

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

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

Kraków, wrzesień 2024

© Copyright by Instytut Arcana a CERTARA Company

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – CEL I ZAKRES.....	8
1. PROBLEM ZDROWOTNY	11
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego	11
1.2 Etiologia i patogenezę.....	11
1.3 Rozpoznanie.....	12
1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	15
1.5 Epidemiologia.....	18
1.5.1 Zagraniczne dane epidemiologiczne	19
1.5.2 Polskie dane epidemiologiczne	19
1.6 Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych.....	19
1.7 Obciążenie chorobą.....	20
1.8 Aktualne postępowanie medyczne.....	21
1.8.1 Leki stosowane w NMOSD.....	21
1.8.2 Polskie wytyczne kliniczne [32].....	27
1.8.3 Wybrane zagraniczne wytyczne kliniczne	28
1.8.4 Aktualna sytuacja refundacyjna w zapobieganiu rzutom choroby	33
1.8.5 Niezaspokojone potrzeby medyczne (ang. <i>unmet medical need</i>).....	33
2. INTERWENCJA.....	35
2.1 Informacje o ocenianej interwencji.....	35
2.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	36
3. ALTERNATYWNE TECHNOLOGIE MEDYCZNE (KOMPARATORY)	37
3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora.....	37
3.2 Charakterystyka wybranych technologii alternatywnych	41
4. ISTOTNE PUNKTY KOŃCOWE	43
5. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW.....	45
6. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ	46
SPIS TABEL.....	49
SPIS RYSUNKÓW	50
PIŚMIENNICTWO	51
ZAŁĄCZNIKI.....	56
I. Opis rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji.....	56
II. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce.....	58
III. Diagnostyka różnicowa NMOSD, MOGAD, SM.....	59

IV. Diagnostyka różnicowa: choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego	59
--	----

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Zleceniodawca	Amgen Biotechnologia sp. z o.o.	ul. Puławska 145 02-715 Warszawa tel.: +48 22 581 30 00 fax: +48 22 581 30 01 Polska www.amgen.pl
---------------	---------------------------------	--

Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 Polska www.inar.pl
-----------	--------------------------------------	--

Data zakończenia analizy	Wrzesień 2024 r.
--------------------------	------------------

Autorzy opracowania analizy

	- Opis problemu zdrowotnego - Charakterystyka interwencji - Przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji
	- Uzasadnienie wyboru komparatora - Opracowanie schematu PICO(S) - Koncepcja analizy i nadzór merytoryczny
	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

Eksperci kliniczni

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMIT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Konflikt interesów

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

INDEKS SKRÓTÓW

ACE	Enzym konwertujący angiotensynę (ang. <i>angiotensin-converting enzyme</i>)
ADCC	Cytoliza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
ADCP	Fagocytoza zależna od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cellular phagocytosis</i>)
ADEM	Ostre rozlane zapalenie mózgu i rdzenia (ang. <i>acute disseminated encephalomyelitis</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza efektywności klinicznej
ANA	Przeciwciała przeciwnuklearne (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
AQP4-IgG+	Obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (ang. <i>anti-aquaporin-4 IgG</i>)
AQP4	Białko akwaporyna 4 (ang. <i>aquaporin 4</i>)
AQP4-IgG-	Brak przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (ang. <i>anti-aquaporin-4 IgG</i>)
AOTMiT	Agencja/Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>annualised relapse rate</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktu leczniczego
AWMSG	Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
AZA	Azatiopryna
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja Leków (ang. <i>Canada's Drug Agency</i> /fr. <i>l'Agence des médicaments du Canada</i>)
CBA	Metody komórkowe (ang. <i>cell-based assays</i>)
CD19	Powierzchniowy antygen komórkowy obecny m.in. na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B
CEN	Procedura centralna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>cerebrospinal fluid</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
dsDNA	Dwuniciowe DNA (ang. <i>double-stranded DNA</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECZ	Ekulizumab
EDSS	Skala mierząca niepełnosprawność (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENG	Elektroencefalografia
EQ-5D	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
F	Kobiety (ang. <i>females</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FDG-PET	Pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy (ang. <i>fluorodeoxyglucose positron emission tomography</i>)
FLAIR	Sekwencja inwersji i powrotu (ang. <i>fluid-attenuated inversion recovery</i>)
FSS	Skala stopnia funkcjonalności (ang. <i>Functional Systems Score</i>)
Gd	Gadolin
GKS	Glikokortykosteroidy
GFAP	Kwaśne białko włóknkowe (ang. <i>glial fibrillary acidic protein</i>)
HAS	Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</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>)
IA	Immunoadsorpcja (ang. <i>immunoabsorption</i>)
IBZ	Inebilizumab
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)
ICD-11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases 11th Revision</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost–utility ratio</i>)
IQWiG/G-BA	Niemiecki Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> / Niemiecki Wspólny Komitet Federalny (ang. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i>)
IgG	Immunoglobulina G (ang. <i>immunoglobulin G</i>)
IL-6R	Receptor interleukiny 6
IMPDH	Dehydrogenaza inozynomonofosforanowa
IS	Nieselektywne leki immunosupresyjne (ang. <i>immunosuppressants</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
IVIg	Podanie dożylnie immunoglobulin (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
LETM	Długosegmentowe zapalenie rdzenia kręgowego (ang. <i>longitudinally extensive transverse myelitis</i>)
M	Mężczyźni (ang. <i>men</i>)
MCV	Średnia objętość krwinki czerwonej (ang. <i>mean corpuscular volume</i>)
mg	miligram
MMA	Kwas metylomalonowy (ang. <i>methylmalonic acid</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>)
MP	Metyprednizolon (ang. <i>methylprednisolone</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
N,n	Liczba pacjentów/badanych
NEMOS	Grupa Badawcza <i>Neuromyelitis Optica Study Group</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMDA	Kwas N-metylo-D-asparaginowy (ang. <i>N-methyl-D-aspartic acid</i>)
NMO	Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (ang. <i>neuromyelitis optica</i>)
NMOSD	Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i>)
NCPE	Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OAPs	Oktogonalne układy cząsteczek (ang. <i>orthogonal arrays of particles</i>)
OCs	Doustne kortykosteroidy
ON	Zapalenie nerwu wzrokowego (ang. <i>optic neuritis</i>)
OSIS	Skala uszkodzeń nerwu wzrokowo-rdzeniowego (ang. <i>Opticospinal Impairment Scale</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBMC	Komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood mononuclear cells</i>)

PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna (maoryski <i>Te Pātaka Whaioranga – Pharmac</i>)
PICOS	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), efekty zdrowotne, tj. punkty końcowe (ang. <i>Outcomes</i>), rodzaj włączonych badań (ang. <i>Study</i>)
PLEX	Wymiana osocza (ang. <i>plasma exchange</i>)
p.o.	Podanie doustne (per os)
PRES	Zespół odwracalnej encefalopatii tylnej
PROM	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcome measures</i>)
RTG	Badanie radiologiczne
QxW	Co x tygodni
QALY	Długość życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RTX	Rytuksymab (ang. <i>rituximab</i>)
s.c.	Podanie podskórne (ang. <i>subcutaneous</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. <i>the 36-Item Short Form Health Survey</i>)
SM	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>sclerosis multiplex</i>)
SMC	Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
STM	Krótkosegmentowe zapalenie rdzenia kręgowego (ang. <i>short-segment myelitis</i>)
STZ	Satralizumab
TCZ	Tocilizumab
TFR	Czas do pierwszego rzutu (ang. <i>time to first relapse</i>)
TPMP	Metylotransferaza tiopurynowa (ang. <i>thiopurine methyltransferase</i>)
ZN (ZIN)	Niderlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Zorginstituut Nederland</i> (ang. <i>Care Institute Netherlands</i>))
VLCFA	Bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>very long chain fatty acids</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – CEL I ZAKRES

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu zdrowotnego według schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Uplizna (inebilizumab) do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*), którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG+), pod kątem finansowania produktu ze środków publicznych w ramach programu lekowego [szczegółowe kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego przedstawiono w tabeli poniżej].

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego to rzadkie, przewlekłe, autoimmunologiczne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzujące się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocycypatią. Prowadzi to do powstania patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego, co skutkuje pojawieniem się takich objawów jak m.in. zaburzenia widzenia, w skrajnych przypadkach prowadzące do całkowitej ślepoty włącznie, niedowładny kończyn, zaburzenia czucia. Objawy nie muszą występować jednocześnie. NMOSD przebiega w cyklach z okresami remisji i rzutów, prowadząc do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i narastającej niesprawności. Przebieg choroby zazwyczaj jest ciężki. Po siedmiu latach od diagnozy około połowa pacjentów ma istotne zaburzenia funkcji ruchowych, a większość z nich jest zmuszona do korzystania z wózka inwalidzkiego. Remisje (cofnięcie objawów choroby) nie są całkowite. Średnio 1 na 3 osoby już po pierwszym rzucie choroby porusza się za pomocą wózka inwalidzkiego, natomiast w ciągu pierwszych 15 lat od diagnozy umiera nawet 23% chorych [31].

Pierwotnie NMOSD była uznawana za odmianę stwardnienia rozsianego, dopiero w 2004 roku dzięki odkryciu specyficznych przeciwciał IgG skierowanych przeciwko akwaporynie 4 (AQP-4), pomogło sklasyfikować ją jako oddzielną jednostkę chorobową. Postać NMOSD z obecnymi przeciwciałami przeciwko AQP-4 nazywana jest seropozytywną, a bez tych przeciwciał – seronegatywną.

Choroba ta wywiera znaczący wpływ na jakość życia pacjentów i ich społeczne funkcjonowanie. NMOSD stanowi duże obciążenie dla opieki zdrowotnej ze względu na ogromne wyzwania diagnostyczne i w związku z tym trudną do określenia częstość występowania, ponadto wysokie koszty opieki zdrowotnej. Ponadto wraz z rosnącym nasileniem choroby, zwiększają się prywatne wydatki pacjentów, a także obciążenia ekonomiczne dla członków rodzin opiekujących się chorymi.

W postępowaniu chorych z NMOSD wyróżnić trzeba dwa cele terapeutyczne: leczenie samych rzutów choroby oraz zapobieganie rzutom choroby. Leczenie rzutów choroby opiera się głównie na sterydoterapii, plazmaferezie (wymianie osocza) bądź podawaniu immunoglobulin. Leczenie podtrzymujące (modyfikujące przebieg choroby) ma szczególne znaczenie, ponieważ powstrzymuje ono progresję choroby, zapobiegając wystąpieniu kolejnych rzutów, a tym samym poważnej niesprawności, a nawet śmierci chorego.

Jeszcze do niedawna brak było optymalnych sposobów leczenia chorych z NMOSD. W związku powyższym istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba kliniczna w postaci leczenia, które zapobiega rzutom i zmniejsza nasilenie niepełnosprawności u pacjentów z NMOSD. Również do niedawna w Polsce praktyka kliniczna ograniczała się do stosowania nieselektywnych leków immunosupresyjnych, czyli hamujących działanie układu immunologicznego o nieselektywnym mechanizmie działania. Co równie ważne nieselektywne leki immunosupresyjne pomimo, iż zalecane przez międzynarodowe wytyczne były *de facto* leczeniem stosowanym *off-label*, czyli poza wskazaniami rejestracyjnym.

Obecnie, w ramach terapii podtrzymującej NMOSD, u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 dostępne są nowoczesne przeciwciała monoklonaalne takie jak inebilizumab, ekulizumab,

satralizumab i rawulizumab. Przeciwciała ta są ukierunkowane na różne składowe układu odpornościowego, a ich zadaniem jest hamowanie progresji choroby (w efekcie, pośrednio poprzez blokowanie wytwarzania patogennych przeciwciał AQP4-IgG+), a tym samym zapobieganiu występowaniu kolejnych rzutów choroby.

Aktualnie w Polsce w zapobieganiu rzutów w NMOSD zarejestrowany i finansowany jest tylko jeden produkt leczniczy Enspryng (satralizumab), który stosowany jest w ramach programu lekowego B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, pod warunkiem spełnienia przez chorych kryteriów kwalifikacji do leczenia.

[REDACTED]

Wnioskowany produkt leczniczy Uplizna® zapewnia szerokie spektrum działania (terapia anty-CD19), odmienne od satralizumabu, oraz oferuje prosty schemat dawkowania i korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych obecnie stosowanych metod leczenia.

Biorąc pod uwagę bardzo ograniczoną dostępność do skutecznych leków modyfikujących przebieg choroby o innym mechanizmie działania oraz innej drodze podania w Polsce mamy do czynienia z występowaniem niezaspokojonej potrzeby medycznej. Stąd wprowadzenie do finansowania inebilizumabu pozwoli na zwiększenie wachlarza możliwości terapeutycznych w tej grupie chorych, szczególnie iż schemat podania inebilizumabu w porównaniu do satralizumabu pozwala na ograniczenie częstotliwości podań, zwiększając *compliance* a tym samym skuteczność terapii.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i istotne klinicznie punkty końcowe oraz typy badań, które będą przedmiotem oceny.

Poniżej scharakteryzowano problem decyzyjny zgodnie ze schematem PICOS+.

Tabela 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego

Parametr	Opis
Populacja (wskazanie refundacyjne)	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 Lekniczego (ChPL); 6. w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji [6].
Wnioskowana interwencja	Uplizna (inebilizumab) stosowany w dawce nasycającej 300 mg podawanej w infuzji dożyłnej, dwa tygodnie później, kolejne 300 mg podawane w infuzji dożyłnej. Następnie zaleca się zastosowanie dawki podtrzymującej wynoszącej 300 mg podawane w infuzji dożyłnej co 6 miesięcy.

Komparator/y (technologie opcjonalne)	Enspryng (satralizumab) stosowany w dawce nasycającej 120 mg podawane podskórnie, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.). Następnie zaleca się zastosowanie dawki podtrzymującej 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.
Istotne punkty końcowe	• czas do wystąpienia rzutu choroby (TTFR, ang. <i>time to first relapse</i>) • odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia niepełnosprawności mierzony w skali EDSS w stosunku do wartości początkowej; • zmiana względem wartości początkowej w wyniku badania obuocznego ostrości wzroku przy obniżonym kontraście; • skumulowana całkowita liczba aktywnych zmian MRI; • liczba hospitalizacji związanych z NMOSD [trwających dłużej niż jeden dzień]; • bezpieczeństwo terapii.
Wnioskowane warunki refundacji	Lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego
Rodzaj włączonych badań	Do analiz włączone zostaną dowody naukowe najwyższej jakości. W uzasadnionych przypadkach włączone zostaną również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji.
Inne	Publikacje w językach: angielskim, polskim. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).

1. PROBLEM ZDROWOTNY

1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

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 astrocytopenią, zapalną demielinizacją oraz utratą neuronów. Prowadzi to do powstania patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego, co skutkuje pojawieniem się takich objawów jak m.in. zaburzenia widzenia (do całkowitej ślepoty włącznie), niedowładu kończyn (do całkowitego paraliżu włącznie), zaburzenia czucia czy zaburzenia pracy zwieraczy. Objawy nie muszą występować jednocześnie, a choroba ma charakter rzutowy o przebiegu jednofazowym (rzadko) lub wielofazowym (zazwyczaj). Każdy rzut zazwyczaj pozostawia deficyt neurologiczny, jednocześnie znacznie pogarszając jakość życia chorego. Początkowo wielu naukowców i klinicystów uważało zapalenie nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego (NMO) za odmianę stwardnienia rozsianego. Dopiero badania immunohistopatologiczne przeprowadzone w latach 90. XX wieku pozwoliły skwalifikować NMO jako odrębną chorobę immunologiczną układu nerwowego [32]. Przełom nastąpił w 2004 roku wraz z odkryciem przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 (ang. *anti-aquaporin-4 antibodies*; antiAQP4 Abs) co potwierdziło autoimmunologiczną etiologię NMO i pozwoliło uznać ją za odrębną jednostkę chorobową. Dwa lata później (2006) Obecność tych przeciwciał, wykrywana u większości chorych (do 80%) z fenotypem *neuromyelitis optica*, została uznana za diagnostyczny biomarker, co ma istotne znaczenie terapeutyczne [30, 32, 33].

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10, NMOSD (Choroba Devica) jest przypisana do kodu:

- G36.0 Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych (zespół Devica) [26],

natomiast według klasyfikacji ICD-11, została ona określona kodem:

- 8A43 Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [27].

1.2 Etiologia i patogeneza

AQP4 (ang. *aquaporin-4*) to białko błonowe w formie tetrameru, tworzące kanał wodny. Największa ekspresja tego białka występuje w centralnym układzie nerwowym, białko to występuje w komórkach nabłonkowych kanalik zbiorczego nerki, komórkach okładzinowych żołądka, drogach oddechowych, gruczołach oraz mięśniach szkieletowych. W mózgu, rdzeniu kręgowym, nerwach wzrokowych, oponie miękkiej i wyściółce kontaktującej się z płynem mózgowo-rdzeniowym, AQP4 występuje w astrocytach. Patologiczne zmiany w NMO i NMOSD dotyczą głównie rdzenia kręgowego oraz nerwu wzrokowego, a w mniejszym stopniu mózgu, i nie występują w miejscach z obwodowym rozmieszczeniem białka AQP-4. Białko AQP4 ma dwie główne izoformy: dłuższą (M1) i krótszą (M23). Tetramery AQP4 tworzą zgrupowania, zwane OAPs (ang. *orthogonal arrays of particles*), utworzone przez izoformę M23-AQP4. Przeciwciała przeciw AQP4 klasy IgG (NMO-IgG), charakterystyczne dla seropozytywnej postaci NMO, preferencyjnie łączą się z OAPs. Badania wykazały, że przeniknięcie AQP4-Ab-IgG do ośrodkowego układu nerwowego inicjuje uszkodzenia charakterystyczne dla NMO. Po połączeniu się przeciwciał IgG z AQP4, następuje aktywacja układu dopełniacza oraz nacieki granulocytów. Reakcja immunologiczna jest mediowana przez zaktywowane limfocyty B i T. Skutkiem humoralnej odpowiedzi organizmu skierowanej przeciw AQP4 jest znaczna utrata AQP4 oraz uwolnienie kwaśnego białka włóknienkowego (GFAP, ang. *glial fibrillary acidic protein*), co jest markerem uszkodzenia astrocytów i prowadzi do ich śmierci. Obecność GFAP-pozytywnych lub AQP4-negatywnych astrocytów w uszkodzeniach może sugerować, że utrata AQP4 poprzedza śmierć astrocytów. Aktywacja klasycznej drogi dopełniacza powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg oraz napływ leukocytów, szczególnie neutrofilów i eozynofili. Eozynofile prawdopodobnie stymulują

odповідź humoralną, a uszkodzenie OUN następuje w wyniku wydzielania neurotoksyn i wolnych rodników [44].

