum. *Mult Scler*. 2023 Jul;29(8):945-955. doi: 10.1177/13524585231172145. Epub 2023 Jun 6. PMID:

37282545; PMCID: PMC10338695. (analiza post-hoc oceniająca zgodność wystąpienia rzutu pomiędzy niezależnym komitetem oceniającym a oceną przeprowadzoną przez badacza-nie opisano)

28. Rejestr z badania klinicznego: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02200770?tab=history>
29. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, Nakashima I, Tanvir I, Paul F, Pittock SJ. A Response to: Letter to the Editor Regarding "Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder". Neurol Ther. 2022 Sep;11(3):1445-1449. doi: 10.1007/s40120-022-00378-0. Epub 2022 Jul 2. PMID: 35780260; PMCID: PMC9338177.

12.4. Badania uwzględnione pod kątem porównania pośredniego

Badanie SAKura Star

30. Traboulsee A, Greenberg B, Bennett J L, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Budingen H, Cv, Klingelschmitt G, Gianella-borradori A and Weinshenker B. G. Satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08).
31. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), die Aquaporin-4-Antikörper-positiv sind, Satralizumab (Enspryng®), Anhang 4-G - Analyseergebnisse und Abbildungen, SAKuraStar (BN40900), SAKuraSky (BN40898), Roche Pharma AG, Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019.
32. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, Javed A, Mayes D, Budingen HV, Klingelschmitt G, Stokmaier D, Bennett JL. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Dec 8;10(1):e200071. doi: 10.1212/NXI.0000000000200071. PMID: 36724181; PMCID: PMC9756307.
33. Rejestr z badania klinicznego: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073279?cond=NCT02073279&rank=1>
34. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf

12.5. Inne źródła danych wykorzystane w analizie klinicznej³



12.6. Badania uwzględnione w ramach dodatkowej oceny efektywności klinicznej inebilizumabu

N-MOMentum OLE

36. Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, She D, Rees W, Smith M, Cimbora D, Katz E, Bennett JL; N-MOMentum study investigators. Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-MOMentum trial. Lancet Neurol. 2024 Jun;23(6):588-602. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00077-2. PMID: 38760098.

12.7. Badania uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej inebilizumabu

37. Osborne B, Romanow G, Hemphill JM, Zarif M, DeAngelis T, Kaplan T, Oh U, Pinkhasov J, Patterson K, Levy M. Case report: Transition from anti-CD20 therapy to inebilizumab for 14 cases of neuromyelitis optica spectrum disorder.

³ Inne źródła, niezidentyfikowane w drodze systematycznego przeglądu literatury

Front Neurol. 2024 Apr 16;15:1352779. doi: 10.3389/fneur.2024.1352779. PMID: 38689876; PMCID: PMC11060151.

12.8. Źródła uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa inebilizumabu

38. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Uplizna® [stan na 25.07.2024 r.]
39. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
40. <http://www.ema.europa.eu> [stan na 25.07.2024 r.]
41. <http://www.fda.gov> [stan na 25.07.2024 r.]
42. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 25.07.2024 r.]
43. <https://www.who-umc.org> [stan na 25.07.2024 r.]

12.9. Publikacje wykluczone

44. Aktas, O., Hartung, H. P., Smith, M., Rees, W., Fujihara, K., Paul, F., Marignier, R., Bennett, J., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S., Wingerchuk, D., Cutter, G., Green, A., Mealy, M., Drappa, J., She, D., Cimbora, D., Ratchford, J., Katz, E. and Cree, B. Serum neurofilament light chain levels correlate with attack-related disability in neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(3 SUPPL):192p. *(nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)*
45. Aktas, O., Bennett, J. L., Weinshenker, B. G., Paul, F., Kim, H. J., Hartung, H. P., Smith, M. A., Rees, W. A., She, D. and Cree, B. A. C. Inebilizumab reduces attack risk independent of low affinity IgG Fc region receptor III-a gene polymorphisms in neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis journal. 2022. Vol.28(3):416-417p. *(Nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)*
46. Aktas, O., Pittock, S. J., Kim, H. J., Marignier, R., Wingerchuk, D., Smith, M., Clarkson, K., Rees, W., Patterson, K. and Cree, B. Association of cytokine proteins with disease activity in NMOSD participants receiving inebilizumab treatment. Clinical neurophysiology. 2024. 159(<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.12.052>) *(nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)*
47. Aktas, O., Smith, M., Rees, W., Fujihara, K., Paul, F., Hartung, H. P., Marignier, R., Bennett, J., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S., Wingerchuk, D., Cutter, G., Green, A., Mealy, M., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Wang, L., She, D., Cimbora, D., Ratchford, J., Katz, E. and Cree, B. Elevated serum glial fibrillary acidic protein (sGFAP) is associated with increased risk of neuromyelitis optica spectrum disorder attacks in the N-MOMentum randomised, masked, placebo-controlled clinical trial of inebilizumab. Multiple sclerosis journal. 2019. 25(901-902) *(nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)*
48. Aktas, O., Smith, M. A., Rees, W., Fujihara, K., Paul, F., Hartung, H. P., Marignier, R., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., Cutter, G., Green, A., Mealy, M. A., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Wang, L., She, D., Cimbora, D., Ratchford, J. N., Katz, E. and Cree, B. A. C. Elevated serum glial fibrillary acidic protein (sGFAP) is associated with increased risk of neuromyelitis optica spectrum disorder attacks in the n-momentum randomized, masked, placebo-controlled clinical trial of inebilizumab. Multiple Sclerosis Journal. 2020. 26(9)(NP42-NP43). *(nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)*
49. Araki, M., Fujihara, K., Tsai, C. P., Haramura, M., Terada, Y., Kawata, Y. and Yamamura, T. Efficacy & Safety of satralizumab in subgroup of Asian-region patients with NMOSD in SakuraSky study. Clinical neurology. 2019. 59(2019-05). *(nieadekwatna populacja – dane dla rasy Azjatyckiej)*
50. Araki, M., Palace, J., Kleiter, I., Traboulsee, A., Yamamura, T., Patti, F., Stokmaier, D., Klingelschmitt, G., Kuenzel, T., Von Budingen, H. C. and Bennett, J. L. Effect of satralizumab on relapse severity in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Clinical neurology. 2021. 61(2021-05). *(nieadekwatna populacja – dane dla populacji ITT z dwóch badań)*
51. Aungsumart, S., Youngkong, S., Dejthavaporn, C., Chaikledkaew, U., Thadanipon, K., Tansawet, A., Khieukhajee, J., Attia, J., McKay, G. J. and Thakkestian, A. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Neurology.