Okolo 20-25% pacjentów z seronegatywną postacią NMOSD wykazuje obecność przeciwciał anti-MOG. Postać NMOSD z przeciwciałami anti-MOG ma lepsze rokowanie niż postać z przeciwciałami anti-AQP4, co może wynikać z odwracalności zmian w mielinie, braku aktywacji układu dopełniacza oraz braku nacieku leukocytów, co zostało wykazane w badaniach histopatologicznych.

Pacjenci seronegatywni względem AQP4-Ab-IgG nie wykazują charakterystycznych dla seropoztywnej postaci zmian w astrocytach i oligodendrocytach oraz cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza. Reakcja zapalna u pacjentów seronegatywnych może być spowodowana niskim stężeniem przeciwciał anti-AQP4, niewykrywalnym w testach, lub obecnością niepoznanych jeszcze przeciwciał [44].

1.3 Rozpoznanie

Obecnie preferuje się używanie terminu NMOSD (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*) zamiast choroby Devica lub NMO, aby objąć wszystkie kliniczne prezentacje tej jednostki chorobowej. NMOSD obejmuje:

- NMO,
- kliniczne zespoły o ograniczonej prezentacji, w tym:
 - idiopatyczne pojedyncze lub nawracające epizody poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego (zmiany obejmujące co najmniej 3 segmenty kręgowo w rezonansie magnetycznym, LETM),
 - zapalenie nerwów wzrokowych, które może być nawracające lub jednocześnie obustronne,
- azjatycką oczno-rdzeniową postać stwardnienia rdzeniowego.
- zapalenie nerwów wzrokowych lub rozległe zapalenie rdzenia kręgowego związane z układowymi chorobami autoimmunologicznymi,
- zapalenie nerwów wzrokowych lub zapalenie rdzenia kręgowego z towarzyszącymi zmianami w mózgowiu typowymi dla NMO (podwzgórze, ciało modzelowate, okołokomorowo lub pień mózgu) [52].

Kluczowy dla rokowania i wdrażanego postępowania klinicznego NMOSD jest podział na postać seropoztywną, w której występują przeciwciała anti-AQP4-Ab (80%), oraz postać seronegatywną (14-22%), gdzie przeciwciała są niewykrywalne lub ich status pozostaje nieznany [44].

Diagnozę zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego należy rozważyć, gdy zaobserwuje się kliniczne objawy uszkodzenia przynajmniej jednej z następujących struktur: nerwu wzrokowego, rdzenia kręgowego, pola najdalszego (ang. *area postrema*), pnia mózgu lub międzymózgowia:

1. Rozpoznanie opiera się na spełnieniu kryteriów diagnostycznych opracowanych przez Międzynarodowy Panel Ekspertów pod przewodnictwem Wingerchuka (Tabela 2) [32, 52]
2. Postępowanie różni się w zależności od serostatusu AQP4-IgG. U pacjentów, u których obecność AQP4-IgG nie została potwierdzona, czyli tzw. seronegatywnych lub o nieznanym w serostatusie, wymagane jest spełnienie zarówno kryteriów klinicznych, jak i radiologicznych (typowy obraz w badaniu MRI rdzenia kręgowego i/lub mózgu).
3. W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim wykluczyć stwardnienie rozsiane (SM) oraz inne choroby, które mają podobny obraz kliniczny [32].

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO, ang. *neuromyelitis optica*) oraz chorób ze spektrum NMO (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*) [32].

Choroby ze spektrum NMO (NMOSD)	Główne zespoły objawów klinicznych:
---------------------------------	-------------------------------------

NMOSD AQP4-IgG+	NMOSD AQP4-IgG-	
- Co najmniej jeden z sześciu typowych głównych zespołów objawów - Seropozytywność w zakresie AQP4-IgG stwierdzona najlepszą dostępną metodą (zalecana metoda komórkowa (CBA, ang. <i>cell-based assay</i>)) - Wykluczenie innych chorób	- Co najmniej dwa główne zespoły objawów, wynikające z jednego lub więcej epizodów (rzutów) i spełniające następujące warunki: - Co najmniej jeden główny zespół objawów to zapalenie nerwów wzrokowych (ON), ostre zapalenie rdzenia kręgowego z podłużnie szerzącymi się poprzecznymi zmianami zapalnymi (LETM), lub zespół uszkodzenia pola najdalszego - Rozsianie w przestrzeni (co najmniej dwa różne główne zespoły objawów) - Spełnienie dodatkowych kryteriów MRI - Seronegatywność w zakresie AQP4-IgG stwierdzona najlepszą dostępną metodą lub brak możliwości oznaczenia AQP4-IgG - Wykluczenie innych chorób	- Zapalenie nerwów wzrokowych (ON) - Ostre zapalenie rdzenia kręgowego - Zespół uszkodzenia pola najdalszego (ang. <i>area postrema</i>): epizod czkawki lub nudności z wymiotami, którego nie można inaczej wyjaśnić - Ostry zespół uszkodzenia pnia mózgu - Narkolepsja lub ostry zespół uszkodzenia międzymózgowia: objawy takie jak żarłoczność, senność, hipotermia, z typowymi dla NMOSD zmianami w MRI - Objawowy zespół półkulowy: z typowymi dla NMOSD zmianami w MRI mózgowia Dodatkowe kryteria MRI dla NMOSD AQP4-IgG-: ON: - brak zmian lub tylko niespecyficzne zmiany w istocie białej - zmiany T2-hiperintensywne w nerwach wzrokowych lub T1-Gd (+) obejmujące > ½ długości nerwu wzrokowego albo skrzyżowanie wzrokowe Ostre LETM: śródrzeniowa zmiana obejmująca ≥ 3 sąsiednie segmenty (LETM) lub zanik rdzenia kręgowego obejmujący ≥ 3 sąsiednie segmenty u pacjentów z zapaleniem rdzenia w wywiadzie Zespół uszkodzenia pola najdalszego: zmiana w grzbietowej części rdzenia przedłużonego lub w <i>area postrema</i> Ostry zespół uszkodzenia pnia mózgu: zmiana w pniu mózgu okołowyściółkowo.

AQP4-IgG (ang. *anti-aquaporin-4 IgG*) — przeciwciała przeciwko akwaporynie 4; ON — ang. *optic neuritis*; LETM — ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*; MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; Gd (+) — zmiany ujawniające się po podaniu gadolinu

Diagnostyka serologiczna NMOSD [32]

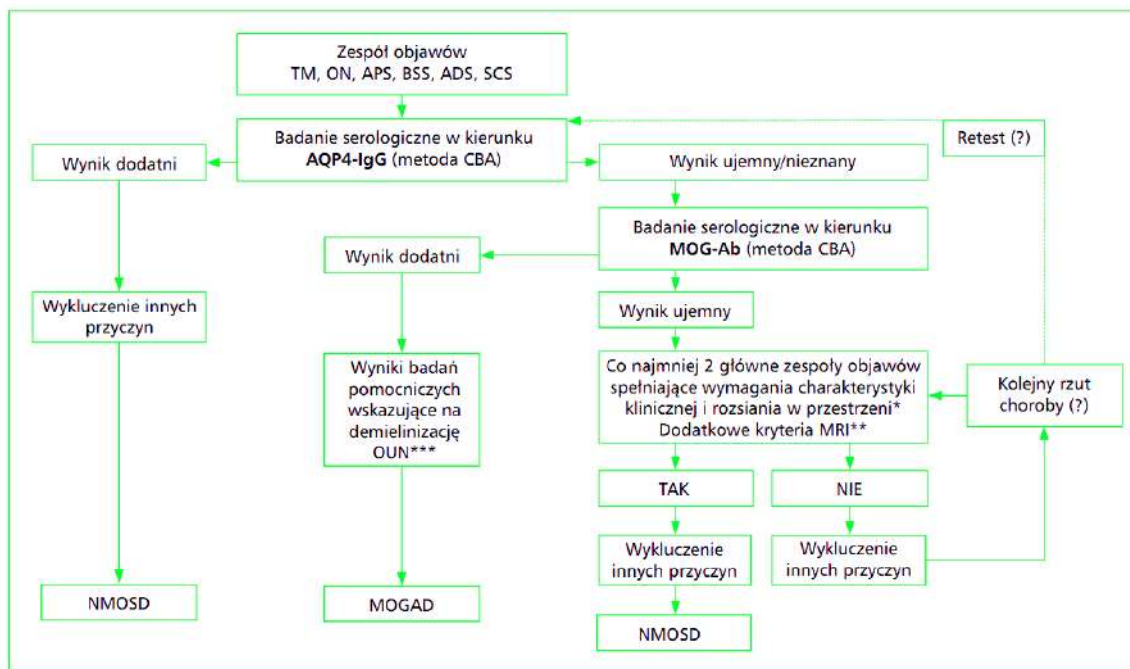
U pacjentów z objawami sugerującymi NMOSD należy oznaczyć poziom AQP4-IgG w surowicy. Negatywne wyniki mogą dotyczyć przypadków o fenotypie NMOSD, ale wynikających z innego patomechanizmu (inny, niezidentyfikowany typ przeciwciał) lub mogą być związane z niską czułością stosowanych metod diagnostycznych. Zalecane metody diagnostyczne to metody komórkowe (CBA, ang. *cell-based assays*).

Badania serologiczne powinny być wykonane u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia glikokortykosteroidami i przed wymianą osocza. Chociaż spełnienie tego warunku nie powinno opóźniać leczenia, należy pamiętać, że wynik może być fałszywie negatywny. Materiał do badań powinien być zabezpieczony przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli wynik testu serologicznego na obecność AQP4-IgG jest negatywny u pacjenta z typowymi objawami NMOSD, badanie należy powtórzyć po 3-6 miesiącach od pierwszego oznaczenia.

W przypadku pojawienia się objawów sugerujących NMOSD, takich jak zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego czy zespół pola najdalszego, u pacjentów z rozpoznaną chorobą układową (np. toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena), zaleca się wykonanie oznaczenia AQP4-IgG w surowicy.

U pacjentów z objawami charakterystycznymi dla NMOSD, ale z wynikami badań obrazowych (MRI) wskazującymi na stwardnienie rozsiane, należy wykonać kompleksową diagnostykę różnicową (załącznik III, IV).

U pacjentów z objawami sugerującymi NMOSD, ale bez obecności przeciwciał przeciwko AQP4 w testach komórkowych CBA, należy oznaczyć miano MOG-Ab w surowicy (za pomocą metody CBA). Rozpoznanie MOGAD powinno być rozważone u pacjentów z objawami podobnymi do spektrum NMO (zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie pnia mózgu lub zapalenie mózgu), u których nie stwierdzono obecności AQP4-IgG (Rysunek 1) [32].



Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*) [32]

Diagnostyka neuroobrazowa [32]

Badanie obrazowe z zastosowaniem rezonansu magnetycznego MRI w NMOSD powinno być przeprowadzane zgodnie ze standardowym, powtarzalnym protokołem, który jest stosowany zarówno w diagnostyce, jak i do monitorowania przebiegu oraz aktywności choroby. Zaleca się wykonywanie tych badań w ośrodkach referencyjnych. Badania muszą być przeprowadzane za pomocą aparatury o indukcji pola co najmniej 1,5 T, zgodnie z protokołami rekomendowanymi dla pacjentów z SM, ale z rozszerzonym zakresem obrazowania. Obowiązującymi kryteriami są kryteria diagnostyczne opublikowane w 2015 roku (Tabela 2).

Aby odróżnić NMOSD od SM, zaleca się wykonanie MRI mózgu zarówno przed podaniem środka kontrastowego, jak i po jego podaniu. Chociaż większość wykrywanych zmian nie jest charakterystyczna dla SM, to 10-20% pacjentów spełnia radiologiczne kryteria Barkhafa.

U pacjentów z podejrzeniem NMOSD należy przeprowadzić badanie MRI rdzenia kręgowego przed i po podaniu środka kontrastowego, obejmujące co najmniej dwa odcinki rdzenia (szyjny i piersiowy). W ostrej fazie choroby często występują charakterystyczne dla NMOSD zmiany, polegające na długo-segmentowym zajęciu rdzenia (LETM, ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*) obejmującym ≥ 3 segmenty. W przypadku krótko-segmentowych zmian (STM, ang. *short-segment myelitis*), obejmujących mniej niż

3 segmenty rdzenia, oraz normalnego lub niepełnego obrazu MRI mózgu zgodnego z kryteriami SM, należy przeprowadzić test na obecność AQP4-IgG oraz rozważyć kontrolne badanie MRI rdzenia.

U pacjentów z zapaleniem nerwu wzrokowego i podejrzeniem NMOSD, warto rozważyć badanie MRI oczodołów (w tym sekwencji T1 przed i po podaniu środka kontrastowego). W obrazie MRI typowym dla NMOSD jest rozległe (obejmujące > ½ długości nerwu), jedno- lub obustronne, dośrodkowe zajęcie nerwów wzrokowych i/lub zajęcie skrzyżowania nerwów wzrokowych [32].

1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

W zdecydowanej większości NMOSD (71-98%) choroba ma charakter wielofazowy, co oznacza, że chorzy doświadczają nawracających rzutów, zdefiniowanych jako pojawienie się nowych lub nasilenie poprzednio występujących objawów klinicznych, utrzymujących się powyżej 24 godzin, nie spowodowanych infekcją ani przyczyną metaboliczną, w odstępie co najmniej 30 dni od poprzedniego rzutu. W pozostałych 10-20% przypadkach występuje tylko jeden rzut choroby (charakter jednofazowy), zazwyczaj w postaci seronegatywnej, przejawiając się jako izolowane zapalenie nerwu wzrokowego lub poprzeczne zapalenie rdzenia (LETM). W przypadkach jednofazowych obserwuje się podobną częstość występowania u kobiet i mężczyzn, podczas gdy w nawracających postaciach choroby kobiety chorują nawet 5–10 razy częściej. Ryzyko zaostrzenia może wzrosnąć w trzecim trymestrze ciąży oraz w okresie połogu [33, 44]. Warto podkreślić, iż remisje nie są całkowite. Każdy kolejny rzut choroby prowadzi po szybkiego pogorszenia sprawności chorych. Po wystąpieniu rzutu choroby, u 60% chorych dojdzie do ponownego nawrotu choroby w okresie następnego roku, a 90% chorych doświadczy kolejnego rzutu w okresie następnych 3 lat [52].

Obraz kliniczny

- **Zapalenie nerwu wzrokowego**

Zapalenie nerwu wzrokowego w NMO/NMOSD często ma cięższy przebieg niż w przypadku stwardnienia rozsianego (SM). Może występować obustronne lub jednostronne, pojawiając się w krótkich odstępach czasu. Choroba może także objąć skrzyżowanie nerwów wzrokowych, co manifestuje się jako niedowidzenie połowicze dwuskroniowe. Kliniczne objawy obejmują ból, ubytki w polu widzenia oraz błyski. Objawy nasilają się przy ruchach gałką oczną. W badaniu dna oka można zaobserwować zmiany wskazujące na zanik nerwu wzrokowego, przy czym odskroniowe zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego jest zazwyczaj bardziej wyraźne niż u pacjentów z SM. Nieleczona zapalenie nerwu wzrokowego może szybko prowadzić do trwałej utraty wzroku. Ślepotą co najmniej jednego oka może wystąpić jako powikłanie nawrotowego NMO u około 60% pacjentów, podczas gdy ryzyko to w przypadku jednofazowego przebiegu nie przekracza 22% [33].

- **Poprzeczne zapalenie rdzenia**

Zajęcie rdzenia kręgowego najczęściej przybiera postać podłużnego, rozległego LETM. Charakteryzuje się spastycznym niedowładem kończyn dolnych lub nawet niedowładem czterokończynowym, z wyraźnym obniżeniem czucia. Często występują także zaburzenia funkcji zwieraczy. Typowe objawy kliniczne nawracającej postaci NMO obejmują bóle korzeniowe, napadowe skurcze toniczne, objaw Lhermitte’a oraz uporczywy świąd [33].