2023. 14(no pagination) (<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1166490>) (nieadekwatna interwencja – przegląd dla grup leków zarejestrowanych vs niezarejestrowanych w leczeniu NMOSD)
52. Bennett, J. L., Fox, E., Greenberg, B. M., Weinshenker, B. G., Blondeau, K., Weber, K., Gholizadeh, S., Stokmaier, D., Von Budingen, H. and Traboulsee, A. Efficacy and Safety of Satralizumab in Adults with AQP4-IgG Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): results from the Phase 3 SAKura Studies. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(1 SUPPL):80p. (nieadekwatny typ badania –abstrakt konferencyjny z badań SAKura dla AQP4).
53. Bennett, J., Aktas, O., Rees, W., Smith, M., Del Nagro, C., Yan, L., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Ratchford, J., Shi, D., Cimbora, D., Pittock, S., Weinshenker, B., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Wingerchuk, D., Hartung, H. P., Kim, H. J., Fujihara, K., Katz, E., Levy, M. and Cree, B. Characterization of B cell subset changes following treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder with inebilizumab: results from the N-MOMentum study randomized control period. Multiple sclerosis journal. 2019. 25(590-592). (nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)
54. Bennett, J., Fox, E., Greenberg, B., Weinshenker, B., Blondeau, K., Weber, K., Gholizadeh, S., Stokmaier, D., Von Budingen, H. C. and Traboulsee, A. Satralizumab in adults with AQP4-IgG seropositive NMOSD: efficacy and safety results from the phase 3 SAKura studies. European journal of neurology. 2021. Vol.28(SUPPL 1):178p.(nieadekwatny typ badania –abstrakt konferencyjny z badań SAKura dla AQP4).
55. Bennett, J., Fujihara, K., Kim, H. J., Marignier, R., O'Connor, K. C., Sergott, R. C., Traboulsee, A., Wiendl, H., Wuerfel, J., Zamvil, S. S., Anania, V. G., Buffels, R., Kunzel, T., Lennon-Chrimes, S. and Pittock, S. J. SAKuraBONSAI: a prospective, open-label study of satralizumab investigating novel imaging, biomarker, and clinical outcomes in patients with AQP4-IgG seropositive NMOSD. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(2 SUPPL):160-162p. (Nieadekwatny typ punktu końcowego – brak wyników badania)
56. Bennett, J. L., Aktas, O., Smith, M., Rees, W. A., Katz, E. and Cree, B. A. C. Extent of B-cell depletion is associated with disease activity reduction in neuromyelitis optica spectrum disorder: results from the N-M. Omentum study. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(2 SUPPL):151-152p. (Nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)
57. Bennett, J. L., Fujihara, K., Kim, H. J., Marignier, R., O'Connor, K. C., Sergott, R. C., Traboulsee, A., Wiendl, H., Wuerfel, J., Zamvil, S. S., Anania, V. G., Buffels, R., Kunzel, T., Lekkerkerker, A. N., Lennon-Chrimes, S. and Pittock, S. J. SAKuraBONSAI: protocol design of a novel, prospective study to explore clinical, imaging, and biomarker outcomes in patients with AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder receiving open-label satralizumab. Frontiers in neurology. 2023. 14(<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1114667>)(Nieadekwatny typ punktu końcowego – brak wyników badania)
58. Bennett, J. L., Greenberg, B., Traboulsee, A., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Budingen, H. Cv, Klingelschmitt, G., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. Satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: sAKuraStar subgroup analysis. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08). (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
59. Bennett, J. L., Greenberg, B., Traboulsee, A., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., von Budingen, H. C., Klingelschmitt, G., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. Efficacy of satralizumab as monotherapy in pre-specified subgroups of SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled phase 3 clinical study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Journal of the neurological sciences. 2019. 405(172):2019-10. (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
60. Bennett, J. L., Greenberg, B., Traboulsee, A., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Von Budingen, H. C., Klingelschmitt, G., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. Efficacy of satralizumab as monotherapy in prespecified subgroups of SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled Phase 3 clinical study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Multiple sclerosis journal. 2019. 25(44-45).(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
61. Bennett, J. L., Greenberg, B., Traboulsee, A., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y. and Wright, P. Efficacy of Satralizumab As Monotherapy in Pre-Specified Subgroups of Sakurastar, a Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Study in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). Multiple sclerosis and related disorders. 2019. 37(2019-12..(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
62. Bennett, J. L., Greenberg, B., Traboulsee, A., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y. and Wright, P. Efficacy of Satralizumab As Monotherapy in Pre-Specified Subgroups of Sakurastar, a Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Study in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020. Conference: The Fifth MENACTRIMS Congress. Intercontinental Hotel(<https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.11.051>). (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)

63. Bennett, J. L., Greenberg, B., Weinshenker, B. G., Traboulsee, A., Yeaman, M. R., Javed, A., Blondeau, K., Klingelschmitt, G., Marcillat, C., Gholizadeh, S., Vodopivec, I. and Levy, M. Long-term Efficacy and Safety of Satralizumab in Adults with AQP4-IgG-seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from the Roll-over, Open-label Study Sakura Moon. Multiple Sclerosis Journal. 2023. 29(2 Supplement)(168-169). *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)*
64. Bennett, J. L., Weinshenker, B. G., Paul, F., Kim, H. J., Aktas, O., Hartung, H. P., Drappa, J., Smith, M., Rees, W. A., She, D., Katz, E. and Cree, B. A. C. The impact of low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III-A gene polymorphisms in neuromyelitis optica spectrum disorder and implications for treatment outcomes: results from the N-MOMentum study. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(2 SUPPL):152-153p. *(Nieadekwatny typ punktu końcowego - biomarkery)*
65. Clardy, S. L., Pittock, S. J., Aktas, O., Nakahara, J., Isobe, N., Centonze, D., Fam, S., Kielhorn, A., Yu, J. C., Jansen, J. and Zhang, I. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurology and Therapy. 2024. 13(3)(535-549). *(nieadekwatna interwencja – przegląd systematyczny, brak porównania inebilizumab vs satralizumab)*
66. Cree, B., Bennett, J., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Green, A., Aktas, O., Hartung, H. P., Drappa, J., Barron, G., Madhani, S., Ratchford, J., She, D. and Katz, E. A double-masked, placebo-controlled study with open-label period to evaluate the efficacy and safety of inebilizumab in adult subjects with neuromyelitis optica spectrum disorders-top line efficacy and safety results. Neurology. Vol.92(15):2019-05-04 to 2019-05-10. 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *(nieadekwatny typ badania - publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
67. Cree, B., Bennett, J., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Green, A., Aktas, O., Hartung, H. P., Drappa, J., Barron, G., Madhani, S., Ratchford, J., She, D. and Katz, E. A double-masked, placebo-controlled study with open-label period to evaluate the efficacy and safety of inebilizumab in adult subjects with neuromyelitis optica spectrum disorders-top line efficacy and safety results. Neurology. Conference: 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2019. 92(15 Supplement 1) *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
68. Cree, B., Bennett, J., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Green, A., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F., Mealy, M., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Shi, D., Cimbara, D., Rees, W., Ratchford, J. and Katz, E. The N-MOMentum study-a randomised, placebocontrolled, double-blind trial of inebilizumab for neuromyelitis optica spectrum disorder: randomised controlled period and open-label extension results. Multiple sclerosis journal. 2019. 25(42-44). *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
69. Cree, B., Bennett, J., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Paul, F., Kim, H., Pittock, S., Fujihara, K., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H., Green, A., Drappa, J., She, D., Cimbara, D., Rees, W., Ratchford, J. and Katz, E. Long term safety outcomes with inebilizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder: the N-MOMentum trial. European journal of neurology. 2021. Vol.28(SUPPL 1):176p. *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne zawierające dane dla analizy interim z wydłużonej fazy badania N-MOMentum)*
70. Cree, B., Bennett, J., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Paul, F., Kim, H. J., Pittock, S., Fujihara, K., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H. P., Green, A., Drappa, J., She, D., Cimbara, D., Rees, W., Ratchford, J. and Katz, E. Long term efficacy outcomes with inebilizumab treatment in NMOSD: the N-MOMentum Trial. Neurology. Vol.96(15 SUPPL 1):2021-04-17 to 2021-04-22. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne zawierające dane dla analizy interim z wydłużonej fazy badania N-MOMentum)*
71. Cree, B., Bennett, J., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Paul, F., Kim, H. J., Pittock, S., Fujihara, K., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H. P., Green, A., Drappa, J., She, D., Cimbara, D., Rees, W., Ratchford, J. and Katz, E. Long term efficacy outcomes with inebilizumab treatment in NMOSD: The N-MOMentum Trial. Neurology. Conference: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2021. 96(15 SUPPL 1) *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne zawierające dane dla analizy interim z wydłużonej fazy badania N-MOMentum)*
72. Cree, B., Bennett, J., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Paul, F., Kim, H. J., Pittock, S., Fujihara, K., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H. P., Green, A., Drappa, J., She, D., Cimbara, D., Rees, W., Ratchford, J. and Katz, E. Long term safety outcomes with inebilizumab treatment in NMOSD: The N-MOMentum Trial. Neurology. Conference: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2021. 96(15 SUPPL 1)

(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne zawierające dane dla analizy interim z wydłużonej fazy badania N-MOmentum)

73. Cree, B., Rensel, M. R., Pittock, S., Zabeti, A., Kim, H., Paul, F., Robertson, D., Patterson, K. R., Li, Q., Dinh, Q. and Levy, M. Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Patients with NMOSD Receiving Inebilizumab Treatment in the N-Momentum Trial and Safety Database in the United States. Multiple sclerosis journal. 2023. Vol.29(2):164p. *(nieadekwatny typ punktu końcowego – analiza częstości infekcji COVID-19)*
74. Cree, B., Suero, B., Walsh, S., Marignier, R., Lindsey, J., Kim, H. J., She, D., Cimbora, D., Patterson, K. and Paul, F. Long-Term Comparative Efficacy of Inebilizumab in the AQP4+ Subpopulation from the N-MOmentum Open-Label Extension Versus Azathioprine and Immunosuppressive Therapies and Versus Placebo in Patients with NMOSD. Multiple Sclerosis Journal. 2023. 29(3 Supplement):402-403. *(nieadekwatny typ badania – analiza porównawcza z grupą historyczną)*
75. Cree, B., Suero, B., Walsh, S., Marignier, R., Lindsey, J. W., Kim, H., She, D., Cimbora, D., Patterson, K. and Paul, F. Long-term comparative efficacy of inebilizumab from N-MOmentum participants versus azathioprine and immunosuppressants and placebo in NMOSD patients. Canadian journal of neurological sciences. 2024. 51(S16-S17). *(nieadekwatny typ badania – analiza porównawcza z grupą historyczną)*
76. Cree, B. A., Bennett, J. L., Kim, H., Weinshenker, B., Pittock, S., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Green, A., Aktas, O., Hartung, H., Lublin, F. D., Mealy, M. A., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., She, D., Cimbora, D., Rees, W., Ratchford, J. N. and Katz, E. The N-momentum trial of inebilizumab for neuromyelitis optica spectrum disorder: randomized controlled period and long-term open-label extension. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(1 SUPPL):110p. *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne zawierające dane dla analizy interim z wydłużonej fazy badania N-MOmentum)*
77. Cree, B. A., Bennett, J. L., Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D., Paul, F., Kim, H., Pittock, S., Fujihara, K., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H., Green, A. J., Drappa, J., She, D., Cimbora, D., Rees, W., Smith, M., Ratchford, J. N. and Katz, E. The N-MOmentum Trial of Inebilizumab for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: long-term, Open-label Efficacy and Safety Update. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(1 SUPPL):83p. *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne zawierające dane dla analizy interim z wydłużonej fazy badania N-MOmentum)*
78. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Hartung, H. P., Aktas, O., Kim, H. J., Paul, F., Pittock, S., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Marignier, R., Fujihara, K., Cutter, G., Flor, A., Barron, G., Patra, K., Madani, S. and Katz, E. N-MOmentum-study design for a placebo-controlled study of MEDI-551 in neuromyelitis optica. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2015. Vol.23(11):705-706p. *(nieadekwatny typ punktu końcowego – brak wyników badania)*
79. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Green, A., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Mealy, M. A., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., She, D., Cimbora, D., Rees, W., Ratchford, J. N. and Katz, E. Sensitivity analyses of time to adjudicated attacks in the N-MOmentum study, a randomised, placebo-controlled, double-masked trial in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis journal. 2019. 25(928-929). *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
80. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G. R., Marignier, R., Green, A. J., Aktas, O., Hartung, H. P., Williams, I. M., Drappa, J., She, D., Cimbora, D., Rees, W., Ratchford, J. N. and Katz, E. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD. Multiple Sclerosis Journal. 2021. 27(13):2052-2061. *(nieadekwatny typ badania - publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
81. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Paul, F., Kim, H. J., Pittock, S. J., Fujihara, K., Cutter, G. R., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H. P., Green, A. J., Drappa, J., She, D., Cimbora, D., Rees, W. A., Smith, M., Ratchford, J. N. and Katz, E. Safety and efficacy of inebilizumab in NMOSD over a mean treatment duration of 3.2 years: end of study data from the N-M. Omentum trial. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(2 SUPPL):158-160p. *(nieadekwatny typ badania - publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
82. De Seze, J., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C. P., Saiz, A., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P. and Yamamura, T. A double-blind placebo-controlled study of satralizumab (SA237), a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, as add-on therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Multiple sclerosis journal. 2018. Vol.24(2):985-986p. *(nieadekwatny typ punktu końcowego – brak wyników badania)*