- **Objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego**

Wbrew wcześniejszym opisom klasycznym, u ponad połowy pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na przeciwciała przeciwko AQP-4, stwierdza się zmiany w mózgowiu, a u około 10% pacjentów obraz rezonansu magnetycznego mózgu przypomina zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego. Zmiany demielinizacyjno-zapalne w NMO najczęściej lokalizują się w pniu mózgu i podwzgórzu, ale mogą także występować okołowodociągowo oraz okołokomorowo. Jest to związane z większą ekspresją AQP-4 w tych regionach OUN. Charakterystyczne objawy zajęcia pnia mózgu obejmują czkawkę, wymioty, nudności,

zawroty głowy, a także neuralgię nerwu trójdzielnego, porażenie nerwu twarzowego czy niedosłuch. W rzadkich przypadkach może nawet dojść do porażenia ośrodków oddechowych i niewydolności oddechowej o podłożu neurogennym. Zmiany w obszarze trzeciej i czwartej komory mózgu oraz okolicach okołowodociągowych mogą manifestować się objawami takimi jak wymioty, zawroty głowy, ataksja mózdkowa oraz dysfagia. W przebiegu NMO może również wystąpić zespół odwracalnej encefalopatii tylnej (PRES), który charakteryzuje się odwracalnym obrzękiem mózgu spowodowanym wiązaniem przeciwciał przeciwko AQP-4 z kanałami jonowymi. Objawy tego zespołu obejmują zaburzenia świadomości, bóle głowy, zaburzenia widzenia i zaburzenia ruchów gałek ocznych. Odnotowano jego wystąpienie u nawet 7% pacjentów hospitalizowanych z powodu NMO [33].

- **Zaburzenia hormonalne**

Uszkodzenie podwzgórza może manifestować się różnymi zaburzeniami hormonalnymi, takimi jak niedoczynność tarczycy, nieregularności miesiączkowania, wystąpienie laktacji oraz moczówka prosta. Dodatkowo mogą występować zaburzenia termoregulacji, zachowania oraz narkolepsja. U pacjentów, u których stwierdza się objawy narkolepsji lub innych zaburzeń funkcji podwzgórza w połączeniu z zapaleniem nerwu wzrokowego lub podłużnie rozległym zapaleniem rdzenia kręgowego, należy rozważyć rozpoczęcie procesu diagnostycznego w kierunku NMOSD [33].

- **Zaburzenia funkcji poznawczych**

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu NMO występują z podobną częstością jak w przypadku stwardnienia rozsianego (40–50%). Charakterystyczne jest częstsze występowanie deficytów w pamięci długotrwałej (30%) niż w krótkotrwałej. Nieprawidłowości te można przypisać nie tylko procesowi zapalnej demielinizacji, ale także stopniowemu zanikowi neuronów w obszarach podkorowych. Zmiany neuropatologiczne obserwowane w badaniach obejmują zanik neuronów korowych (warstwy II, III i IV), znaczną aktywację mikrogleju oraz obecność zmian zapalnych w oponach mózgowo-rdzeniowych i mózgu [33].

- **Ból**

Ból jest powszechnym objawem NMO, występującym nawet u ponad 80% pacjentów, co stanowi znacznie większy odsetek niż w przypadku SM (50%). Istnieje związek pomiędzy bólem neuropatycznym a rozmieszczeniem zmian demielinizacyjnych w rdzeniu, które dotyczą głównie istoty szarej. Najbardziej uciążliwe bóle lokalizują się w obrębie tułowia oraz kończyn dolnych, przede wszystkim w ich częściach proksymalnych. Badania nie wykazały korelacji między nasileniem bólu a długością trwania choroby ani liczbą epizodów. Innym istotnym objawem, znacząco wpływającym na jakość życia pacjentów i negatywnie oddziałującym na proces rehabilitacji, są bolesne skurcze toniczne (PTS, ang. *painful tonic spasms*). Stanowią one bolesne, krótkotrwałe skurcze mięśni, obserwowane u 25% pacjentów z NMO, ściśle związane z procesami zapalnymi rdzenia. W 80% przypadków PTS pojawia się po pierwszym epizodzie zapalenia rdzenia, niekoniecznie korelując z objawami rzutu i ujawnia się średnio 48 dni po pierwszych objawach LETM. Sugeruje to, że podłożem tych zaburzeń może być nie tyle aktywna demielinizacja, co proces powolnej remielinizacji [33].

Autorzy publikacji *Beekman 2019* [34] wskazali, iż w momencie wystąpienia rzutu choroby pacjenci doświadczają licznych objawów klinicznych. Najczęściej obserwowano drętwienie i/lub mrowienie (68,4%), trudności w chodzeniu (54,4%) i zaburzenia widzenia (52,8%). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

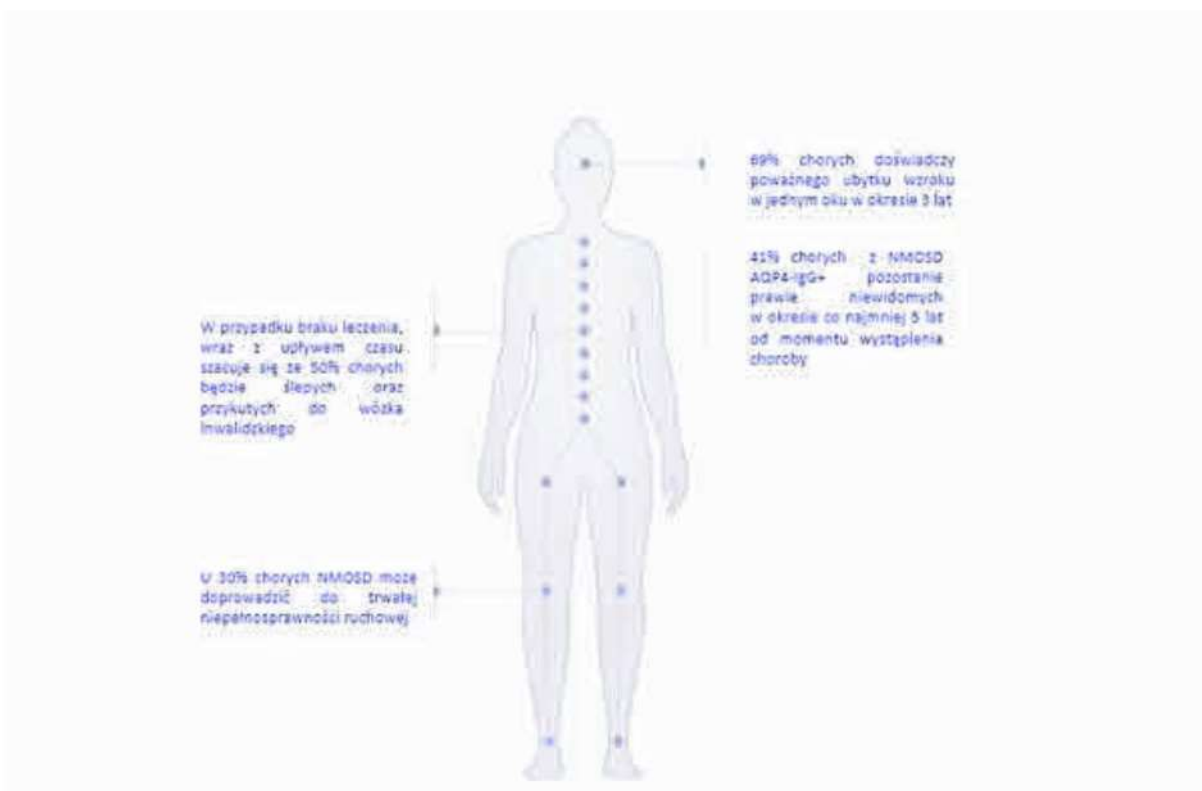
Tabela 3. Objawy towarzyszące pierwszemu rzutowi NMO/NMOSD [34]

Objawy towarzyszące pierwszemu epizodowi choroby	
Rodzaj objawów	N (%)
Drętwienie/mrowienie	132 (68,4)
Trudności w chodzeniu	105 (54,4)
Problemy ze wzrokiem	102 (52,8)
Ból	95 (52,8)
Zmęczenie	66 (34,2)
Problemy z kontrolą oddawania moczu	51 (26,4)
Paraliż	45 (23,3)
Spastyczność (nagłe, bezwarunkowe skurcze mięśni)	45 (23,3)
Zaburzenia trzymania stolca	30 (15,5)
Przeciągające się wymioty	25 (13,0)
Zaburzenia funkcji poznawczych (zaburzenia pamięci, nastroju)	27 (14,0)
Przeciągająca się czkawka	21 (10,9)
Duża senność w porze dziennej (narkolepsja)	22 (11,4)
Depresja	20 (10,4)
Bezsenna	17 (8,8)
Objawy emocjonalne	14 (7,3)
Zaburzenia funkcji seksualnych	10 (5,2)

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg choroby zazwyczaj jest ciężki, a po pięciu latach od diagnozy średnia śmiertelność wynosi około 25-30%. Objawy są zwykle bardziej nasilone w postaci jednofazowej niż w nawrotowej NMO, ale nawet częściowe remisje po kolejnych rzutach prowadzą do narastania niepełnosprawności i pogorszenia rokowania. Po siedmiu latach od diagnozy około połowa pacjentów ma istotne zaburzenia funkcji ruchowych, a większość z nich jest zmuszona do korzystania z wózka inwalidzkiego. Zaburzenia widzenia w NMO również charakteryzują się szybką progresją, a po pięciu latach choroby u 60-70% pacjentów występuje ślepota przynajmniej jednego oka [33]. Remisje nie są całkowite. Średnio 1 na 3 osoby już po pierwszym rzucie choroby nie jest w stanie chodzić samodzielnie lub ma trudności z chodzeniem [90].

Szacuje się, iż u 69% pacjentów w okresie 3 lat choroba spowoduje ciężką utratę wzroku obejmującą co najmniej jedno oko [37]. Co więcej ocenia się, że 41% chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 doświadczy występowania ślepoty w przynajmniej jednym oku, w okresie 5 lat od momentu wystąpienia choroby [36]. Ponadto, nieodwracalnych zmian w zakresie sprawności ruchowej doświadczy 34% pacjentów [39].



Rysunek 2. Powikłania NMOSD [zmodyfikowano na podstawie: 35, pierwotne źródła danych: 36-39]

Ze względu na zbliżony obraz kliniczny NMOSD i innych chorób demielizacyjnych (np. stwardnienia rozsianego) rozpoznanie NMOSD jest opóźnione średnio o 2 lata. Prowadzi to do opóźnienia wdrożenia leczenia, co zwiększa ryzyko wystąpienia rzutu i późniejszej niepełnosprawności. Badanie przeprowadzone na 151 pacjentach cierpiących na NMOSD wykazało, że średni czas od wystąpienia objawów do rozpoznania NMOSD wynosił 2,2 roku, przy czym 17% uczestników zgłosiło opóźnienie w rozpoznaniu o ponad 6 lat.

[redacted]. Dane pochodzące z publikacji Szewczyk 2022 wskazują, iż w Polsce chorzy również doświadczają opóźnień w diagnozie NMOSD. Oszacowany w pracy odsetek chorych z uprzednią diagnozą stwardnienia rozsianego, których ostatecznie diagnozowano NMOSD wynosił ~2% [43].

Warto dodać, iż postać NMOSD z przeciwciałami anti-MOG ma lepsze rokowanie niż postać z przeciwciałami anti-AQP4, co może wynikać z odwracalności zmian w mielinie, braku aktywacji układu dopełniacza oraz braku nacieku leukocytów, co zostało wykazane w badaniach histopatologicznych [52].

Dostępne terapie coraz skuteczniej modyfikują naturalny przebieg choroby, co prowadzi do stale poprawiającego się rokowania. Dlatego też wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie terapii modyfikującej jej przebieg są bardzo istotne [33].

1.5 Epidemiologia

Częstość występowania NMO wynosi od 0,5 do 4,4 na 100 000 osób i jest największa w populacji Dalekiego Wschodu. W porównaniu do stwardnienia rozsianego (MS), choroba NMO jest znacznie rzadsza wśród osób rasy białej w Europie, natomiast w krajach Dalekiego Wschodu i Ameryki Południowej należy do najczęstszych schorzeń zapalno-demielinizacyjnych. Te różnice mogą sugerować wpływ czynników genetycznych na ryzyko zachorowania. Około 3% pacjentów z NMO ma historię choroby w rodzinie. Średni wiek zachorowania na

chorobę NMO to 39 lat, co oznacza, że jest on o około 10 lat wyższy niż w przypadku MS, gdzie średnia wieku w chwili rozpoznania wynosi około 29 lat [33, 44].

1.5.1 Zagraniczne dane epidemiologiczne

W przeglądzie systematycznym *Bagherieh* [45] opublikowanym w 2023 roku wskazuje się, że globalna chorobowość wynosi 0,07-10/100 000 osób, natomiast zapadalność wynosi 0,029-0,880/10 000 osób.

W przeglądzie literaturowym *Papp 2021* [47] przedstawiono dane epidemiologiczne pochodzące z 33 artykułów naukowych. Wyniki wskazały, że najwyższe szacunki zapadalności i chorobowości NMOSD występują w regionie Afro-karaibów (0,73/100 000 osobolat [95% CI: 0,45–1,01] oraz 10/100 000 osób [95% CI: 6,8–13,2]). Najniższe wartości zapadalności i chorobowości stwierdzono w Australii i Nowej Zelandii (0,037/100 000 osobolat [95% CI: 0,036–0,038] oraz 0,7/100 000 osób [95% CI: 0,66–0,74]). W populacji dorosłych oraz subpopulacji AQP4-Ab-seropozytywnych zauważono znaczną przewagę kobiet. Zapadalność i chorobowość osiągały szczyt u dorosłych w średnim wieku. Etniczność afrykańska miała najwyższą zapadalność i chorobowość NMOSD, podczas gdy biała etniczność miała najniższą [47].

W pracy przeglądowej *Hor 2020* [46] autorzy wskazali, iż jednym z istotnych odkryć jest zróżnicowana chorobowość obserwowana w różnych grupach rasowych. Chorobowość NMOSD wśród osób białych wynosi około 1 na 100 000 osób, przy rocznej zapadalności poniżej 1 na milion osób. Wśród mieszkańców Azji Wschodniej chorobowość jest wyższa i wynosi około 3,5 na 100 000 osób, natomiast wśród osób czarnoskórych może sięgać nawet 10 na 100 000 osób. W przypadku NMOSD z dodatnimi przeciwciałami AQP4 zdecydowanie przeważają kobiety (do 90%) [46].

Badania obserwacyjne wykazały, że śmiertelność z powodu NMOSD na całym świecie jest zróżnicowana i zależy od wielu czynników, takich jak pochodzenie etniczne, wiek, wskaźnik nawrotów, powrót do zdrowia po rzucie a także rodzaj i lokalizacja zmian. Śmiertelność NMOSD może być wysoka, a w różnych kohortach szacowana była na poziomie 15–32%. Jednak nowsze dane pozwoliły ustalić niższy wskaźnik śmiertelności (3,3–7%), co jest prawdopodobnie wynikiem wcześniejszej diagnozy i skutecznego leczenia [58].

1.5.2 Polskie dane epidemiologiczne

W Polsce aktualnie brak jest danych z rejestrów odnoszących się do wskaźników epidemiologicznych (w tym chorobowości i zapadalności) dla chorych z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Niemniej jednak należy wskazać, iż przybliżone szacunki zostały odnalezione w *Rekomendacjach Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego* z 2023 roku, gdzie klinicyści wskazują, że chorobowość wynosi 12 chorych na milion mieszkańców, a zapadalność wynosi 2 chorych na milion mieszkańców [32].

Chorobowość oraz zapadalność na NMOSD u chorych dorosłych oszacowano na podstawie danych GUS oraz danych z Raportu AOTMIT dla leku Enspryng [40]. Obecna liczba dorosłych chorych z NMOSD, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko akwaprynie-4 wynosi 240-252 pacjentów, a liczba nowych przypadków 17-18 (rocznie) [40].

1.6 Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęta finansowaniem ze środków publicznych

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Uplizna będzie stosowany w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” [6]. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie:

- 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 anty-AQP4;
- 4) EDSS od 0 do 8,0 włącznie;
- 5) brak przeciwwskazań do stosowania inebilizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL);
- 6) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji [6].

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego pozostają spójne ze wskazaniem rejestracyjnym inebilizumabu (por. ChPL Uplizna [8]), zatem populacja docelowa jest tożsama z populacją pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Liczebność populacji docelowej wynosi 246 osób.

1.7 Obciążenie chorobą

NMOSD jest przewlekłą i rzadką chorobą układu nerwowego, która znacząco wpływa na jakość życia pacjentów. Choroba ta stanowi duże obciążenie dla opieki zdrowotnej ze względu na wysoką/rosnącą częstość występowania, wyzwania diagnostyczne czy wysokie koszty opieki zdrowotnej. Ponadto wraz z rosnącym nasileniem choroby, zwiększają się wydatki prywatne pacjentów, a także obciążenia ekonomiczne dla członków rodzin opiekujących się chorymi.

Nie zidentyfikowano polskich danych odnoszących się do obciążenia NMOSD. Z danych ZUS za rok 2023 wynika, iż liczba dni absencji chorobowej z powodu NMOSD [kod G.36] wynosiła 8,060, podczas gdy liczba zaświadczeń lekarskich z tytułu niezdolności do pracy w tym okresie wynosiła 546 [51].

Mealy 2019 [53] jest pierwszym badaniem, w którym zastosowano EQ-5D, w celu oceny jakości życia 21 dorosłych pacjentów z NMOSD leczonych w amerykańskiej klinice neurologii w 2014 roku. Wyniki porównano z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym i populacją ogólną USA. Wykazano niższą jakość życia pacjentów z NMOSD w porównaniu do ogólnej populacji USA oraz nieco wyższą, w przypadku chorych na stwardnienie rozsiane. Większość pacjentów zgłaszała problemy z poruszaniem się (66,7%), zwykłymi czynnościami (61,9%), bólem/dyskomfortem (76,2%) lub lękiem/depresją (71,4%).