83. De Seze, J., Weinshenker, B. G., Terada, Y., Kawata, Y., Gianella-Borradori, A., Von Budingen, C., Klingelschmitt, G., Traboulsee, A. and Yamamura, T. Efficacy and Safety of Satralizumab for Relapse Prevention in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: a Pooled Analysis from Two Phase 3 Clinical Trials. Multiple sclerosis and related disorders. 2019. 37(2019-12). (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
84. De Seze, J., Weinshenker, B. G., Terada, Y., Kawata, Y., Gianella-borradori, A., Von Budingen, H. C., Klingelschmitt, G., Traboulsee, A. and Yamamura, T. Pooled analysis from the SAKura trials with satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08). (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
85. Filippatou, A. G., Vasileiou, E. S., He, Y., Fitzgerald, K. C., Kalaitzidis, G., Lambe, J., Mealy, M. A., Levy, M., Liu, Y., Prince, J. L., Mowry, E. M., Saidha, S., Calabresi, P. A. and Sotirchos, E. S. Optic Neuritis-Independent Retinal Atrophy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2022. 42(1)(E40-E47). (nieadekwatna interwencja)
86. Fujihara, K., Marignier, R., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., Paul, F., Cutter, G., Green, A., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Mealy, M. A., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., She, D., Cimbor, D., Rees, W., Ratchford, J. N., Katz, E. and Cree, B. A. C. Inebilizumab reduces the risk of disability progression in neuromyelitis optica spectrum disorder: outcomes from the n-momentum trial. Multiple sclerosis journal. 2019. Vol.26(9):NP82-NP83p. (nieadekwatny typ badania)
87. Fujita, R., Aratake, Y., Nakata, K., Fujii, C. and Kondo, T. Urosepsis Risk in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Administered Satralizumab. Internal Medicine. 2023. 62(22):3317-3320. (nieadekwatny typ badania – baza danych dotyczących bezpieczeństwa)
88. Greenberg, B., Bennett, J., De Seze, J., Kleiter, I., Szczechowski, L., Yamamura, T., Fox, E., Weinshenker, B., Von Budingen, H. C., Stokmaier, D., Klingelschmitt, G., Weber, K., Costantino, C. and Traboulsee, A. Efficacy of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from open-label extension periods of Sakurasky and Sakurastar. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(3 SUPPL):457p. (nieadekwatna interwencja – brak porównania z placebo)
89. Greenberg, B., Cree, B., She, D. and Katz, E. Immunoglobulin kinetics and infection risk after long-term inebilizumab treatment for NMOSD. European journal of neurology. 2021. Vol.28(SUPPL 1):177p. (nieadekwatny typ badania)
90. Greenberg, B., De Seze, J., Fox, E., Saiz, A., Yamamura, T., Yeaman, M., Marcillat, C., Kou, X., Weber, K., Blondeau, K. and Weinshenker, B. Safety of satralizumab based on pooled data from phase 3 studies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(3 SUPPL):477-478p. (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
91. Greenberg, B., De Seze, J., Saiz, A., Yamamura, T., Yeaman, M., Marcillat, C., Kou, X., Weber, K., Blondeau, K., Weinshenker, B. and Patti, F. Long-term Safety of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): results from the Phase 3 SAKuraSky and SAKuraStar Studies. Neurology. Vol.98(18 SUPPL):2022-04-24 to 2022-04-26. 74th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
92. Greenberg, B., She, D., Ratchford, J. N., Katz, E. and Cree, B. A. Immunoglobulin Kinetics and Infection Risk after Long-Term Inebilizumab Treatment for NMOSD. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(1 SUPPL):81p. (nieadekwatny typ badania)
93. Greenberg, B. G., De Seze, J., Fox, E., Saiz, A., Yamamura, T., Marcillat, C., Kou, X., Weber, K. and Weinshenker, B. G. Safety of satralizumab based on pooled data from phase 3 studies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). European journal of neurology. 2020. 27(345-346). (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
94. Greenberg, B. M., de Seze, J., Fox, E., Saiz, A., Takashi, Yamamura, Marcillat, C., Xiuqing, Kou, Weber, K. and Weinshenker, B. G. (RTH01) Safety of Satralizumab Based on Pooled Data from Phase 3 Studies in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)...2020 Virtual Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, May 26-29, 2020. International journal of MS care. 2020. Vol.22(S2):77-76p. (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
95. Greenberg, B. M., De Seze, J., Saiz, A., Yamamura, T., Yeaman, M., Marcillat, C., Kou, X., Weber, K., Blondeau, K., Weinshenker, B. G. and Patti, F. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: results from the open-label extension periods of Sakura Sky and SAKura Star. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(2 SUPPL):147-148p. (nieadekwatna interwencja – brak porównania z placebo)
96. Greenberg, B. M., Fujihara, K., Weinshenker, B., Patti, F., Kleiter, I., Bennett, J. L., Palace, J., Triyatni, M., Blondeau, K., Burdeska, A., Ngwa, I., Klingelschmitt, G. and Yamamura, T. Infection in NMOSD: An analysis of the patterns of infection in SAKuraMoon (an open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of satralizumab) with

- post-marketing data and US-based health claims data. Multiple Sclerosis Journal. 2023. 29(3 Supplement):349-350. (nieadekwatna interwencja – brak porównania z placebo)
97. Hartung, H., Weinshenker, B., Pittock, S., Bennett, J. L., Smith, M., Mittereder, N., Rees, W. A., Cimbara, D., Patterson, K., Paul, F., Marignier, R., Wingerchuk, D., Cutter, G., Green, A., Fujihara, K., Kim, H., Levy, M., Aktas, O. and Cree, B. Effect of Inebilizumab on Vaccine-Generated Antibody Titers in NMOSD Participants: results from N-MOmentum study. Multiple sclerosis journal. 2023. Vol.29(2):165p. (nieadekwatny typ badania – ocena miana przeciwciał dla MMR)
98. Haskova, Z., Frishberg, B., De Seze, J., Weinshenker, B., Terada, Y., Kawata, Y., Gianella-Borradori, A., Von Budingen, C., Klingelschmitt, G., Traboulsee, A. and Yamamura, T. Efficacy and safety of satralizumab from two phase 3 trials in neuromyelitis optica spectrum disorder. Investigative ophthalmology & visual science. Vol.61(7):2020-05-03 to 2020-05-07. 2020 Annual Meeting Association for Research in Vision and Ophthalmology. . (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
99. Haskova, Z., Greenberg, B., Bennett, J., Weinshenker, B. G., Traboulsee, A., Yeaman, M. R., Weber, K., Blondeau, K., Von Budingen, H. C., Stokmaier, D. and Klingelschmitt, G. Efficacy and safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from open-label extension periods of Sakura Sky and Sakura Star. Investigative ophthalmology & visual science. Vol.62(8):2021-05-01 to 2021-05-07. Annual Meeting Association for Research in Vision and Ophthalmology. . (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
100. Kim, H. J., Bennett, J. L., Aktas, O., Rees, W. A., Smith, M. A., Del Nagro, C. J., Yan, L., Drappa, J., Barron, G., Ratchford, J. N., She, D., Cimbara, D., Pittock, S., Weinshenker, B. G., Paul, F., Marignier, R., Wingerchuk, D., Cutter, G., Green, A., Hartung, H. P., Katz, E., Fujihara, K., Levy, M. and Cree, B. A. C. Characterization of B-cell subset changes following treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) with inebilizumab: Results from then-momentum study. Multiple Sclerosis Journal. 2020. 26(9):NP83-NP84. (nieadekwatny typ punktu końcowego- biomarkery)
101. Kim, H. J., Bennett, J. L., Weinshenker, B., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Green, A., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Mealy, M. A., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., She, D., Cimbara, D., Rees, W., Ratchford, J. N., Katz, E. and Cree, B. A. C. The N-MOmentum study-a randomised, placebo-controlled, double-blind trial of inebilizumab for neuromyelitis optica spectrum disorder: randomised controlled period and open-label extension results. Multiple sclerosis journal. 2019. Vol.26(9):NP37-NP38p. (nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)
102. Kim, H. J., Fujihara, K., Lau, A. Y. L., Tiamkao, S., Sureshkumar, R., Ratchford, J., Barron, G. and Katz, E. Conducting a global randomized controlled clinical trial in neuromyelitis optica spectrum disease-continuous uphill challenges. Multiple sclerosis journal. 2018. Vol.25(3):480p. (nieadekwatny typ punktu końcowego – brak wyników badania)
103. Kim, H. J., Patterson, K., Paul, F., Marignier, R., Lindsey, J. W., She, D., Dinh, Q., Cimbara, D. and Cree, B. A. C. Safety and Efficacy of Inebilizumab in AQP4+ NMOSD Participants with history of Immunosuppression Treatment prior to N-MOmentum Study. Multiple sclerosis journal. 2022. Vol.29(7):NP8-NP9p. (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
104. Kim, H. J., Patterson, K., Paul, F., Marignier, R., Lindsey, J. W., She, D., Dinh, Q., Cimbara, D. and Cree, B. A. C. Safety and Efficacy of Inebilizumab in AQP4+ NMOSD Participants with history of Immunosuppression Treatment prior to N-MOmentum Study. Multiple Sclerosis Journal. 2023. 29(7):NP8-NP9. (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
105. Kim, H. J., Smith, M., Katz, E., Rees, W. and Cree, B. Inebilizumab Treatment Reduces the Occurrence of Pain in NMOSD Patients. Neurology. Vol.96(15 SUPPL 1):2021-04-17 to 2021-04-22. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. (nieadekwatny typ punktu końcowego)
106. Kleiter, I., Traboulsee, A., Palace, J., Yamamura, T., Fujihara, K., Saiz, A., Von Budingen, H. C., Stokmaier, D., Klingelschmitt, G. and Bennett, J. L. Long-term efficacy of satralizumab in aquaporin-4-IgGseropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the open-label extension periods of SAKuraSky and SAKuraStar. Multiple Sclerosis Journal. 2021. 27(2 SUPPL):148-149. (nieadekwatny typ badania – analiza z badania SAKura Moon)
107. Kong, F., Wang, J., Zheng, H., Cai, H., Hua, J. and Li, L. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. Frontiers in pharmacology. 2021. 12(652759)<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652759>. (nieadekwatna interwencja – przegląd systematyczny, brak porównania inebilizumab vs satralizumab)
108. Krzyżanowska, M., Kozon, K., Olszewski, J. and Patyra, A. EFFICACY OF SATRALIZUMAB THERAPY IN THE TREATMENT OF NMOSD. [Polish]. Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2023. 21(3):64-68. (nieadekwatny typ badania – omówienie wyników badań SAKura)