W amerykańskim badaniu *Ajmera* 2018 [59] porównano wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej 1349 pacjentów z NMOSD z grupą kontrolną. W ciągu roku od pierwszego ataku pacjenci z NMO mieli znacznie więcej wizyt na oddziałach ratunkowych i przyjęć do szpitala, a także spędzali więcej czasu w szpitalu w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci z NMOSD mieli średnio 2,77 wizyt na oddziale ratunkowym w porównaniu z 0,49 w grupie kontrolnej. Ogółem 22% pacjentów z NMOSD wymagało hospitalizacji w porównaniu z 4% w grupie kontrolnej. Średni czas hospitalizacji chorych z NMOSD był prawie dwukrotnie dłuższy niż osób bez NMOSD (7,8 dni w porównaniu z 4,49 dniami).

W tabeli poniżej wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej w oparciu o publikację *Ajmera* 2018 [59].

Tabela 4 przedstawiono szczegółowe dane na temat wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej w oparciu o publikację *Ajmera* 2018 [59].

Tabela 4. Wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej wszystkich pacjentów z NMO oraz pacjentów z wysoko aktywnym NMOSD w porównaniu do grupy kontrolnej [59]

	Wszyscy pacjenci z NMOSD (n=1349)	Pacjenci z wysoko aktywnym NMOSD (n=134) *	Grupa kontrolna (n=670)	Wartość p - wysoko aktywny NMOSD* vs grupa kontrolna	Wartość p - wszyscy pacjenci NMOSD vs grupa kontrolna
Liczba pacjentów przyjętych do szpitala z jakiegokolwiek powodu, n (%)	302 (22,38)	72 (53,73)	27 (4,03)	< 0,001	< 0,001
Średnia liczba przyjęć do szpitala (SD)	0,43 (1,06)	1,36 (1,98)	0,05 (0,28)	< 0,001	0,065
Średni czas hospitalizacji z powodu choroby (SD)	7,80 (8,99)	9,55 (11,29)	4,49 (5,01)	0,027	0,060
Całkowity czas hospitalizacji w dniach (SD)	18,03 (28,46)	26,92 (36,12)	6,48 (7,63)	0,005	0,037
Średnia liczba wizyt na izbie przyjęć (SD)	2,77 (8,60)	5,21 (10,45)	0,49 (2,10)	< 0,001	0,034

* Wysoce aktywne NMO zdefiniowano jako pacjentów, u których wystąpiły ≥ 2 rzuty w ciągu 12 miesięcy od pierwszego wystąpienia rzutu NMO

Pierwszym badaniem mającym na celu określenie obciążenia ekonomicznego NMOSD dla pacjentów oraz ich opiekunów w Wielkiej Brytanii jest *Hughes 2022* [60]. Wśród 117 pacjentów z NMOSD w latach 2016–2018 oszacowano, że 10 pacjentów (9%) było hospitalizowanych w ciągu poprzednich 3 miesięcy. Średni czas hospitalizacji wyniósł 12,5 dnia (mediana: 1,5; zakres: 1 do 90), przy czym długość pobytu różniła się w zależności od ciężkości choroby i wahała się od 5 dni dla pacjentów z wynikiem EDSS $\leq 4,0$ do 90 dni dla pacjentów z wynikiem EDSS od 8,0 do 9,5. Ponadto badanie ujawniło wysokie koszty opieki zdrowotnej i społecznej oraz wydatki prywatne, które wiążą się z rosnącym nasileniem choroby, a także skutki ekonomiczne dla opiekujących się członkami rodziny. Pacjenci z NMOSD zgłaszali niskie wyniki użyteczności w EQ-5D-5L wynoszące 0,54. Użyteczność EQ-5D-5L zgłaszana przez opiekunów wynosiła 0,85, a ich obciążenie jest znaczne. Około 22% opiekunów spędza ponad 100 godzin tygodniowo opiekując się pacjentami z NMOSD, a 40% zgłasza, że ma to wpływ na ich zatrudnienie. Pacjenci mieli zapewnione około 15 godzin dziennie każdego dnia w roku, co zostało oszacowane na koszt od 144 do 269 funtów dziennie, w zależności od metody analizy. Odpowiada to od 13 150 do 24 560 funtów w ciągu 3 miesięcy (lub od 52 600 do 98 240 funtów w ciągu 1 roku) [60].

W badaniu *Exuzides 2021* [61] oszacowano koszty opieki jakie generowali pacjenci z NMOSD w latach 2014–2018. Wymagali oni większej liczby usług opieki zdrowotnej i ponieśli znacznie większe koszty hospitalizacji szpitalnej (średni roczny koszt [SD]: 29 054 USD [144 872 USD] w porównaniu z grupą kontrolną 1521 USD [10 759 USD]), usług ambulatoryjnych (24 881 USD [35 463 USD] i 4761 USD [26 447 USD]) oraz wizyty na oddziale ratunkowym (ED) (2400 USD [7771 USD] i 408 USD [2579 USD]). Prawie 12% pacjentów z NMOSD było dodatkowo obciążonych koniecznością wymiany osocza lub leczenia dożylnymi immunoglobulinami G, których mediana roczna wyniosła odpowiednio 1684 USD (566–3817 USD) i 24 353 USD (5425–42 975 USD) [61].

1.8 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie NMOSD można podzielić na leczenie rzutów choroby oraz leczenie zapobiegające kolejnym nawrotom (modulujące przebieg choroby) [65]. Środowisko lekarzy zajmujących się leczeniem NMOSD jednoznacznie wskazuje, iż nadrzędnym celem terapeutycznym dla chorych ze stwierdzoną NMOSD jest jak najszybsze wdrożenie leczenia podtrzymującego, aby zmniejszyć ryzyko kolejnych rzutów choroby i tym samym nie doprowadzić do trwałej niesprawności [32].

1.8.1 Leki stosowane w NMOSD

Leki stosowane w prewencji kolejnego rzutu NMOSD

Inebilizumab

Inebilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który wiąże się z antygenem CD19 [85]. Inebilizumab podaje się dożylnie co 6 miesięcy, rozpoczynając 2 tygodnie po podaniu początkowej dawki nasycającej [8].

Skuteczność i bezpieczeństwo inebilizumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z AQP4-IgG+ (IBZ, n = 161; placebo, n = 52) lub AQP4-IgG- (IBZ, n = 13; placebo, n = 4) NMOSD została udokumentowana w ramach badania *N-MOMentum* [85].

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do wystąpienia rzutu choroby [ocena przez niezależny zaślepiiony komitet]. Wystąpienie rzutu choroby oceniane było w czasie rzeczywistym zgodnie ze szczegółowymi, wstępnie określonymi kryteriami, które były również stosowane przez badaczy w trakcie badania. Zastosowanie inebilizumabu pozwoliło na istotną statystycznie aż 77% redukcję ryzyka wystąpienia rzutu choroby u pacjentów z AQP4-IgG+ NMOSD w porównaniu z placebo (HR = 0,227 [95% CI: 0,121; 0,423]; $p < 0,0001$). Ponadto inebilizumab istotnie zredukował odsetek pacjentów z AQP4+ NMOSD, u których wystąpiło pogorszenie wyników niepełnosprawności wg skali EDSS w porównaniu z placebo (15% w porównaniu z 35%; $p = 0,0047$). Podobne wyniki zaobserwowano w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), która obejmowała pacjentów z NMOSD ogółem. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 125 (72%) z 174 pacjentów otrzymujących IBZ i 41 (73%) z 56 uczestników otrzymujących placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8 (5%) z 174 uczestników otrzymujących IBZ i 5 (9%) z 56 uczestników otrzymujących placebo [85].

Ekulizumab (ECZ)

Ekulizumab to inhibitor składnika dopełniacza 5 (C5), zarejestrowany w leczeniu chorych z NMOSD AQP4+ podawany w dawce 900 mg w postaci dożylnej (*i.v.*) infuzji co tydzień przez pierwsze 4 dawki, a następnie w dawce 1200 mg co 2 tygodnie [28].

Skuteczność i bezpieczeństwo ECZ w NMOSD AQP4+ zostały ocenione i potwierdzone w badaniu *PREVENT* [57]. W tym badaniu pacjentom z AQP4+ NMOSD podawano ekulizumab (n = 96) lub placebo (n = 47). Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z historią ≥ 2 rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub 3 rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, z ≥ 1 rzutem w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym i wynikiem EDSS < 7 . Pacjentom zezwolono na otrzymywanie dodatkowo nioselektywnych leków immunosupresyjnych (z wyłączeniem rytuksymabu). Wystąpienie rzutu choroby stwierdzono u 3 z 96 pacjentów (3%) w grupie ekulizumabu

i 20 z 47 pacjentów (43%) w grupie placebo (HR = 0,06 [95% CI: 0,02; 0,20]; $p < 0,001$). W badaniu nie wykazano, aby leczenie ECZ wpłynęło na poprawę sprawności chorych. Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS wyniosła -0,18 pkt w grupie EKZ i 0,12 pkt w grupie placebo (MD = 0,29 [95% CI: -0,59 do 0,01] [57].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu *PREVENT*, w ramieniu ekulizumabu w porównaniu z placebo były infekcje górnych dróg oddechowych (29% w porównaniu z 13%), ból głowy (23% w porównaniu z 23%), zapalenie nosogardzieli (21% w porównaniu z 19%), nudności (17% w porównaniu z 26%), biegunka (16% w porównaniu z 15%), ból pleców (15% w porównaniu z 13%) i zawroty głowy (15% w porównaniu z 13%). Poważne działania niepożądane (SAE) zgłaszane w obu grupach obejmowały zapalenie płuc (3 pacjentów w grupie ECZ w porównaniu z 1 pacjentem w grupie placebo) oraz zapalenie tkanki łącznej, posocznicy i zakażenie układu moczowego (2 pacjentów na każde zdarzenie w grupie ECZ w porównaniu z brakiem pacjentów w grupie placebo) [57].

Satralizumab (STZ)

Satralizumab to inhibitor receptora IL-6, wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z nieselektywnym leczeniem immunosupresyjnym (IS) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z NMOSD AQP4-IgG+. Schemat dawkowania leku zakłada podanie STZ w dawce 120 mg podskórną (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania, następnie 120 mg podskórną co cztery tygodnie [9].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania satralizumabu u pacjentów z NMOSD oceniano w dwóch randomizowanych badaniach: SAKuraSky i SAKuraStar [56, 86].

W obu badaniach porównywano STZ z placebo u pacjentów z NMOSD. EDSS < 6,5. W badaniu SAKura Star STZ podawano w monoterapii (STZ, n = 63; placebo, n = 32) [56]. natomiast w badaniu SAKuraSky leczenie STZ dodano do trwającej nieselektywnej terapii immunosupresyjnej (STZ, n = 41; placebo, n = 42) [86]. Satralizumab podawany w monoterapii znacząco zmniejszył ryzyko rzutu o 55% (95% CI: 0,23; 0,89; p = 0,018) i o 62% (95% CI: 0,16; 0,88) wśród pacjentów, którzy otrzymywali STZ odpowiednio jako monoterapię oraz leczenie skojarzone. Pacjenci seropozytywni uzyskali lepsze wyniki leczenia STZ zarówno w monoterapii (HR = 0,26 [95% CI: 0,11; 0,63], jak i terapii skojarzonej (HR 0,21; 95% CI 0,06-0,75). Istotność statystyczna wpływu satralizumabu na progresję niepełnosprawności chorych nie została oceniona w żadnym z badań [56, 86].

Satralizumab był stosunkowo dobrze tolerowany. Częstość występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zakażeń nie różniła się istotnie między grupami leczonymi w żadnym z badań [56, 86].

Leki stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym zawartym w ChPL (*off-label*)**Azatiopryna oraz mykofenolan mofetylu**

Od ponad 20 lat w postępowaniu terapeutycznym chorych z NMOSD, w związku z brakiem dedykowanych terapii stosuje się nieselektywne leki immunosupresyjne tj. azatioprynę lub mykofenolan mofetylu. Większość dostępnych danych klinicznych dokumentujących skuteczność tych leków w NMOSD opiera się na wynikach retrospektywnych serii/ opisów przypadków. Ocena ich skuteczności nie była przedmiotem badań RCT, a większość publikacji sugeruje, iż skuteczność tych leków jest gorsza od rytuksymabu [48, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74].

Rytuksymab

Rytuksymab (RTX) jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorom CD20 stosowanym *off-label* w leczeniu chorych z NMOSD. Należy podkreślić, że komórki B będące głównym źródłem autoprzeciwciał AQP4 nie wykazują ekspresji CD20, co może ograniczać działanie rytuksymabu [75].

Skuteczność stosowania rytuksymabu w populacji chorych na NMOSD oceniono w kilku prospektywnych badaniach: *Cabre 2018* [76], 2-letniej, prospektywnej obserwacji stosowano rytuksymab u pacjentów z NMOSD (N= 32); *Kim 2011* [77], 2-letnim, prospektywnym badaniu jednośrodkowym (N = 30); *Li 2018* [78], prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzone w okresie max. 5 lat, w którym rytuksymab podawano w małych dawkach (N = 19); *Seyed Ahadi 2020* [79], prospektywnym badaniu kohortowym ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 13 miesięcy (N = 18). W badaniach wykazano, że leczenie rytuksymabem zmniejsza roczny wskaźnik rzutów choroby (AAR) w porównaniu z okresu przed leczeniem. Jednak należy zwrócić uwagę, iż żadne z wskazanych powyżej badań nie posiadało ramienia porównawczego, więc nie ma możliwości przeprowadzenia porównawczej oceny skuteczności.

W kontekście bezpieczeństwa leczenia rytuksymabem badanie obserwacyjne CIRCLES wykazało, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia RTX w ciągu 5 lat wyniosło około 24% [80]. W badaniu obejmującym 111 pacjentów z AQP4+ NMOSD mediana czasu trwania leczenia RTX wyniosła 3,7 roku (zakres: 0,5 do 13,2 roku), a najczęstszym powodem przerwania leczenia było wystąpienie rzutu podczas otrzymywania terapii [81].

Leczenie rytuksymabem wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, tj. reakcji związanych z infuzją, które występują u 77% pacjentów (nie są specyficzne dla pacjentów z NMOSD) i obejmują świąd, ból głowy, wysypkę lub gorączkę. Ponadto, leczenie to wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem zakażeń i ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Lyella lub zespół Stevensa-Johnsona [82]. Retrospektywne badanie przeprowadzone na grupie 24 pacjentów z AQP4-IgG+ NMOSD wykazało, że 46% pacjentów doświadczyło ciężkiej infekcji (średni okres obserwacji wyniósł 4,4 roku, średnia częstość występowania poważnych infekcji wyniosła 0,32 rocznie). Najczęściej pojawiającą się poważną infekcją było zakażenie układu moczowego (54,2%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (41,7%) [83].

Tocilizumab (TCZ)

Tocilizumab jest inhibitorem receptora IL-6 [84], stosowanym *off-label* w leczeniu pacjentów z NMOSD w dawce 8 mg/kg masy ciała, dożylnie raz na 4 tygodnie [87].

Skuteczność leczenia tocilizumabem stanowiła przedmiot oceny w randomizowanym badaniu TANGO, gdzie oceniano efekty leczenia tocilizumabu u pacjentów z NMOSD doświadczających dużej liczby rzutów choroby w porównaniu z azatiopryną. U 8 (14%) z 59 pacjentów w grupie tocilizumabu i 28 (47%) z 59 pacjentów w grupie azatiopryny wystąpił rzut choroby (HR = 0,24 [95% CI: 0,11; 0,52]; p<0,0001). Częstość

występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była podobna w grupie tocilizumabu (57 (97%) z 59 pacjentów) i w grupie azatiopryny (56 (95%) z 59 pacjentów). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi było zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (18 (31%) z 59 pacjentów w grupie tocilizumabu w porównaniu z 27 (46%) z 59 pacjentów w grupie azatiopryny), zakażenie górnych dróg oddechowych (17 (29%) w porównaniu z 23 (39%)) i zakażenie dróg moczowych (17 (29%) w porównaniu z 21 (36%)). Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie azatiopryny niż w grupie tocilizumabu (9 (15%) z 59 pacjentów w grupie tocilizumabu w porównaniu z 5 (8%) z 59 pacjentów w grupie azatiopryny [84].

Tabela 5. Leki stosowane w terapii chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) w Polsce*

Rejestracja w NMOSD	AZA	MMF	RTX	IBZ	STZ	EKZ	TCZ
		Brak	Tak EU: 2022	Tak EU: 2021	Tak EU: 2019		Brak
Mechanizm działania	Nieselektywny lek immunosupresyjny – pochodna imidazolową 6-merkaptopuryny	Nieselektywny lek immunosupresyjny silny, nieselektywny, odwracalny IMPDH	Przeciwciało monoklonalne anty-CD19	Przeciwciało anty-C19	Inhibitor receptora IL-6	Inhibitor składnika dopełniacza C5	Inhibitor receptora IL-6
Sposób podania leku	p.o.		i.v.	i.v.	s.c.	i.v.	i.v.
Częstotliwość podania leku	Codziennie	Dwie pierwsze dawki Q2W, następnie co 6 miesięcy	W 0 oraz 2 tygodniu następnie co 6 miesięcy	Trzy pierwsze dawki Q2W, następnie Q4W	Cztery pierwsze dawki Q1W, następnie Q2W		Q4W
Dostępne dowody kliniczne stanowiące podstawę rejestracji w NMOSD	Retrospektywne opisy/serie przypadków, nie dowiedziono skuteczności tych terapii w NMOSD	Prospektywne badania obserwacyjne	Badanie RCT- <i>N-Mometum</i>	Badania RCT- <i>Sakura</i>	Badanie RCT- <i>PREVENT</i>		Badanie RCT – TANGO
Skuteczność kliniczna Lek vs kontrola	Nie oszacowano	Nie oszacowano	0,23 (0,12; 0,42)**	0,26 (0,11; 0,63)**	0,06 (0,02; 0,20)		0,24 (0,11; 0,52)
Bezpieczeństwo stosowania Lek vs kontrola	Typowe AE		Brak istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych	Brak istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych	Brak istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem z wyjątkiem bólu głowy oraz infekcji dróg oddechowych	Częstość występowania AR w obu grupach była podobna, natomiast w przypadku ciężkich AR częstość zdarzeń była większa w grupie kontrolnej	
	Przerwanie leczenia		24% w ciągu 5 lat	3% vs 4%	11% vs 12,5%	17% vs 6%	
	38-46% [88]		15-39% [88, 89]	24% w ciągu 5 lat	3% vs 4%	11% vs 12,5%	

* na podstawie wytycznych Zespołu klinicyzacji i Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego; GKS – glikokortykosteroidy, AZA – azatiopryna, MMF – mykofenolan mofetylu, RTX – rytuksymab, IBZ – inebilizumab, STZ – satralizumab, EKZ – eculizumab, TCZ – tocilizumab, Q1W – co 1 tygodnie, Q2W – co 2 tygodnie, Q4W – co 4 tygodnie, IMPDH – dehydrogenaza inozynomonofosforanu, i.v. (intravenous) – dożylnie; ** dla chorych AQP-4-IgG+; UMPDH – inhibitor dehydratogenazy inozynomonofosforanu; ^ autorzy nie przeprowadzili analizy statystycznej dla analizowanego punktu końcowego

1.8.2 Polskie wytyczne kliniczne [32]

Zidentyfikowano jeden dokument odnoszący się postępowania u chorych NMOSD, który został opracowany przez Zespół klinicystów Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [32]. Autorzy wytycznych podkreślają, iż w trakcie ich tworzenia uwzględniono wyniki najnowszych badań klinicznych, zalecenia towarzystw naukowych jak również samo doświadczenie autorów. Algorytm leczenia NMOSD został przedstawiony niżej (Rysunek 3). Wytyczne uwzględniają zalecenia dla dwóch oddzielnych sytuacji klinicznych tj. leczenia rzutu choroby oraz leczenia przewlekłego (modyfikującego przebieg choroby).

Zalecenia dotyczące leczenia rzutu

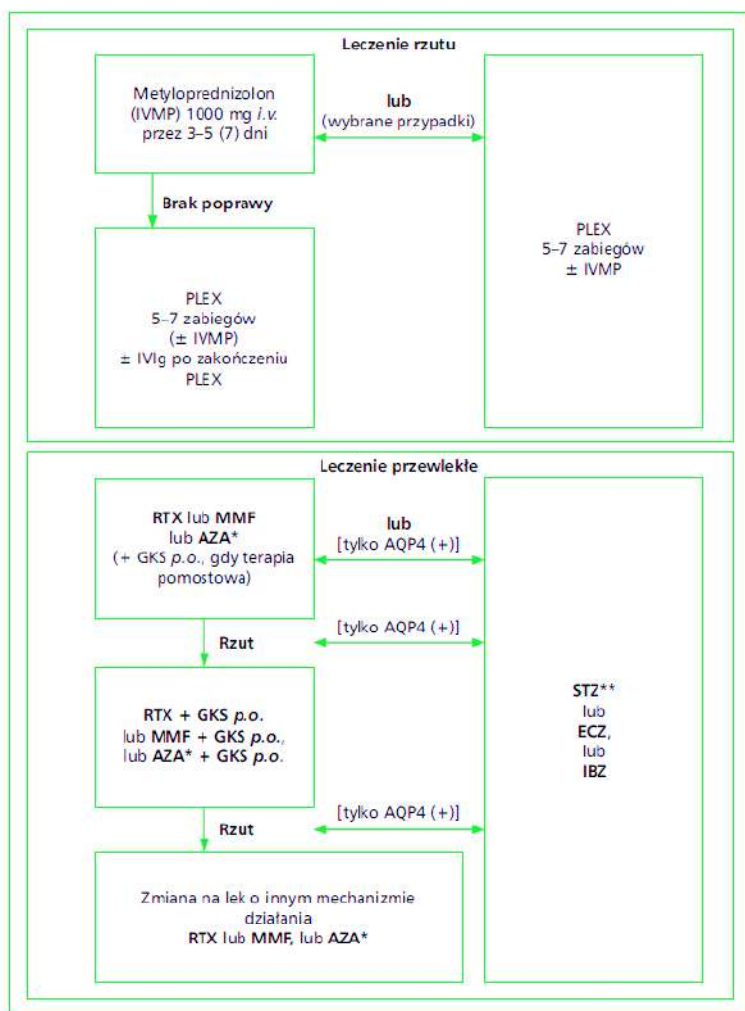
W przypadku rzutu NMOSD zaleca się stosowanie dożylnych wlewów metyloprednizolonu (1 g/d przez 3–5 dni, a w niektórych przypadkach do 7 dni) lub przeprowadzenie wymiany osocza (PLEX, ang. *plasma exchange*). Steroidoterapię należy kontynuować doustnie stopniowo dostosowując dawkę w zależności od ciężkości rzutu. W przypadku ciężkiego rzutu zaleca się przeprowadzenie PLEX jako leczenie pierwszego wyboru. Plazmaferezy są również stosowane, w przypadku braku odpowiedzi na dożylny wlew metyloprednizolonu. Ponadto, można rozważyć dożylną podawanie immunoglobulin poliwalentnych.

Zalecenia dotyczące przewlekłego leczenia

Po rozpoznaniu NMOSD zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia przewlekłego, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby. Każdy rzut NMOSD niesie ze sobą znaczące ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń neurologicznych, pogarszając ogólną sprawność chorego.

Rekomendowane metody leczenia dla NMOSD obejmują:

1. Leki stosowane w seropozytywnym i seronegatywnym NMOSD:
 - nieselektywne leki immunosupresyjne (IS, ang. *immunosuppressants*), takie jak:
 - azatiopryna (AZA), zaleca się tylko w przypadku braku dostępności MMF i/lub RTX,
 - mykofenolan mofetylu (MMF),
 - długoterminowo glikokortykosteroidy (GKS) *p.o.* bądź terapie łączone: IS + GKS *p.o.*
 - przeciwciała monoklonalne: rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*) w cyklicznych wlewach *i.v.*, także w terapii skojarzonej.
2. Leki stosowane w seropozytywnym NMOSD, w którym wymienione poniżej przeciwciała wykazują wysoką skuteczność, mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru
 - inebilizumab (IBZ): podawany dożylnie w monoterapii,
 - ekulizumab (ECZ): podawany dożylnie w monoterapii,
 - satralizumab (STZ): podawany podskórnym; można stosować w monoterapii lub jako terapię skojarzoną z innymi nieselektywnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak glikokortykosteroidy, azatiopryna czy mykofenolan mofetylu.



Rysunek 3. Algorytm leczenia NMOSD [32]

*tylko w przypadku niedostępności RTX lub/i MMF;

**dostępne leczenie w ramach programu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) od 01.11.2022 r.;

i.v. (ang. *intravenous*) — podanie dożylnie; PLEX (ang. *plasma exchange*) — wymiana osocza; IVIg (ang. *intravenous immunoglobulin*) — podanie dożylnie immunoglobulin; MMF — mykofenolan mofetylu; AZA — azatiopryna; GKS — glikokortykosteroidy; p.o. (*per os*) — doustnie; AQP4 (ang. *aquaporin-4*) — akwaporyna 4; STZ — satralizumab; ECZ — ekulizumab; IBZ — inebilizumab

1.8.3 Wybrane zagraniczne wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące, najnowsze wytyczne kliniczne i stanowiska ekspertów klinicznych przedstawiające zalecenia terapeutyczne w leczeniu NMOSD AQP4-IgG+:

- Zalecenia Grupy Badawczej *Neuromyelitis Optica Study Group* (NEMOS) opublikowane przez Kümpfel 2024 [48];
- Międzynarodowy konsensus Delphi dotyczący leczenia pacjentów NMOSD AQP4-IgG+ — opublikowane przez Paul 2023 [49].

Zalecenia Grupy Badawczej *Neuromyelitis Optica Study Group* (NEMOS) [48]

Rekomendacje zostały przygotowane przez roboczą grupę 24 niemieckich neurologów z 15 ośrodków klinicznych NEMOS, specjalizujących się w leczeniu NMOSD.

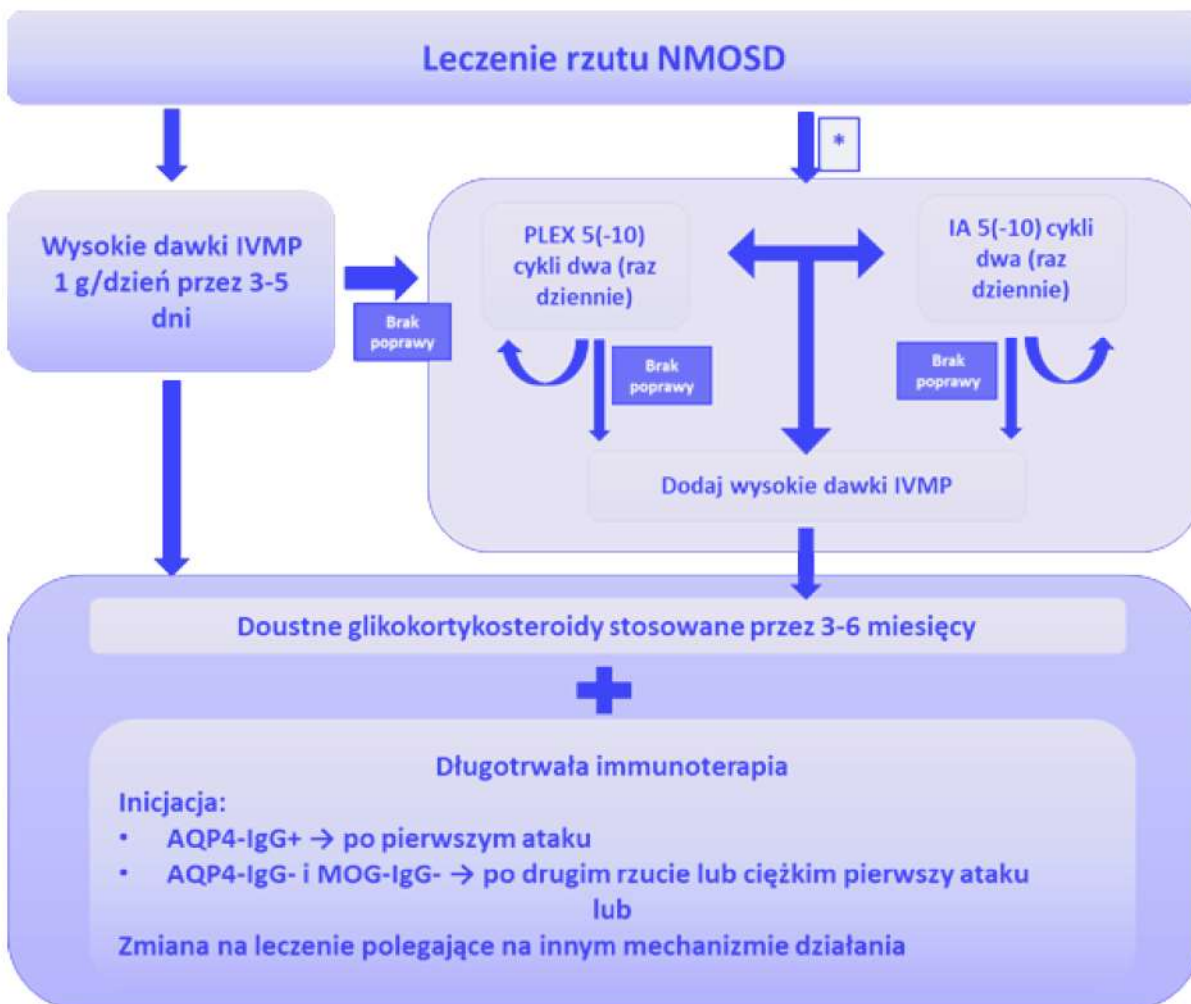
Rekomendacje w przypadku wystąpienia rzutu choroby:

- W przypadku wystąpienia rzutu choroby, należy jak najszybciej rozpocząć leczenie glikokortykosteroidami w dużych dawkach i/lub przeprowadzić aferezę. Następnie przez okres 3-6

miesiący należy kontynuować leczenie doustnymi glikokortykosteroidami lecz w mniejszych dawkach, aby zapobiec kolejnym rzutom choroby. Czas trwania leczenia uzupełniającego glikokortykosteroidami w małych dawkach zależy od statusu serologicznego AQP4-IgG, aktywności choroby, sposobu działania oraz przewidywanego czasu do osiągnięcia efektu zapobiegającego wystąpieniu rzutu po zastosowaniu późniejszej immunoterapii (A1, A2).

- W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami powinno się rozpocząć aferezę wcześniej (A3).
- Afereza może być metodą leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z: niewystarczającą odpowiedzią na glikokortykosteroidy podczas poprzednich rzutów; satysfakcjonującą odpowiedzią na aferezę podczas poprzednich rzutów; ciężkim zapaleniem rdzenia kręgowego (A4).
- W ramach aferezy można zastosować wymianę osocza lub immunoabsorpcję (A5).
- U pacjentów z ciężkimi rzutami można zastosować jednoczesne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów i aferezę (A6).

Schemat leczenia rzutu w NMOSD został przedstawiony na rysunku poniżej (Rysunek 4).



Rysunek 4. Schemat leczenia rzutu NMOSD [48]

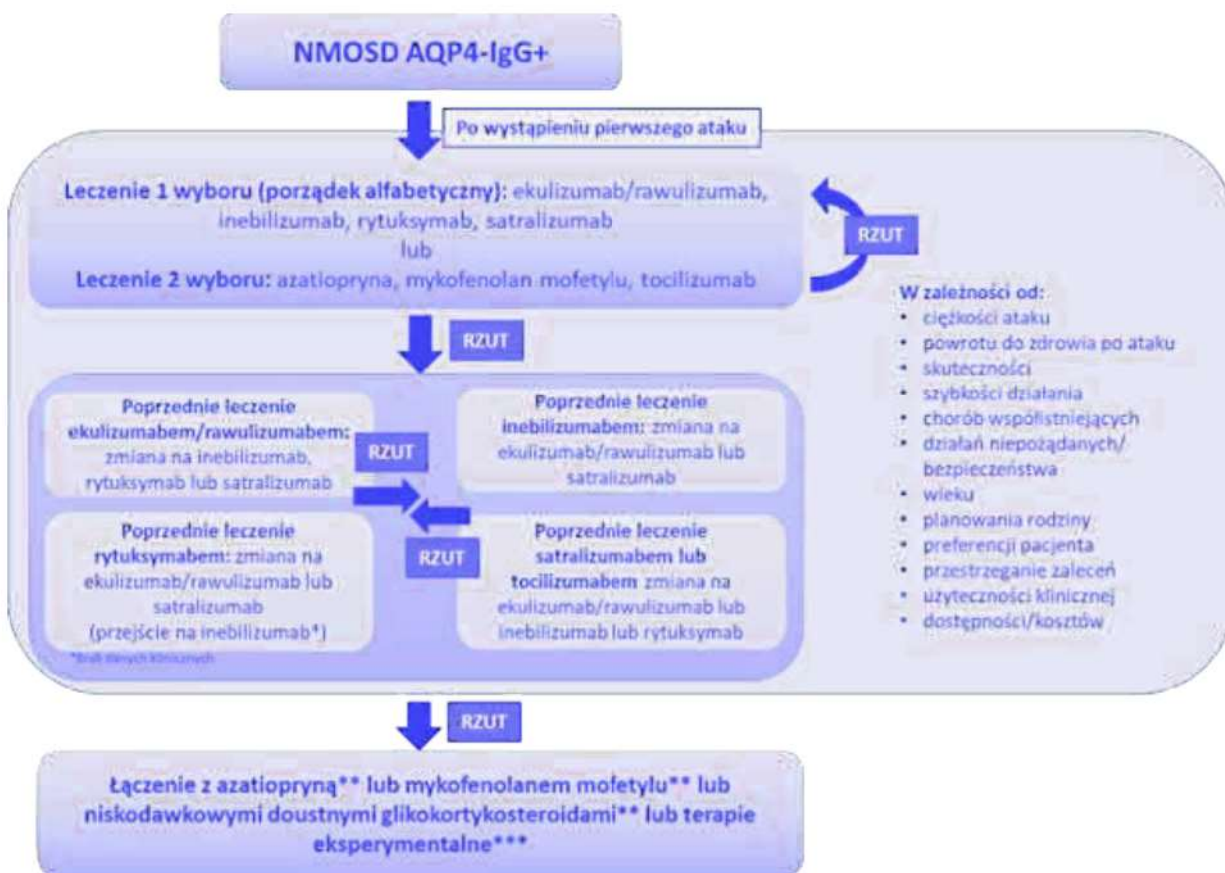
*niewystarczająca odpowiedź na leczenie steroidami podczas poprzednich rzutów lub satysfakcjonująca odpowiedź na aferezę podczas poprzednich rzutów lub w przypadku ciężkiego zapalenia rdzenia kręgowego

IVMP (ang. *intravenous methylprednisolone*) - metyloprednizolon dożylnie; PLEX (ang. *plasma exchange*) — wymiana osocza; IA (ang. *immunoabsorption*) – immunoabsorpcja; AQP4 (ang. *aquaporin-4*) —akwaporyna 4; IgG– immunoglobulina G; MOG (ang. *myelin-oligodendrocyte-glycoprotein*) - glikoproteina mieliny oligodendrocytów

Rekomendacje dotyczące przewlekłego leczenia NMOSD AQP4-IgG+:

- Długotrwałą immunoterapię należy proponować pacjentom z NMOSD z AQP4-IgG+ po pierwszym ataku (B1),
- U pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby po zastosowaniu leków niezarejestrowanych w leczeniu tej jednostki chorobowej (ang. *off-label therapies*) i nie wykazują znaczących skutków ubocznych, nie ma konieczności zmiany leczenia (B2),
- Niselektywne leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, doustne glikokortykosteroidy) mogą być stosowane, jednakże przyjmuje się, że ich skuteczność jest niższa niż leków biologicznych (B3).
- Niskie dawki glikokortykosteroidów nie powinny być stosowane jako monoterapia w celu zapobiegania rzutom, chyba że nie ma innych opcji terapeutycznych (B4).
- Inebilizumab, ekulizumab/rawulizumab, rytuksymab, satralizumab i tocilizumab to wysoce skuteczne terapie dla NMOSD z AQP4-IgG+. Nie ma dowodów na wyższość jednego leku nad drugim, docelowy lek wybiera się w zależności od potrzeb klinicznych/sytuacji (B5).
- Długoterminową immunoterapię u chorych z NMOSD AQP4-IgG+ należy rozpocząć od jednego z przeciwciał monoklonalnych: inebilizumab, ekulizumab/rawulizumab, rytuksymab lub satralizumab, o ile są one dostępne (B6).
- Wybór immunoterapii powinien opierać się na takich czynnikach jak: ciężkość rzutu, powrót do zdrowia po rzucie, skuteczność, szybkość działania, choroby współistniejące, działania niepożądane/bezpieczeństwo/śmiertelność związana z lekiem, wiek, planowanie rodziny, preferencje pacjenta, przestrzeganie zaleceń, użyteczność kliniczna oraz dostępność/koszty (B7).
- Długoterminową immunoterapię przeciwciałami monoklonalnymi należy rozpocząć jako monoterapię, chyba że współistniejące schorzenia wymagają połączenia z klasycznymi niselektywnymi lekami immunosupresyjnymi (B8). To nie wpływa na zalecenie stosowania niskich dawek doustnych glikokortykosteroidów jako stopniowego odstawienia doustnego po leczeniu rzutu oraz jako terapii pomostowej przy zmianie immunoterapii (punkty A2 i B15).
- W przypadku niepowodzenia niselektywnymi lekami immunosupresyjnymi, leczenie powinno zostać przeprowadzone przy użyciu przeciwciała monoklonalnego (B12).
- W przypadku niepowodzenia leczenia przeciwciałem monoklonalnym, terapię należy zmienić na inne przeciwciało monoklonalne, najlepiej o innym mechanizmie działania (B13).
- Przerwa między terapiami powinna być jak najkrótsza i opierać się na mechanizmie działania oraz czasie do rozpoczęcia działania kolejnej terapii, oraz po analizie ryzyka związanego z wystąpieniem skutków ubocznych, wynikających z nakładających się terapii (B14).
- Przy zmianie immunoterapii należy zastosować terapię pomostową z niską dawką doustnych glikokortykosteroidów przez okres od 3 do 6 miesięcy, w zależności od mechanizmu i czasu rozpoczęcia działania kolejnej terapii, czasu działania poprzedniej terapii, aktywności choroby, chorób współistniejących oraz skutków ubocznych (B15).
- Immunoterapię należy kontynuować u stabilnych pacjentów z NMOSD z dodatnim wynikiem AQP4-IgG, a pacjentów trzeba ściśle monitorować, jeśli leczenie zostanie tymczasowo lub na stałe przerwane z powodu skutków ubocznych lub decyzji pacjenta (B16).

Schemat leczenia przewlekłego chorych na NMOSD AQP4-IgG+ przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 5. Schemat leczenia przewlekłego chorych na NMOSD AQP4-IgG+ [48]

**w krajach, w których nie są dostępne przeciwciała monoklonalne, można zastosować kombinację azatiopryny/mykofenolanu mofetylu i glikokortykosteroidów

***przerywana wymiana osocza/immunoabsorpcja lub przeszczep komórek krwiotwórczych. U dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można zastosować immunoglobuliny dożylnie; Jeśli inne metody leczenia nie są dostępne, można zastosować metotreksat i takrolimus
AQP4 (ang. aquaporin-4) —akwaporyna 4; IgG (ang. immunoglobulin G) —immunoglobulina G

Wytyczne oparte na międzynarodowym konsensusie Delphi dotyczącym leczenia pacjentów NMOSD AQP4-IgG+ [49]

Do stworzenia wytycznych dotyczących postępowania w przypadku NMOSD AQP4-IgG+ wykorzystano metodę wypracowania konsensusu. Panel Delphi składał się z 24 ekspertów, cały proces przeprowadzono w listopadzie 2021 w 2 rundach głosowania. W pierwszej rundzie 23/25 stanowisk osiągnęło konsensus i zostało zaakceptowane jako ostateczne. Natomiast drugie oświadczenia, których nie zaakceptowano, zostały dostosowane, po czym w drugiej rundzie osiągnęły konsensus. W poniższej tabeli przedstawiono wybrane stanowiska oparte na konsensusie wraz z liczbą panelistów, którzy zgodzili się z ich treścią.

Tabela 6. Stanowisko ekspertów oparte na konsensusie Delphi dotyczącym leczenia pacjentów NMOSD AQP4-IgG+

Nr	Stanowisko oparte na konsensusie	Liczba (%) panelistów, którzy zgodzili się z treścią stanowiska
Dotycząca wprowadzenia inebilizumabu, ekulizumabu oraz satralizumabu		
1.	U dorosłych pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+, ekulizumab może być wprowadzony w momencie diagnozy, po pierwszym ataku lub po rzucie z powodu niepowodzenia dotychczasowego leczenia.	14/18 (77,8%)
2.	U dorosłych pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+, inebilizumab może być wprowadzony w momencie diagnozy, po pierwszym ataku lub po rzucie z powodu niepowodzenia dotychczasowego leczenia.	18/18 (100%)

3.	U dorosłych pacjentów oraz dzieci >12 r.ż. z NMOSD AQP4-IgG+, satralizumab może być wprowadzony w momencie diagnozy, po pierwszym ataku lub po rzucie z powodu niepowodzenia dotychczasowego leczenia.	17/18 (94,4%)
4.	Najważniejszymi czynnikami przy podejmowaniu decyzji dotyczących terapii biologicznych NMOSD są skuteczność i bezpieczeństwo.	18/18 (100%)
5.	Oprócz skuteczności i bezpieczeństwa, aktywność choroby i ciężkość rzutów, akceptowalność drogi podania terapii oraz korzyści w przypadku współistniejących chorób są ważnymi czynnikami przy wyborze terapii biologicznej NMOSD.	18/18 (100%)
6.	W przypadku nowo zdiagnozowanych pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+, wybór między ekulizumabem, inebilizumabem a satralizumabem zależy od preferencji pacjenta (należy wziąć pod uwagę częstotliwość dawkowania, drogę podania oraz akceptację potencjalnego ryzyka związanego z bezpieczeństwem, w tym w czasie ciąży).	18/18 (100%)
7.	Przy wyborze między ekulizumabem, inebilizumabem a satralizumabem u z NMOSD AQP4-IgG+, ważnym czynnikiem jest odpowiedź pacjenta na wcześniejsze terapie podtrzymujące; klinicyści powinni wybierać terapię o alternatywnym mechanizmie działania do wcześniejszych nieudanych terapii.	17/18 (94,4%)
8.	Pacjenci z NMOSD AQP4-IgG+ stosujący nioselektywne leczenie immunosupresyjne <i>off-label</i> (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, doustne sterydy) lub biologiczne <i>off-label</i> (rytuksymab i tocilizumab), którzy obecnie nie doświadczają rzutów lub problemów z tolerancją, nie muszą rozpoczynać leczenia ekulizumabem, inebilizumabem lub satralizumabem.	16/18 (88,9%)
9.	Istnieją dowody na to, że pacjenci z NMOSD, którzy doświadczają aktywności choroby podczas nioselektywnymi lekami immunosupresyjnymi i/lub doustnymi steroidami, osiągną korzyść z dodania terapii biologicznych (ekulizumab, inebilizumab, satralizumab).	16/18 (88,9%)
Dotyczące monoterapii, terapii łączonej oraz zmiany leczenia		
10.	Ekulizumab, inebilizumab lub satralizumab powinny być stosowane w monoterapii u pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+, aby zmniejszyć ryzyko dodatkowych działań niepożądanych związanych z równoczesnym stosowaniem nioselektywnych leków immunosupresyjnych.	15/18 (83,3%)
11.	Choć preferowana jest monoterapia, dowody z randomizowanych badań kontrolnych wykazują, że ekulizumab lub satralizumab mogą być stosowane w połączeniu z nioselektywnym leczeniem immunosupresyjnym, jeśli pacjent już je przyjmuje. Terapia łączona powinna być rozważona, jeżeli chodzi o krótko- i długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję nioselektywnych leków immunosupresyjnych.	18/21 (85,7%)
12.	Chorych na NMOSD AQP4-IgG+, jeśli ekulizumab, inebilizumab lub satralizumab są stosowane w połączeniu z nioselektywnym leczeniem immunosupresyjnym, powinno się obserwować pod kątem działań niepożądanych, a leki immunosupresyjne być stopniowo odstawiane, z uwzględnieniem spodziewanego czasu działania nowej terapii biologicznej.	17/18 (94,4%)
13.	Po zastosowaniu ekulizumabu, inebilizumabu lub satralizumabu, oraz po upewnieniu się, że leczenie zaczęło działać, pacjenci z NMOSD AQP4-IgG+ powinni zmienić terapię na inną z 3 terapii biologicznych, jeśli wystąpi ciężki rzut lub poważne działania niepożądane i biorąc pod uwagę preferencje pacjenta.	16/18 (88,9%)
14.	Przy zmianie leczenia między ekulizumabem, inebilizumabem a satralizumabem, nowa terapia może być rozpoczęta natychmiast po zaprzestaniu poprzedniej, biorąc pod uwagę mechanizm i czas działania.	18/21 (85,7%)
Dane dla pacjentów z współchorobowością		
15.	Obecność współistniejących chorób oraz chorób autoimmunologicznych u pacjentów z NMOSD powinna być brana pod uwagę przy wyborze terapii biologicznej (ekulizumab, inebilizumab lub satralizumab).	18/18 (100%)
16.	Młodzież (od 12 r.ż.) i dorośli z NMOSD z AQP4-IgG+ powinni być leczeni satralizumabem. W przypadku wystąpienia nasilenia choroby, która nie odpowiada na satralizumab, można rozważyć leczenie ekulizumabem lub inebilizumabem, jednak konieczne są dowody z badań klinicznych potwierdzające stosowanie tych leków w tej grupie chorych.	16/18 (88,9%)

Dotycząca bezpieczeństwa		
17.	Pacjenci z NMOSD AQP4-IgG+, którzy są leczeni ekulizumabem, inebilizumabem lub satralizumabem, powinni być monitorowani pod kątem infekcji krótko i długoterminowych.	18/18 (100%)
18.	Niektórzy pacjenci z NMOSD AQP4-IgG+, leczeni ekulizumabem, inebilizumabem lub satralizumabem, powinni być poddawani częstszej kontroli klinicznej (więcej niż dwa razy w ciągu roku): obejmuje to pacjentów z chorobami współistniejącymi, które wpływają na ryzyko infekcji, młodzież, osoby starsze, kobiety w ciąży oraz pacjentów z istotną immunosupresją.	15/18 (83,3%)
20.	Pacjenci z NMOSD AQP4-IgG+, powinni być zaszczepieni na wszystkie aktualne szczepienia przed rozpoczęciem nowych terapii biologicznych (ekulizumab, inebilizumab lub satralizumab), chyba że istnieją wyjątkowe okoliczności.	16/18 (88,9%)

Inebilizumab jest wskazywany w międzynarodowych wytycznych jako wysoko skuteczna terapia rekomendowana w leczeniu NMOSD AQP4-IgG+, na równo z innymi lekami w tym satralizumabem zarówno po wystąpieniu pierwszego ataku, jak również w przypadku wystąpienia rzutów po nieudanym leczeniu innymi lekami stosowanymi w terapii NMOSD. Inebilizumab stosuje się zamiennie z ekulizumabem samym lub z rawulizumabem, rytuksymabem oraz satralizumabem, ponieważ nie ma dowodów na wyższą skuteczność którejkolwiek z substancji. Wybór immunoterapii powinien opierać się na takich czynnikach jak: ciężkość rzutu, powrót do zdrowia po rzucie, indywidualna skuteczność, szybkość działania, choroby współistniejące, działania niepożądane/ bezpieczeństwo/ śmiertelność związana z lekiem, wiek, planowanie rodziny, preferencje pacjenta, przestrzeganie zaleceń, użyteczność kliniczna oraz dostępność/koszty. W przypadku niepowodzenia leczenia przeciwciałem monoklonalnym, terapię należy zmienić na inny lek, najlepiej o odmiennym mechanizmie działania [48, 49].

1.8.4 Aktualna sytuacja refundacyjna w zapobieganiu rzutom choroby

W Polsce jedynym finansowanym dopuszczonym do obrotu w tym wskazaniu przeciwciałem monoklonalnym jest Enspryng (satralizumab). Jest on refundowany w ramach programu lekowego B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” [4], po spełnieniu określonych kryteriów wskazanych programie.

W ramach leków wymienianych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w tej jednostce chorobowej to zarówno leczenie rytuksymabem jak i mykofenolanem mofetylu nie jest zarejestrowane w leczeniu NMOSD, oraz nie jest finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu w Polsce [4].

W przypadku leczenia azatiopryną, nie jest ona zarejestrowana w leczeniu NMOSD, natomiast w odniesieniu do finansowania to zakres wskazań objętych refundacją jest znacznie szerszy i obejmuje wskazania poza rejestracyjne określonych jako: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [4].

1.8.5 Niezaspokojone potrzeby medyczne (ang. *unmet medical need*)

NMOSD to rzadka, przewlekła choroba autoimmunologiczna, która cechuje się nieprzewidywalnymi rzutami choroby prowadzącymi do stopniowego pogarszania się stanu zdrowia i postępującej niepełnosprawności, znacznie obniżając jakość życia pacjentów [50, 52, 54].

Okolo 80–90% pacjentów doświadcza więcej niż jednego rzutu [33]. W artykule Capobianco 2022 [54] przedstawiono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród neurologów, dotyczącego m.in. liczby rzutów u pacjentów z AQP4-IgG+ NMOSD. Wyniki wskazują, że 91% pacjentów w „stabilnym” stanie choroby doświadczało mniej rzutów w porównaniu do pacjentów „niestabilnych”, przy czym średnia liczba rzutów jakie doświadczyli chorzy wyniosła odpowiednio 2,8 i 3,4 [54].

Każdorazowe wystąpienie rzutu wiąże się z trwałym uszkodzeniem neurologicznym i niepełnosprawnością. Pacjenci doświadczają upośledzenia wzroku spowodowanego zapaleniem nerwu wzrokowego, paraliżu, utraty czucia i dysfunkcji pęcherza/jelit z powodu poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego jak również silnych nudności i wymiotów spowodowanych zmianami w okolicy postrema. Pacjenci mogą również odczuwać zmęczenie, depresję, zaburzenia funkcji poznawczych, spastyczność i ból [54].

Chociaż nasilenie rzutów może być różne, powrót do zdrowia jest zwykle niepełny, co oznacza, że uszkodzenia neurologiczne i niepełnosprawność kumulują się z każdym nawrotem [54]. U nieleczonych pacjentów z NMOSD około 50% będzie niewidoma i będzie poruszać się na wózku inwalidzkim, a jedna trzecia umrze w ciągu 5 lat od pierwszego ataku [54]. **Dlatego zapobieganie nawrotom, a tym samym unikanie pogłębiania się niesprawności chorych są aktualnie priorytetami terapeutycznymi w NMOSD [54].**

Ze względu na to, że NMOSD jest chorobą nieuleczalną i pacjenci są skazani na przyjmowanie leczenia do końca życia istnieje potrzeba, aby leczenie tej grupy chorych uwzględniało terapię w **wygodnym schematach dawkowania oraz dobrym profilem bezpieczeństwa.**

W systematycznym przeglądzie *Coleman 2012* [53] stwierdzono, że u pacjentów z chorobami przewlekłymi wygodny schemat przyjmowania leku i rzadziej stosowane dawki poprawiają przestrzegania zaleceń lekarskich. Z tego wynika, że możliwość stosowania leków rzadziej zwiększa systematyczność i wydłuża skuteczność w terapii [53].

Uważa się, że chorzy z NMOSD mogą uznać, iż schemat dawkowania ekulizumabu, sataralizumabu i rawulizumabu są mniej wygodne. Ekulizumab należy podawać dożylnie co dwa tygodnie [28], sataralizumab podaje się podskórnie raz w miesiącu [9], natomiast rawulizumab podaje się dożylnie dwa razy w miesiącu [29]. Inebilizumab ma najwygodniejszy schemat dawkowania spośród wszystkich zatwierdzonych leków, obejmujący 6-miesięczne odstępy rozpoczynające się 2 tygodnie po pierwszej dawce nasycającej [8].

Ponadto, warto zwrócić uwagę, w przypadku ekulizumabu, sataralizumabu i rawulizumabu nie wykazano, aby leki te miały korzystny wpływ na opóźnienie progresji niesprawności, mierzonej w skali EDSS. W przypadku badań dla ekulizumabu [55], rawulizumabu [57] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny tego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi grupami, podczas gdy w badaniu SAKura Star [56] nie oceniano tego punktu końcowego w kontekście jego istotności statystycznie. **W przypadku badania dla inebilizumabu wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie poprawy w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS na korzyść leczenia inebilizumabem w porównaniu do placebo.**

Profil bezpieczeństwa leczenia jest niezwykle ważny z uwagi na zagrażający życiu charakter choroby oraz zwłaszcza dla młodych dorosłych z NMOSD, ponieważ prawdopodobnie będą musieli otrzymywać terapię przez resztę życia. Wśród pacjentów przyjmujących ekulizumab występowały zagrażające życiu oraz prowadzące do śmierci infekcje meningokokowe [28]. Rawulizumab ma ten sam mechanizm działania i również zwiększa ryzyko infekcji meningokokowych [29]. W odróżnieniu od wyżej wymienionych inebilizumab wykazał korzystny profil bezpieczeństwa, co zostało udowodnione w badaniu *N-MOMentum*. Co więcej podanie tego leku nie wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia infekcji [66, 85].