109. Lennon-Chrimes, S., Baumann, H. S., Klingelschmitt, G., Kou, X., Anania, V. G., Ito, H. and Von Budingen, H. C. Characterisation of the PK and PD of satralizumab, a recycling antibody, to support q4w dosing in patients with NMOSD. Neurology. Conference: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2020. 94(15 Supplement) (nieadekwatny typ punktu końcowego - parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne)
110. Lennon-Chrimes, S., Silber Baumann, H., Klingelschmitt, G., Kou, X., Sanwald Ducray, P., Anania, V. G., Ito, H. and Von Budingen, H. C. Characterisation of the PK and PD of satralizumab, a recycling antibody, to support Q4W dosing in patients with NMOSD. European Journal of Neurology. 2020. 27(Supplement 1)(930-931. (nieadekwatny typ punktu końcowego - parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne)
111. Levy, M., Flanagan, E., Ratchford, J. N., She, D., Katz, E. and Cree, B. A. The Safety and Efficacy of Inebilizumab in Those with Previous Rituximab Exposure. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(1 SUPPL):83-84p.(nieadekwatna populacja -analiza w podgrupach)
112. Levy, M., Haycox, A. R., Becker, U., Costantino, C., Damonte, E., Klingelschmitt, G., von, B., uuml;dingen, H. C., Wallenstein, G., Maio, D. D. and Szczechowski, L. Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: insights from the Sakura studies. Multiple sclerosis and related disorders. 2022. 57(103332)<https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103332> (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
113. Li, S., Gao, Y., He, Y. and Zhang, Z. A case report of AQP4-IgG-seropositive refractory neuromyelitis optica spectrum disorder patient with Sjogren's syndrome and pancytopenia treated with inebilizumab. Frontiers in Neurology. 2024. 15(no pagination)<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1371515> (nieadekwatny typ badania - opis przypadku)
114. Luitel, P., Ghimire, A., Upadhyay, D. and Ojha, R. Efficacy of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica: An updated systematic review with meta-analysis. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2022. 13(4)(194-207. (nieadekwatna interwencja –przegląd systematyczny, brak porównania inebilizumab vs satralizumab)
115. Marignier, R., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B., Pittock, S. J., Wingerchuk, D., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Green, A., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Mealy, M. A., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., She, D., Cimbara, D., Rees, W., Ratchford, J. N., Katz, E. and Cree, B. A. C. Inebilizumab prevents neuromyelitis optica spectrum disorder disability: outcomes from the N-MOMentum randomised, placebo-controlled, double-masked trial. Multiple sclerosis journal. 2019. 25(896-898. (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)
116. Marignier, R., Pittock, S. J., Paul, F., Kim, H. J., Bennett, J. L., Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Green, A. J., Fujihara, K., Cutter, G., Aktas, O., Hartung, H. P., Drappa, J., Ratchford, J. N., She, D., Smith, M., Rees, W., Cimbara, D., Katz, E. and Cree, B. A. C. AQP4-IgG-seronegative patient outcomes in the N-MOMentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2022. 57(103356. (nieadekwatna populacja –AQP4 negatywni)
117. Moog, T. M., Smith, A. D., Burgess, K. W., McCreary, M. and Okuda, D. T. High-efficacy therapies reduce clinical and radiological events more effectively than traditional treatments in neuromyelitis optica spectrum disorder. Journal of Neurology. 2023. 270(7):3595-3602 (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne nie spełnia kryteriów wielkości próby)
118. Palace, J., Bennett, J., Stokmaier, D., Von Budingen, H. C., Klingelschmitt, G. and Traboulsee, A. Satralizumab in first incident treatment-naïve AQP4-IGG seropositive nmosd patients enrolled to sakurastar: a case series. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(3 SUPPL):478p. (nieadekwatny typ badania – seria przypadków)
119. Palace, J., Kleiter, I., Traboulsee, A., Yamamura, T., Patti, F., Stokmaier, D., Klingelschmitt, G., Kuenzel, T., Von Budingen, H. C. and Bennett, J. Effect of satralizumab on relapse severity in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from the phase iii sakura studies. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(3 SUPPL):2p. (nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza z badań Sakura)
120. Palace, J., Traboulsee, A., Saiz, A., De Seze, J., Kleiter, I., Bennett, J. L., Stokmaier, D., Klingelschmitt, G., Te-Ying, A. Y., Vodopivec, I. and Yamamura, T. Long-term efficacy of satralizumab in patients with AQP4-IgG+ NMOSD: Updated analysis from the open-label SakuraMoon study. Multiple Sclerosis Journal. 2023. 29(3 Supplement)(1052-1053. (nieadekwatny typ badania – analiza z badania Sakura Moon)
121. Paul, F., Aktas, O., Pedersen, M., Vilela, F. S., Patterson, K., Rampal, N., Cimbara, D. and Cree, B. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Current Treatments for NMOSD and Evaluation of Long- Term Effectiveness. Multiple Sclerosis Journal. 2023. 29(3 Supplement)(144-145. (nieadekwatny typ badania – streszczenie zawierające dane z MAIC)
122. Paul, F., Bennett, J., Chen, J., Smith, M., Cimbara, D., Patterson, K. and Cree, B. P-61 Characterization of subclinical optic nerve magnetic resonance imaging lesions in the N-Momentum trial. Clinical neurophysiology. 2023. 148(2023-03. (nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)

123. Paul, F., Bennett, J., Weinshenker, B., Kim, H. J., Aktas, O., Hartung, H. P., Smith, M., Rees, W., She, D., Katz, E. and Cree, B. P 4 The impact of low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III-A gene polymorphisms in neuromyelitis optica spectrum disorder and implications for treatment outcomes: results from the N-MOmentum study. *Clinical neurophysiology*. 2022. 137(e16-e17. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)*
124. Paul, F., Hartung, H., Smith, M., Rees, W. and Cree, B. Inebilizumab improves pain outcomes and quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Clinical neurophysiology*. 2024. 159(2024-03. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)*
125. Paul, F., Marignier, R., Lindsey, J., Jin Kim, H., She, D., Cimbor, D., Patterson, K. and Cree, B. Safety and Efficacy of Inebilizumab in AQP4+ NMOSD Participants with History of Immunosuppression Treatment Prior to N-Momentum Study. *Neurology*. Vol.100(17):2023-04-22 to 2023-04-27. American Academy Of Neurology Annual Meeting. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)*
126. Paul, F., Marignier, R., Lindsey, J. W., Kim, H., She, D., Cimbor, D., Patterson, K. and Cree, B. Safety and efficacy of inebilizumab in AQP4+ NMOSD participants with history of immunosuppression treatment prior to N-MOmentum study. *Canadian journal of neurological sciences*. 2024. 51(2024-05. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)*
127. Paul, F., Marignier, R., Lindsey, J. W., Kim, H. J., She, D., Cimbor, D., Patterson, K. R. and Cree, B. A. C. Safety and efficacy of Inebilizumab in AQP4+ NMOSD participants with history of immunosuppression treatment prior to N-MOmentum study. *Multiple sclerosis journal*. 2022. Vol.28(3):422-423p. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach)*
128. Paul, F., Pittock, S., Kim, H. J., Smith, M., Rees, W., Patterson, K., Cree, B. and Bennett, J. P-59 Association of B cell subsets and aquaporin-4 antibody titers with disease activity in participants in the N-MOmentum trial receiving inebilizumab treatment. *Clinical neurophysiology*. 2023. 148(2023-03. *(nieadekwatny typ punktu końcowego)*
129. Paul, F., Rampal, N., Cimbor, D., Pedersen, M. and Aktas, O. Efficacy comparison of time to first adjudicated attack with inebilizumab vs satralizumab in NMOSD: a matching-adjusted indirect comparison of monotherapy registrational trials. *Multiple sclerosis journal*. 2022. Vol.28(3):134p. *(nieadekwatny typ badania – MAK streszczenia konferencyjne)*
130. Paul, F., Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D., Green, A., Bennett, J. L., Kim, H. J., Pittock, S., Fujihara, K., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H. P., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Ratchford, J. N., She, D., Cimbor, D., Katz, E. and Cree, B. A. C. Presentation-1 P-103 diagnosis, severity and recovery of attacks in the n-momentum study of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple sclerosis journal*. 2019. Vol.26(9):NP80-NP82p. *(nieadekwatny typ badania - publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
131. Paul, F., Wingerchuk, D., Weinshenker, B., Bennett, J., Kim, H. J., Pittock, S., Fujihara, K., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H. P., Green, A., Drappa, J., Smith, M., Rees, W., Ratchford, J., She, D., Cimbor, D., Stefani-Hunyady, D., Katz, E. and Cree, B. Quiescent mri activity in neuromyelitis optica spectrum disorder: results from the n-momentum randomized placebo-controlled trial: on-demand eposters p0001-p0286. *Multiple sclerosis journal*. 2020. Vol.26(3 SUPPL):230p. *(nieadekwatny typ badania - publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
132. Pittock, S., Aktas, O., Kim, H. J., Marignier, R., Wingerchuk, D., Smith, M., Clarkson, K., Rees, W., Patterson, K. and Cree, B. Association of Cytokine Proteins with Disease Activity in NMOSD Participants Receiving Inebilizumab Treatment. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023. 29(3 Supplement)(149-150. *(nieadekwatny typ punktu końcowego)*
133. Pittock, S., Paul, F., Kim, H. J., Smith, M., Rees, W., Patterson, K., Cree, B. and Bennett, J. Association of B cell Subsets and Aquaporin-4 antibody titers with Disease Activity in Participants in the N-Momentum trial Receiving Inebilizumab Treatment. *Neurology*. Vol.100(17):2023-04-22 to 2023-04-27. American Academy Of Neurology Annual Meeting. *(nieadekwatny typ punktu końcowego)*
134. Pittock, S., Paul, F., Marignier, R., Kim, H. J., Bennett, J., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Green, A., Fujihara, K., Cutter, G., Aktas, O., Hartung, H. P., Drappa, J., Ratchford, J., She, D., Cimbor, D., Katz, E. and Cree, B. AQP4-IGG seronegative patient outcomes in the n-momentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple sclerosis journal*. 2020. Vol.26(3 SUPPL):208-209p. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach, AQP4 negatywni)*
135. Pittock, S. J., Paul, F., Kim, H. J., Smith, M. A., Gunsior, M., Rees, W. A., Patterson, K. R., Cree, B. A. C. and Bennett, J. L. Association of B cell subsets and aquaporin-4 antibody titers with disease activity in participants in the N-MOmentum trial receiving inebilizumab treatment. *Multiple sclerosis journal*. 2022. Vol.28(3):137-138p. *(nieadekwatny typ punktu końcowego- markery)*

136. Traboulsee, A., Bennett, J. L., Greenberg, B., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Von Budingen, H., Klingelschmitt, G., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. Efficacy of satralizumab monotherapy in prespecified subgroups of sakurastar, a phase 3 study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(1 SUPPL):104p. *(nieadekwatny typ punktu końcowego – dane przedstawiono w pacjentolatach)*
137. Traboulsee, A., Greenberg, B., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Melia, A., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. A double-blind placebo-controlled study of satralizumab (SA237), a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, as monotherapy for patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Multiple sclerosis journal. 2018. Vol.24(2):730-731p. *(nieadekwatny typ punktu końcowego – brak wyników badania)*
138. Traboulsee, A., Greenberg, B., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Budingen, H. Cv, Klingelschmitt, G., Gianella-borradori, A. and Weinshenker, B. G. Satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08). *(nieadekwatna populacja – brak wyników dla podgrupy AQP4+)*
139. Traboulsee, A., Greenberg, B., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., von Budingen, H. C., Klingelschmitt, G., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. Efficacy and safety of satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled phase 3 clinical study. Journal of the neurological sciences. 2019. 405(171):2019-10.. *(nieadekwatna populacja – brak wyników dla podgrupy AQP4+)*
140. Traboulsee, A., Greenberg, B., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Von Budingen, H. C., Klingelschmitt, G., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. Efficacy and safety of satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from SAKuraStar, a double-blind placebocontrolled Phase 3 clinical study. Multiple sclerosis journal. 2019. 25(287-288). *(nieadekwatna populacja – brak wyników dla podgrupy AQP4+)*
141. Traboulsee, A., Kleiter, I., Palace, J., Fujihara, K., Saiz, A., Vodopivec, I., Klingelschmitt, G., Marcillat, C. and Bennett, J. Long-term Efficacy of Satralizumab in Adults with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4- IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from Sakura Moon. Neurology. Conference: American Academy Of Neurology Annual Meeting, AAN. 2023. 100(17 Supplement 2) <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000202535> *(nieadekwatny typ badania – analiza z badania SAKura Moon)*
142. Traboulsee, A., Yeaman, M., Weinshenker, B., Palace, J., Kleiter, I., Kou, X., Stokmaier, D., Weber, K., Fujihara, K. and Yamamura, T. Satralizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and concomitant autoimmune disease. European journal of neurology. 2021. Vol.28(SUPPL 1):179p. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach, ze względu na status chorób autoimmunologicznych)*
143. Traboulsee, A., Yeaman, M. R., Weinshenker, B. G., Palace, J., Kleiter, I., Kou, X., Stokmaier, D., Weber, K., Fujihara, K. and Yamamura, T. Satralizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and concomitant autoimmune disease. Neurology. Vol.96(15 SUPPL 1):2021-04-17 to 2021-04-22. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *(nieadekwatna populacja – analiza w podgrupach, ze względu na status chorób autoimmunologicznych)*
144. Tullman, M., Ratchford, J., She, D., Katz, E. and Cree, B. Evaluation of infusion reactions and infusion times in the N-momentum study of inebilizumab for NMOSD. Neurology. Vol.96(15 SUPPL 1):2021-04-17 to 2021-04-22. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
145. Tullman, M., Ratchford, J. N., She, D., Katz, E. and Cree, B. A. Evaluation of Infusion Reactions and Infusion Times in the N-Momentum Study of Inebilizumab for NMOSD. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(1 SUPPL):80-81p. *(nieadekwatny typ badania -publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
146. Velasco, M., Zarco, L. A., Agudelo-Arrieta, M., Torres-Camacho, I., Garcia-Cifuentes, E. and Munoz, O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2021. 50(102869). *(nieadekwatna interwencja –przegląd systematyczny, w którym nie ujęto inebilizumabu)*
147. Weinshenker, B., Bennett, J., Cree, B., Paul, F., Kim, H. J., Hartung, H. P., Patterson, K., Smith, M., Rees, W., She, D. and Aktas, O. Inebilizumab Reduces Attack Risk Independent of Low Affinity IgGfC Region Receptor III-A Gene Polymorphisms in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurology. Vol.100(17):2023-04-22 to 2023-04-27. American Academy Of Neurology Annual Meeting. *(nieadekwatny typ punktu końcowego- markery genowe)*