W związku powyższym istnieje silna **niespełniona potrzeba** kliniczna dotycząca wprowadzenia obok sataralizumabu leczenia, które zapobiega rzutom i zmniejsza nasilenie niepełnosprawności u pacjentów z AQP4+ NMOSD, zapewnia szerokie spektrum działania (terapia anty-CD19), oraz oferuje prosty schemat dawkowania i dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych obecnie dostępnych metod leczenia.

2. INTERWENCJA

Produkt leczniczy Uplizna (inebilizumab) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie całej Unii Europejskiej w dniu 25 kwietnia 2022 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma *Horizon Therapeutics Ireland DAC* [8].

2.1 Informacje o ocenianej interwencji

W tabeli poniższej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) [8].

Tabela 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uplizna [8, 22]

Nazwa handlowa, substancja czynna	Uplizna, Inebilizumab
Skład jakościowy i ilościowy	Uplizna 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Kod ATC	L04AA47
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. Wartość pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 280 mOsm/kg.
Rodzaj i zawartość opakowania	10 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z tworzywa elastomerycznego oraz aluminiowym kapsłem typu flip-off w kolorze mglistoszarym. Opakowanie zawiera 3 fiolki.
Wskazania rejestracyjne	Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i>), którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG).
Mechanizm działania	Inebilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z CD19, powierzchniowym antygenem komórkowym obecnym na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B, w tym plazmoblastach i niektórych plazmocytach. Po związaniu z limfocytami B na powierzchni komórek inebilizumab wspiera cytolizę komórkową zależną od przeciwciał (ADCC, ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>) oraz fagocytozę zależną od przeciwciał (ADCP, ang. <i>antibody-dependent cellular phagocytosis</i>). Uważa się, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w patogenezie NMOSD. Nie jest znany dokładny mechanizm, za pomocą którego inebilizumab wywiera terapeutyczne działanie w przypadku NMOSD, jednak przypuszczalnie polega on na deplecji limfocytów B i może obejmować hamowanie wydzielania przeciwciał, prezentację antygenów, interakcję między limfocytami B i T oraz wytwarzanie mediatorów zapalnych.
Dawkowanie	Dawki początkowe Zalecana dawka nasycająca to 300 mg (3 fiolki po 100 mg) podawane w infuzji dożylniej, a następnie, dwa tygodnie później, kolejne 300 mg podawane w infuzji dożylniej. Dawki podtrzymujące Zalecana dawka podtrzymująca to 300 mg podawane w infuzji dożylniej co 6 miesięcy. Inebilizumab jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Opóźnienie podania lub pominięcie dawki W razie pominięcia infuzji inebilizumabu należy ją podać tak szybko, jak to możliwe i nie opóźniać jej podania do czasu kolejnej planowanej dawki.
Sposób podawania	Podanie dożylne

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu NMOSD, z dostępem do odpowiedniego zaplecza medycznego wspomagającego postępowanie kliniczne w razie ewentualnego wystąpienia ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z infuzją.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania leku Uplizna są stale monitorowane. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
Niezbędne informacje dodatkowe	Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się w roztworze cząstki stałe lub przebarwienia.
Czas stosowania	Inebilizumab jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. W przypadku zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy natychmiast całkowicie zaprzestać leczenia i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające. W przypadku niezbyt ciężkich reakcji związanych z infuzją postępowanie może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leczenia objawowego.
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	23 lutego 2024 r.
Wskazania zarejestrowane w Polsce	Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i>), którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG).
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [24]
Status refundacyjny w Polsce	Brak finansowania
Warunki wnioskowanej oceny/refundacji	W ramach programu lekowego

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej interwencji dostępne są w ChPL leku Uplizna [8].

2.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla leku Uplizna (inebilizumab) przeszukano następujące źródła:

- Polska: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: <https://www.aotm.gov.pl/>,
- Niemcy: IQWiG/G-BA, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*: <https://www.iqwig.de/>, Der Gemeinsame Bundesausschuss: <https://www.g-ba.de/>,
- Francja: HAS, *The Haute Autorité de Santé*: <http://www.has-sante.fr/>,
- Irlandia: NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics*: <http://www.ncpe.ie/>,
- Wielka Brytania: NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence*: <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja: SMC, *Scottish Medicines Consortium*: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Holandia: ZN (ZIN), *Zorginstituut Nederland*: <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Nowa Zelandia: PHARMAC, *Te Pātaka Whaioranga – Pharmac*: <http://www.pharmac.govt.nz/>,
- Australia: PBAC, *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee*: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Kanada: CDA-AMC, *Canada's Drug Agency /l'Agence des médicaments du Canada*: <http://www.cadth.ca/>,
- Walia: AWMSG, *All Wales Medicines Strategy Group*: <https://awttc.nhs.wales/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słów kluczowych: Uplizna, inebilizumab.

Tabela 8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji we wskazaniu NMOSD*

Organizacja	Kraj	Rok	Rekomendacja
AOTMiT [11]	Polska	-	Nie odnaleziono
IQWiG/G-BA [12]	Niemcy	19.01.2023	Oceniono**
HAS [13]	Francja	19.10.2022 24.05.2023	Pozytywna Odnowienie decyzji
NCPE [14]	Irlandia	-	Nie odnaleziono
NICE [15]	Wielka Brytania	2024	Wniosek wycofano
SMC [16]	Szkocja	-	Nie odnaleziono
ZN (ZIN) [17]	Holandia	-	Nie oceniono
PHARMAC [18]	Nowa Zelandia	-	Nie odnaleziono
PBAC [19]	Australia	-	Nie odnaleziono
CDA-AMC [20]	Kanada	13.03.2024	Warunkowa pozytywna rekomendacja
AWMSG [21]	Walia	-	Nie odnaleziono

* w dniu 04.06.2024 roku, ** nie udowodniono korzyści klinicznej

Zidentyfikowano jedną pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Uplizna w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), wydaną 19 października 2022 r. przez francuską agencję *Haute Autorité de Santé* (HAS). Odnowienie decyzji nastąpiło 24.05.2023 r.

Agencja CDA-AMC dnia 13.03.2024 r. wydała warunkową pozytywną rekomendację produktu leczniczego Uplizna, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu nie wyższego niż najtańszy obecnie refundowany lek porównawczy stosowany w leczeniu NMOSD. Ponadto Uplizna powinna być przepisywana przez neurologów z doświadczeniem w leczeniu NMOSD oraz nie powinna być wprowadzana podczas epizodu nawrotu NMOSD ani stosowana w połączeniu z rytuksymabem, satralizumabem, ekulizumabem lub rawulizumabem.

Agencja G-BA oceniła lek Uplizna, wskazując, iż w ramach przedstawionych materiałów Wnioskodawcy nie udowodniono istnienia dodatkowej korzyści klinicznej z zastosowania inebilizumabu (względem wybranego na potrzeby oceny wniosku komparatora).

Szczegółowy opis uzasadnienia zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w Załączniku I.

3. ALTERNATYWNE TECHNOLOGIE MEDYCZNE (KOMPARATORY)

3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się 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 warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Wytyczne podkreślają, że na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Również obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2,3].

Ponadto należy rozważyć również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia celu terapeutycznego takiego jak w przypadku ocenianej interwencji. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych.

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Uplizna® dotyczy dorosłych chorych, spełniających łącznie wszystkie poniższe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego:

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 anty-AQP4;
4. EDSS od 0 do 8,0 łącznie;
5. brak przeciwwskazań do stosowania inebilizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL);
6. w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji [6].

Opcje terapeutyczne dostępne w leczeniu NMOSD w Polsce

Według polskich zaleceń dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w prewencji występowania kolejnego rzutu NMOSD leczenie różnicuje się biorąc pod uwagę status przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 [32]. Wynika to z faktu, iż obecnie dla chorych określanych jako NMOSD AQP4-IgG+ dostępne są nowoczesne, skuteczne i bezpieczne terapie celowane, których mechanizm działania związany jest z hamowaniem wytwarzania patogennych przeciwciał uczestniczących w rozwoju NMOSD.

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu seropozytywnego NMOSD rekomenduje się następujące terapie, które mogą być również stosowane jako leki pierwszego wyboru [32]:

- inebilizumab (IBZ): podawany dożylnie w monoterapii,
- satralizumab (STZ): podawany podskórnie; można stosować w monoterapii lub jako terapię skojarzoną z innymi nieselektywnymi lekami immunosupresyjnymi;
- ekulizumab (ECZ): podawany dożylnie w monoterapii.

Wszystkie wskazane powyżej opcje terapeutyczne stanowią zarejestrowane leki w leczeniu NMOSD. Ich rejestracja obejmuje wyłącznie leczenie chorych ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4. Zostały one dopuszczone do obrotu na podstawie wyników badań dowodzących ich wysokiej skuteczności i dobrego bezpieczeństwa leczenia. Stąd obecnie wytyczne postulują, że leki te stanowią terapię z wyboru dla tej grupy chorych [48, 49].

Ponadto, zgodnie z wytycznymi w leczeniu seropozytywnym i seronegatywnym NMOSD zaleca się następujące terapie [32,32]:

- przeciwciało monoklonalne: rytuksymab;
- nieselektywnie działające leki immunosupresyjne, takie jak:
 - mykofenolan mofetylu,
 - azatiopryna, jedynie w przypadku braku dostępności rytuksymabu i/lub mykofenolanu mofetylu;

Wszystkie wskazane powyżej opcje terapeutyczne stosowane są jako leki *off-label*.

]. Wskazane rekomendacje podkreślają, iż brak jest wiarygodnych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności tych leków w NMOSD, a w świetle zidentyfikowanych danych niższej jakości należy przyjąć, iż cechują się one niższą skutecznością niż dostępne od niedawna terapie celowane [48]. Warto również dodać, iż leki immunosupresyjne posiadają mniej korzystny profil bezpieczeństwa ze względu na ich nieselektywny sposób działania. Najczęściej obserwuje się leukopenię, małopłytkowość, zdarzenia żołądkowo-jelitowe i infekcje. Ponadto, w dłuższym okresie stosowania w ramach leczenia przewlekłego wzrasta ryzyko występowania nowotworów u chorych stosujących nieselektywne leki immunosupresyjne [32].

Wytyczne wskazują również, iż w przypadku, gdy u pacjenta, u którego pomimo zastosowanego leczenia przewlekłego wystąpi rzut choroby (rzadziej nietolerancja leczenia) należy niezwłocznie zmienić leczenie na inny lek o odmiennym mechanizmie działania [32, 48, 49]. Jednocześnie, w przypadku, gdy chory pozostaje w okresie remisji podczas stosowania nieselektywnych leków stosowanych *off-label* (rytuksymabu oraz nieselektywnych leków immunosupresyjnych), nie zaleca się zmiany leczenia (w tym na nowoczesne leki celowane) do momentu wystąpienia rzutu choroby [48, 49].

Podsumowując, spośród wszystkich dostępnych leków możliwych do zastosowania w leczeniu NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 w momencie kwalifikacji chorych do leczenia przewlekłego należy rozważyć w pierwszej kolejności wybór leków celowanych (jeśli są dostępne i możliwe do zastosowania), a dopiero kolejno możliwość zastosowania leczenia mniej skutecznego, z udziałem rytuksymabu lub nieselektywnego leczenia immunosupresyjnego (głównie MMF, AZA stosowana w przypadku braku RTX i MMF).

Opcje terapeutyczne finansowane w leczeniu NMOSD w Polsce

Aktualnie w leczeniu NMOSD, spośród leków zarejestrowanych do stosowania w tej jednostce chorobowej finansowany jest jedynie satralizumab [3]. Lek ten, stanowiący terapię o wysokiej innowacyjności jest refundowany (z funduszu medycznego) w ramach programu lekowego B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” [4], po spełnieniu następujących kryteriów włączenia łącznie:

1. wiek powyżej 12 roku życia;
2. rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych;
3. potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4;
4. EDSS od 0 do 6,5 łącznie;
5. brak przeciwwskazań do stosowania satralizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL);
6. brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6;

7. w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji [4].

Zgodnie z zapisami PL dla satralizumabu lek może być stosowany zarówno w monoterapii jak i w ramach leczenia skojarzonego z nieselektywnymi lekami immunosupresyjnymi [4].

Warto podkreślić, iż kryteria włączenia do PL dla satralizumabu podobnie, jak kryteria włączenia do proponowanego PL dla inebilizumabu są zbliżone i dotyczą chorych dorosłych (w STZ od 12 roku życia co wynika z potwierdzonej skuteczności w tej grupie chorych na podstawie danych z *SAkura Sky*), z rozpoznaniem chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych, z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4, z EDSS od 0 do 6,5 pkt włącznie (w PL dla inebilizumabu do 8 pkt łącznie, co wynika z potwierdzonej skuteczności w tej grupie chorych na podstawie danych z badania *N-MOMentum*). Ponadto, u chorych należy stwierdzić brak przeciwwskazań do leczenia odpowiednio satralizumabem oraz inebilizumabem oraz w przypadku kobiet w wieku rozrodczym zalecane jest stosowanie antykoncepcji.

W ramach leków możliwych do zastosowania w tej jednostce chorobowej to zarówno leczenie rytuksymabem jaki i mykofenolanem mofetylu nie jest finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu w Polsce [4].

[redacted] Jeśli chodzi o leczenie azatiopryną to może być ono finansowane dla chorych z NMOSD w ramach wskazań poza rejestracyjnych określonych jako: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [4].

Praktyka kliniczna leczenia NMOSD w Polsce

[redacted]

[redacted] co wynika m.in. z aktualnych zaleceń klinicznych wskazujących, iż takie postępowanie zmniejszy ryzyko dodatkowych działań niepożądanych związanych z równoczesnym stosowaniem nieselektywnych leków immunosupresyjnych [48, 49]. Wytyczne wskazują, iż nieselektywne leki immunosupresyjne powinny być stopniowo odstawiane, z uwzględnieniem spodziewanego czasu działania kolejnej terapii [48].

[redacted]

[redacted]



Podsumowanie wyboru komparatora

Podsumowując, biorąc pod uwagę finansowanie leczenia NMOSD w Polsce oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia tej grupy chorych jedynym właściwym komparatorem dla inebilizumabu jest satralizumab. Powyższy wybór technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2, 3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

3.2 Charakterystyka wybranych technologii alternatywnych

Produkt leczniczy Enspryng (satralizumab) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE dnia 24 czerwca 2021 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma *Roche Registration GmbH* [9, 23]. Enspryng (satralizumab) posiada status leku sierocznego nadany mu przez EMA dnia 27 czerwca 2016 r. we jest wskazaniu choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) [10].

Tabela 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng [9, 23]

Nazwa handlowa, substancja czynna	Enspryng, satralizumab
Skład jakościowy i ilościowy	Enspryng 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
Kod ATC	L04AC19
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)
Wygląd produktu leczniczego	Płyn bezbarwny do lekko żółtawego. Odczyn pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 310 mOsm/kg.
Rodzaj i zawartość opakowania	1 ml roztworu w ampułko-strzykawce (polimerowej) z zamontowaną igłą ze stali nierdzewnej, wyposażonej w polipropylenową, sztywną osłonę igły z gumy chlorobutyłowej i zamkniętej tłokiem zakończonym korkiem z gumy chlorobutyłowej. Ampułko-strzykawka zawiera etykietę i składa się z automatycznej osłony igły, tłoku strzykawki i poszerzonego kołnierza strzykawki. Wielkości opakowań: opakowanie zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Wskazania rejestracyjne	Produkt leczniczy Enspryng jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z nieselektywną terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i> , NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG)

Mechanizm działania	Satralizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibody</i> , mAb) z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów. Stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy jest podwyższone w okresach aktywności choroby u pacjentów z NMO i NMOSD. Funkcje IL-6 są związane z patogenezą NMO i NMOSD, np. z aktywacją limfocytów B, różnicowaniem limfocytów B do plazmoblastów i produkcją patologicznych autoprzeciwciał np. przeciwko AQP4 - białku kanału wodnego, ulegającym ekspresji w OUN głównie na astrocytach, aktywacją i różnicowaniem limfocytów Th17, hamowaniem limfocytów T regulatorowych i zmianami przepuszczalności bariery krew-mózg
Dawkowanie	Produkt leczniczy Enspryng może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z doustnymi kortykosteroidami (OCs), azatiopryną (AZA) lub mykofenolanem mofetylu (MMF). Dawkowanie u młodzieży ≥ 12 lat z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo, jak u pacjentów dorosłych. <i>Dawki nasycające</i> Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.). <i>Dawki podtrzymujące</i> Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.
Sposób podawania	Podanie podskórne
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica, NMO) lub NMOSD.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania leku Enspryng są stale monitorowane. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
Niezbędne informacje dodatkowe	Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Nie stosować strzykawki, jeśli uległa zamrożeniu. Strzykawkę należy zawsze przechowywać w suchym miejscu. Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Jeśli produkt nie jest otwarty i jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym, strzykawka może być wyjęta z lodówki i pozostawiona w temperaturze poniżej 30°C na okres do 8 dni. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej produktu nie należy z powrotem wkładać do lodówki, ale należy go zużyć lub wyrzucić.
Czas stosowania	Produkt Enspryng jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	24 marzec 2023 r.
Wskazania zarejestrowane w Polsce	Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [25]
Status refundacyjny w Polsce	Refundacja w ramach programu lekowego
Warunki refundacji	Programu lekowy B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” [4]

Szczegółowe informacje dotyczące omawianego komparatora dostępne są w ChPL leku Enspryng [9].