148. Weinshenker, B., Blondeau, K., Kou, X., Marcillat, C., Weber, K. and Greenberg, B. Infection rates with satralizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from the phase 3 Sakura studies. Multiple sclerosis journal. 2020. Vol.26(3 SUPPL):462p. *(nieadekwatny typ badania – analiza zbiorcza danych z badań Sakura)*
149. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Green, A., Bennett, J., Kim, H. J., Pittock, S., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G., Marignier, R., Aktas, O., Hartung, H. P., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Ratchford, J., Shi, D., Cimbora, D., Katz, E. and Cree, B. Diagnosis, severity, and recovery of attacks in the N-MOMentum study of inebilizumab in Neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis journal. 2019. 25(137-138). *(nieadekwatny typ badania – publikacje niebędące źródłem dodatkowych danych- streszczenia konferencyjne powielające dane z publikacji/analizy głównej badania)*
150. Weinshenker, B., Yeaman, M. R., De Seze, J., Patti, F., Vodopivec, I., Blondeau, K., Klingelschmitt, G., Marcillat, C., Greenberg, B. M. and Gholizadeh, S. Long-term Safety of Satralizumab in Adults with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4-IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from Sakura Moon. Neurology. Conference: American Academy Of Neurology Annual Meeting, AAN. 2023. 100(17 Supplement 2)<https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000201817> *(nieadekwatny typ badania – analiza z badania Sakura Moon)*
151. Villa, A. M., Manin, A., Seimandi, C., Finkelsteyn, A. M., Ramos, G. and Tenenbaum, S. Neuromyelitis Optica spectrum disorders in Argentina: A hospital-based study. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2023. 79(no pagination)<https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2023.105018> *(nieadekwatna interwencja- brak inebilizumabu)*
152. Weinshenker, B., Yeaman, M. R., De Seze, J., Patti, F., Vodopivec, I., Blondeau, K., Klingelschmitt, G., Marcillat, C., Greenberg, B. M. and Gholizadeh, S. Long-term Safety of Satralizumab in Adults with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4-IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from Sakura Moon. Neurology. Conference: American Academy Of Neurology Annual Meeting, AAN. 2023. 100(17 Supplement 2)<https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000201817> *(nieadekwatny typ badania – analiza z badania Sakura Moon)*
153. Xue, T., Yang, Y., Lu, Q., Gao, B., Chen, Z. and Wang, Z. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020. 43(102166). *(nieadekwatna interwencja –przegląd systematyczny, brak porównania inebilizumab vs satralizumab)*
154. Xu, X., Xie, L., Wei, L., Li, M., Wang, H., Zhou, H., Sun, M., Yang, M., Xu, Q., Yang, K. and Wei, S. Efficacy and safety of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: a survival meta-analysis of randomized controlled trials. Advances in ophthalmology practice and research. 2022. Vol.2(3):100064p. . *(nieadekwatna interwencja –przegląd systematyczny, brak porównania inebilizumab vs satralizumab)*
155. Xue, T., Yu, J., Chen, S., Wang, Z., Yang, Y., Chen, Z. and Wang, Z. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. Frontiers in neurology. 2020. 11(604445)<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.604445>. *(nieadekwatna interwencja – przegląd systematyczny, brak porównania inebilizumab vs satralizumab)*
156. Yamamura, T., Araki, M., Fujihara, K., Okuno, T., Misu, T., Guo, Y. C., Hemingway, C., Matsushima, J., Sugaya, N., Yamashita, M., von, B., uuml;dingen, H. C. and Miyamoto, K. Exploring steroid tapering in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with satralizumab in SakuraSky: a case series. Multiple sclerosis and related disorders. 2022. 61(103772)<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103772> *(nieadekwatna interwencja/komparator – SakuraSky)*
157. Yamamura, T., Araki, M., Fujihara, K., Okuno, T., Misu, T., Guo, Y. C., Hemingway, C., Matsushima, J., Sugaya, N., Yamashita, M., Von Budingen, H. C. and Miyamoto, K. Exploring steroid tapering in NMOSD patients treated with satralizumab in the open-label extension period of Sakura Sky: a case series. Multiple sclerosis journal. 2021. Vol.27(2 SUPPL):160p. *(nieadekwatna interwencja/komparator – SakuraSky)*
158. Yamamura, T., Araki, M., Okuno, T., Misu, T., Guo, Y. C., Hemingway, C., Matsushima, J., Sugaya, N., Yamashita, M., Von Budingen, H. C. and Miyamoto, K. Exploring steroid tapering in NMOSD patients treated with satralizumab in SakuraSky: a case series. Clinical neurology. 2021. 61(2021-05). *(nieadekwatna interwencja/komparator – SakuraSky)*
159. Yamamura, T., de Seze, J., Weinshenker, B. G., Terada, Y., Kawata, Y., Gianella-Borradori, A., von Budingen, C., Klingelschmitt, G. and Traboulsee, A. Efficacy and safety of satralizumab for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pooled analysis from two Phase 3 clinical trials. Multiple sclerosis journal. 2019. Vol.26(9):NP100-NP101p. *(nieadekwatna interwencja– SakuraSky)*

160. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Benjamin, G., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Ching-piao, T., Saiz, A., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P. and De Seze, J. Efficacy and safety of satralizumab (SA237) as add-on therapy for NMOSD: results from Phase 3 study. *Clinical neurology*. 2019. 59(2019-05). *(nieadekwatna interwencja – SakuraSky)*
161. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Saiz, A., Haramura, M. and Terada, Y. Efficacy of Satralizumab (SA237) As Add-on Therapy in Pre-Specified Additional Analyses of Sakurasky, a Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019. 37(2019-12). *(nieadekwatna interwencja – SakuraSky)*
162. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C. P., Saiz, A., Haramura, M., Terada, Y., Kawata, Y. and De Seze, J. Efficacy of satralizumab (SA237) in subgroups of patients in sakurasky: a phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Neurology*. Vol.92(15):2019-05-04 to 2019-05-10. 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *(nieadekwatna interwencja – SakuraSky)*
163. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C. P., Saiz, A., Haramura, M., Terada, Y., Kawata, Y. and De Seze, J. Efficacy of satralizumab (SA237) as add-on therapy in pre-specified additional analyses of SAKuraSky, a double-blind placebo-controlled Phase 3 study in patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). *European journal of neurology*. 2019. 26(108):2019-06. *(nieadekwatna interwencja – SakuraSky)*
164. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C. P., Saiz, A., Haramura, M., Terada, Y., Kawata, Y. and De Seze, J. Efficacy of satralizumab (SA237) in subgroups of patients in SAKuraSky: A Phase III double-blind, placebocontrolled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Neurology*. Conference: 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2019. 92(15 Supplement 1) *(nieadekwatna interwencja – SakuraSky)*
165. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C. P., Saiz, A., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P. and De Seze, J. A double-blind placebo-controlled study of satralizumab (SA237), a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, as add-on therapy for neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD). *European journal of neurology*. 2018. 25(536):2018-06. *(nieadekwatna interwencja SakuraSky)*
166. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C. P., Saiz, A., Yamazaki, H., Kawata, Y., Wright, P. and De Seze, J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2019. 381(22):2114-2124. *(nieadekwatna interwencja – SakuraSky)*
167. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, J., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C. P., Saiz, A., Haramura, M., Terada, Y., Kawata, Y. and De Seze, J. Efficacy of satralizumab in subgroups of patients in SAKuraSky: a phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Journal of the neurological sciences*. 2019. 405(11-12). *(nieadekwatna interwencja – SakuraSky)*
168. Yamamura, T., Weinshenker, B., Yeaman, M. R., De Seze, J., Patti, F., Lobo, P., von, B., uuml;dingen, H. C., Kou, X., Weber, K. and Greenberg, B. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2022. 66(104025) <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104025>. *(nieadekwatny typ badania – analiza z badania SAKura Moon)*
169. Yan, L., Wang, B., She, D., Mitchell, B., Criste, R., Cimbor, D., Katz, E. and Rees, W. A. Pharmacodynamic modelling and exposure-response assessment of inebilizumab in subjects with neuromyelitis optica spectrum disorders. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022. 88(8):3803-3812. *(nieadekwatny typ punktu końcowego – model farmakodynamiczny)*
170. Yin, Z., Qiu, Y., Duan, A., Fang, T., Chen, Z., Wu, J., Wang, Z. and Chen, G. Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2023. 270(6):2950-2963. *(nieadekwatna populacja – przegląd systematyczny, ogółem dla NMOSD)*

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego literatury (PICOS)	14
Tabela 2. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych, oznaczonych jako zakończone	18
Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Wingerchuk 2022</i>	25
Tabela 4. Metodologia zidentyfikowanych badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	28
Tabela 5. Najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	29
Tabela 6. Najważniejsze cechy demograficzne i kliniczne chorych włączonych do badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	31
Tabela 7. Charakterystyka interwencji stosowanych w fazie randomizowanej badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego	32
Tabela 8. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w fazie randomizowanej badań klinicznych analizowanych w ramach porównania pośredniego [wskazano punkty końcowe oceniane w badaniu <i>N-MOMentum</i>]	33
Tabela 9. Skuteczność: IBZ vs STZ (<i>N-MOMentum</i> , <i>SAkura Star</i>)	36
Tabela 10. Skuteczność: IBZ vs STZ (<i>N-MOMentum</i> , <i>SAkura Star</i>)	36
Tabela 11. Bezpieczeństwo: IBZ vs STZ (<i>N-MOMentum</i> , <i>SAkura Star</i>)	36
Tabela 12. Bezpieczeństwo: IBZ (<i>N-MOMentum</i> OLE) [36]	43
Tabela 13. Częstość występowania infekcji w populacji pacjentów otrzymujących inebilizumab (<i>N-MOMentum</i> OLE) [36] ..	45
Tabela 14. Charakterystyka i wyniki badania <i>Osborne 2024</i> [37]	48
Tabela 15. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Uplizna® do obrotu w oparciu o ChPL [11]	51
Tabela 16. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Uplizna®	54
Tabela 17. Skuteczność kliniczna w fazie randomizowanej badania: IBZ vs PLC (<i>N-MOMentum</i>) [17]	64
Tabela 18. Bezpieczeństwo leczenia w fazie randomizowanej badania: IBZ vs PLC (<i>N-MOMentum</i>)	66
Tabela 19. Skuteczność kliniczna w fazie randomizowanej badania: STZ vs PLC (<i>SAkura Star</i>)	72
Tabela 20. Bezpieczeństwo leczenia w fazie randomizowanej badania: STZ vs PLC (<i>SAkura Star</i>)	74
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez OVID)	77
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez OVID)	77
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (przez OVID)	77
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews (przez OVID)	77
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrials.gov dla ocenianej interwencji	77
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu dla ocenianej interwencji	77
Tabela 27. Charakterystyka badania <i>N-MOMentum</i>	79
Tabela 28. Charakterystyka badania <i>SAkuraStar</i>	85
Tabela 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)	89
Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2	90
Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: czas do wystąpienia rzutu choroby (<i>N-MOMentum</i>)	92
Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: czas do wystąpienia rzutu choroby (<i>SAkura Star</i>)	95
Tabela 33. Ocena jakości badań w skali NICE	97
Tabela 34. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę AMSTAR-2 (<i>Wingerchuk 2022</i>)	98

Tabela 35. Skuteczność: IBZ vs STZ (<i>N-MOMentum</i> , <i>SAkura Star</i>)	102
Tabela 36. Obszar objęty chorobą w momencie wystąpienia rzutu [<i>N-MOMentum</i>] [19]	102
Tabela 37. Kryteria określające rzut NMOSD zdefiniowane wg protokołu badania	103

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Czas do wystąpienia rzutu choroby (<i>N-MOMentum OLE</i>) [36]	40
Wykres 2. Średni roczny wskaźnik rzutów choroby: ARR (<i>N-MOMentum OLE</i>) [36]	41
Wykres 3. Zmiana w skali EDSS względem wartości wyjściowej (<i>N-MOMentum OLE</i>) [36]	42
Wykres 4. Średni roczny wskaźnik hospitalizacji będących wynikiem choroby (NMOSD) [C] oraz średnia roczna liczba aktywnych ognisk choroby [D] (<i>N-MOMentum OLE</i>) [36]	42
Wykres 5. Krzywa obrazująca czas do wystąpienia rzutu choroby [<i>N-MOMentum</i>] [17], AQP4-IgG+	65
Wykres 6. Krzywa obrazująca czas do wystąpienia rzutu choroby [<i>Sakura Star</i>] [30] AQP4-IgG+	73
Wykres 7. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	78
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości dla I-rzędowego punktu końcowego z badania <i>N-MOMentum</i> , dla pacjentów AQP4-IgG+ [22]	102
Wykres 9. Wyniki analizy w podgrupach dla I-rzędowego punktu końcowego w badaniu <i>N-MOMentum</i> , populacja ITT [22]	103