4. ISTOTNE PUNKTY KOŃCOWE

W wyborze efektów zdrowotnych kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Przedstawione efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Celem przewlekłego leczenia chorych na NMOSD jest obniżenie ryzyka wystąpienia rzutu (zwanego też czasami nawrotem) choroby oraz uchronienie pacjenta przed niepełnosprawnością [32]. Stąd w ocenie skuteczności leków dedykowanych chorym z NMOSD zasadne i praktykowane jest dokonanie oceny czasu do pierwszego rzutu (TTFR, ang. *time to first relapse*) [64]. W literaturze w ocenie skuteczności leczenia innych leków stosowanych w NMOSD praktykuje się również ocenę rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*), jednakże wybór jako głównego punktu końcowego TTFR wydaje się być bardziej korzystny ze względu na to, że w przypadku wystąpienia rzutu pacjenci mogą skorzystać z innego leczenia. Ogranicza to niepotrzebną ekspozycję pacjenta na nieskuteczne leczenie. Należy zaznaczyć, że nie ma powszechnie przyjętej definicji rzutu w NMOSD. Definicja rzutu oparta jest na w większości na ocenie klinicznej, definiując rzut choroby jako to wystąpienie nowych objawów neurologicznych lub nasilenie istniejących, trwające co najmniej 24 godziny, w kontekście stabilnego przebiegu choroby NMO przez ponad miesiąc. W badaniach klinicznych, ocena nawrotów może zależeć od badacza, co może wprowadzać stronniczość związana z doświadczeniem, wiedzą oraz innymi subiektywnymi czynnikami [64], dlatego też zalecane jest, aby dodatkowo oceny dokonywał niezależny komitet, zaślepiony co do przydziału chorych do ramion terapeutycznych badania.

Wśród drugorzędowych punktów końcowych należy również rozważyć ocenę w zakresie niepełnosprawności. Podstawowe obszary dotyczące niepełnosprawności w NMOSD obejmują problemy związane z, funkcjami motorycznymi (osłabienie, spastyczność), czuciowymi (drętwienie i ból), funkcjami pęcherza moczowego, jelit, funkcjami seksualnymi i wzrokowymi. Należy wspomnieć, że nie istnieje skala określająca stopień niesprawności dedykowana konkretnie NMOSD. W tym celu wykorzystuje się skalę EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), pierwotnie stworzona na potrzeby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jej zastosowanie w NMOSD jest powszechne. Narzędzie to cechuje się jednak pewnymi ograniczeniami dotyczącymi uwzględnienia stopnia upośledzenia narządu wzroku. Pacjent z izolowanym zapaleniem nerwów wzrokowych nie osiąga w skali EDSS wyniku większego niż 4, nawet w przypadku całkowitej ślepoty obuocnej [91].

Innym istotnym parametrem jest ból, który nie jest typowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dla NMOSD [64].

Jakość życia (QoL, ang. *quality of life*) jest istotnym aspektem w NMO. Jednak brakuje dedykowanych miar QoL dla tej choroby. Obecne podejście obejmuje stosowanie standardowych miar jak SF-36, EQ-5D, miar specyficznych dla urazów rdzenia kręgowego oraz miar związanych ze wzrokiem (np. jakość życia związana z słabym wzrokiem). Pomiar wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROM, ang. *patient reported outcome*

measures) odgrywa istotną rolę w ocenie QoL, jednak takowe nie zostały opracowane dla choroby NMOSD [64].

W ramach oceny bezpieczeństwa w analizie zostaną poddane informacje o zgonach, zdarzeniach i działaniach niepożądanych, w tym tych charakterystycznych dla terapii ocenianej.

5. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

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

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

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

W każdym przypadku ocena efektywności opierać się będzie na danych naukowych, cechujących się najwyższym poziomem wiarygodności. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostanie opatrzony komentarzem.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Uplizna®;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO-UMC;
- Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dane z zakresu efektywności klinicznej i bezpieczeństwa w tym dane z fazy przedłużonej badania głównego;
- Dane z badań obserwacyjnych prezentujące wyniki oceny efektywności praktycznej leku.

6. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ

Analizy zostaną przeprowadzone zgodnie z:

- wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016) [1],
- zapisami Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2],
- rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345) [3],
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins, updated August 2023) [5],
- zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM) [7].

Populacja docelowa: dorośli pacjenci z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*), z obecnością przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG+) zgodnie z zapisami proponowanego PL dla Uplizna [6].

Interwencja: Uplizna (inebilizumab, IBZ) - dawkowanie i sposób podania – zgodnie z ChPL

Komparator: Enspryng (satralizumab, STZ) - dawkowanie i sposób podania – zgodnie z ChPL

Wnioskowane warunki refundacji: Program lekowy

Cel analizy klinicznej (AKL):

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Uplizna® (inebilizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów spełniających łącznie kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, tj:

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 anty-AQP4;
4. EDSS od 0 do 8,0 łącznie;
5. brak przeciwwskazań do stosowania inebilizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL);
6. W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji [6].

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej inebilizumabu względem finansowanego ze środków publicznych satralizumabu.

Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej dla IBZ vs STZ opierać się będą na wynikach porównania pośredniego (metodą Buchera) z wykorzystaniem dwóch badań klinicznych: *N-MOMentum* dla inebilizumabu oraz *SAkura Star* dla satralizumabu.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Cel analizy ekonomicznej (AE):

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii inebilizumabem – produkt leczniczy Uplizna 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w leczeniu dorosłych pacjentów spełniających łącznie wszystkie kryteria kwalifikacji zawarte w zapisach do proponowanego programu lekowego, tj.:

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 anty-AQP4;
4. EDSS od 0 do 8,0 włącznie;
5. brak przeciwwskazań do stosowania inebilizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL);
6. W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji [6].

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Uplizna® stosowanego w monoterapii względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora – tj. satralizumabu. Wyboru komparatorów dokonano zgodnie z Ustawą z 17 sierpnia 2023 r. o zmianie Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2023 poz.1938) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 24 października 2023 r.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA):

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Uplizna® (inebilizumab) w populacji zgodnej z zapisami proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego Uplizna® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona w co najmniej 2-letnim horyzoncie czasowym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Uplizna® we wnioskowanej populacji chorych. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Uplizna® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego.....	9
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO, ang. neuromyelitis optica) oraz chorób ze spektrum NMO (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorders) [32].....	12
Tabela 3. Objawy towarzyszące pierwszemu rzutowi NMO/NMOSD [34].....	17
Tabela 4. Wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej wszystkich pacjentów z NMO oraz pacjentów z wysoko aktywnym NMOSD w porównaniu do grupy kontrolnej [59].....	20
Tabela 5. Leki stosowane w terapii chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) w Polsce*	26
Tabela 6. Stanowisko ekspertów oparte na konsensusie Delphi dotyczącym leczenia pacjentów NMOSD AQP4-IgG+.....	31
Tabela 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uplizna [8, 22].....	35
Tabela 8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji we wskazaniu NMOSD*	37
Tabela 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng [9, 23]	41
Tabela 10. Opis i uzasadnienie istniejących rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji.....	56
Tabela 11. Informacje dotyczące finansowania zarejestrowanych w Polsce w leczeniu NMOSD technologii lekowych [4]; satralizumab finansowany w ramach NMOSD (załącznik F2 leki o wysokim poziomie innowacyjności)	58
Tabela 12. Diagnostyka różnicowa choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorders), choroba związana z obecnością przeciwciał przeciw glikoproteinie oligodendrocytów i mieliny (MOGAD, ang. myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disease) i stwardnienie rozsiane (SM, ang. sclerosis multiplex) [32].....	59
Tabela 13. Diagnostyka różnicowa choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorders) [32].....	59

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i>) [32]	14
Rysunek 2. Powikłania NMOSD [zmodyfikowano na podstawie: 35, pierwotne źródła danych: 36-39]	18
Rysunek 3. Algorytm leczenia NMOSD [32]	28
Rysunek 4. Schemat leczenia rzutu NMOSD [48]	29
Rysunek 5. Schemat leczenia przewlekłego chorych na NMOSD AQP4-IgG+ [48]	31

PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu 02.07.2024).
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938> (data dostępu 02.07.2024).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), Data wydania: 2023.10.24; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (data dostępu 02.07.2024).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (data dostępu 02.07.2024).
5. Higgins J, Thomas J: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4, 2023, <https://training.cochrane.org/handbook/current> (data dostępu 02.07.2024).
6. Projekt programu Lekowego dla Uplizna (inebilizumab) „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (dane nieopublikowane)
7. Mandell BF: Evidence-Based Medicine and Clinical Guidelines, Sep 2022, <https://www.msmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/evidence-based-medicine-and-clinical-guidelines> (data dostępu 02.07.2024).
8. Charakterystyka produktu leczniczego Uplizna, ostatnia aktualizacja: 23 luty 2024 r.; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.06.2024).
9. Charakterystyka produktu leczniczego Enspryng, ostatnia aktualizacja: 24 marzec 2023 r.; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_pl.pdf, (data dostępu 06.06.2024).
10. [EU/3/16/1680 - orphan designation for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders | European Medicines Agency \(EMA\) \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna/uplizna)
11. AOTMiT: <https://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu 04.06.2024).
12. G-BA/IQWiG: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/853/>, <https://www.iqwig.de/projekte/a22-74.html> (data dostępu 04.06.2024).
13. HAS: https://www.has-sante.fr/icms/p_3341919/fr/uplizna-inebilizumab (data dostępu 04.06.2024).
14. NCPE: <https://www.ncpe.ie/> (data dostępu 04.06.2024).
15. NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10522> (data dostępu 04.06.2024) <http://www.nice.org.uk/>
16. SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (data dostępu 04.06.2024).
17. ZN (ZIN): <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (data dostępu 04.06.2024).
18. PHARMAC: <https://pharmac.govt.nz/> (data dostępu 04.06.2024).
19. PBAC: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (data dostępu 04.06.2024).
20. CDA-AMC: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0793_Uplizna-Final_Rec.pdf (data dostępu 04.06.2024).
21. AWMSG: <https://awttc.nhs.wales/> (data dostępu 04.06.2024).
22. EMA, Overview: Uplizna, inebilizumab; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna>, (data dostępu 05.06.2024).

23. EMA, Overview: Enspryng, satralizumab: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enspryng>, (data dostępu 06.06.2024).
24. RPL, Rejestr produktów leczniczych: Uplizna: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data dostępu 06.06.2024).
25. RLP, Rejestr produktów leczniczych: Enspryng: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data dostępu 06.06.2024).
26. WHO, ICD-10: Neuromyelitis optica [Devic]; <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G36.0> (data dostępu 06.06.2024).
27. WHO, ICD-11: Neuromyelitis optica; <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#744293382> (data dostępu 06.06.2024).
28. Charakterystyka produktu leczniczego Solris (ekulizumab), ostatnia aktualizacja: 18 sierpnia 2023 r.; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/solris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 02.07.2024).
29. Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), ostatnia aktualizacja: 29 września 2023 r.; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 02.07.2024).
30. Koton-Carnecka M.: Medycyna Praktyczna: Jak rozpoznawać i leczyć NMOSD, 2022, <https://www.mp.pl/neurologia/aktualnosci/308860.jak-rozpoznawac-i-leczyc-nmosd> (data dostępu: 02.07.2024).
31. [Co to jest NMOSD? \(ptsr.org.pl\)](http://www.ptsr.org.pl)
32. Zakrzewska-Pniewska, B., Bartosik-Psujek, H., Broła, W., Gołębiowski, M., Kalinowska, A., Kułakowska, A., ... & Adamczyk-Sowa, M. (2023). Zasady diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny, 19(1), 24-37.
33. Gospodarczyk-Szot, K., Nojszewska, M., Podlecka-Piętowska, A., & Zakrzewska-Pniewska, B. (2016). Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO. Polski Przegląd Neurologiczny, 12(4), 196-205.
34. Beekman J, Keisler A, Pedraza O, Haramura M, Gianella-Borradori A, Katz E, Ratchford JN, Barron G, Cook LJ, Behne JM, Blaschke TF, Smith TJ, Yeaman MR. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Jun 20;6(4):e580. doi: 10.1212/NXI.0000000000000580.
35. [Home | NMOSD in FOCUS \(nmosd-in-focus.com\)](http://www.nmosd-in-focus.com)
36. Jiao Y, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. Neurology. 2013;81:1197-1204.
37. Cabre P, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:1162-1164.
38. Huda S, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Clinical Medicine. 2019; Vol.19, No 2: 169-76.
39. Kitley J, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain. 2012;135(6):1834-1849.
40. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Enspryng (satralizumab) we wskazaniu monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 8/2022.
42. Delgado-Garcia G, Lapidus S, Talero R, & Levy M. The patient journey with NMOSD: From initial diagnosis to chronic condition. Front Neurol. 2022;13:966428.
43. Szewczyk AK, Papuć E, Mitosek-Szewczyk K, Woś M, Rejdak K. NMOSD-Diagnostic Dilemmas Leading towards Final Diagnosis. Brain Sci. 2022 Jul 6;12(7):885. doi: 10.3390/brainsci12070885.
44. Damiza-Detmer, A., Milewska, M., Pawełczyk, M., Damiza, I., & Głabiński, A. (2019). Spektrum neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)–rozpoznanie, epidemiologia, przebieg kliniczny, leczenie. Aktualności Neurologiczne, 19(1).

45. Bagherieh, S., Afshari-Safavi, A., Vaheb, S., Kiani, M., Ghaffary, E. M., Barzegar, M., ... & Mirmosayyeb, O. (2023). Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, 44(6), 1905-1915.
46. Hor, J. Y., Asgari, N., Nakashima, I., Broadley, S. A., Leite, M. I., Kissani, N., ... & Fujihara, K. (2020). Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Frontiers in neurology*, 11, 501.
47. Papp, V., Magyari, M., Aktas, O., Berger, T., Broadley, S. A., Cabre, P., ... & Illes, Z. (2021). Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Neurology*, 96(2), 59-77.
48. Kümpfel, T., Giehlhuber, K., Aktas, O., Ayzenberg, I., Bellmann-Strobl, J., Häußler, V., ... & Berthele, A. (2024). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)—revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *Journal of Neurology*, 271(1), 141-176.
49. Paul, F., Marignier, R., Palace, J., Arrambide, G., Asgari, N., Bennett, J. L., ... & Vaknin-Dembinsky, A. (2023). International delphi consensus on the management of AQP4-IgG+ NMOSD: recommendations for eculizumab, inebilizumab, and satralizumab. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 10(4), e200124.
50. Banerjee, A., Ng, J., Coleman, J., Ospina, J. P., Mealy, M., & Levy, M. (2019). Outcomes from acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder correlate with severity of attack, age and delay to treatment. *Multiple sclerosis and related disorders*, 28, 60-63.
51. [Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Portal Statystyczny ZUS - Portal Statystyczny ZUS](#) [dostęp 08 sierpnia 2024 r.]
52. Mealy, M. A., Mossburg, S. E., Kim, S. H., Messina, S., Borisow, N., Lopez-Gonzalez, R., ... & Levy, M. (2019). Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Multiple sclerosis and related disorders*, 28, 64-68.
53. Coleman, C. I., Limone, B., Sobieraj, D. M., Lee, S., Roberts, M. S., Kaur, R., & Alam, T. (2012). Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 18(7), 527-539.
54. Capobianco, M., Ringelstein, M., Welsh, C., Lobo, P., deFiebre, G., Lana-Peixoto, M., ... & Wingerchuk, D. M. (2023). Characterization of disease severity and stability in NMOSD: a global clinical record review with patient interviews. *Neurology and Therapy*, 12(2), 635-650.
55. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Kim HJ, Oreja-Guevara C, Nakashima I, Levy M, Shang S, Yountz M, Miller L, Armstrong R, Wingerchuk DM; PREVENT Study Group. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):480-486. doi: 10.1177/13524585211038291. Epub 2021 Sep 9.
56. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
57. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Yountz M, Allen K, Mashhoon Y, Kim HJ. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-1068. doi: 10.1002/ana.26626.
58. Carnero Contentti, E., Lopez, P. A., Pettinichchi, J. P., Criniti, J., Pappolla, A., Miguez, J., ... & Rojas, J. I. (2023). Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorder patients in an Argentinean population: A study from the RelevEM registry. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 9(4), 20552173231205444.
59. Ajmera, M. R., Boscoe, A., Mauskopf, J., Candrilli, S. D., & Levy, M. (2018). Evaluation of comorbidities and health care resource use among patients with highly active neuromyelitis optica. *Journal of the neurological sciences*, 384, 96-103.
60. Hughes, D. A., Bourke, S., Jones, A., Bhatt, R., Huda, S., Mutch, K., & Jacob, A. (2022). Health utilities and costs for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 159.
61. Exuzides, A., Sheinson, D., Sidiropoulos, P., Gholizadeh, S., Magrini, F., Surinach, A., ... & Yeaman, M. R. (2021). The costs of care from a US claims database in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of the Neurological Sciences*, 427, 117553.
62. Mealy, M. A., Boscoe, A., Caro, J., & Levy, M. (2019). Assessment of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using the EQ-5D. *International journal of MS care*, 21(3), 129-134.

63. Huda, S., Whittam, D., Bhojak, M., Chamberlain, J., Noonan, C., Jacob, A., & Kneen, R. (2019). Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical Medicine*, 19(2), 169-176.
64. EMA/CHMP/SAWP/712652/2014 Regulatory workshop on clinical trials designs in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), Report of EMA workshop 10 October 2014 London, Product Development and Scientific Support Department 2015
65. Krzyżanowska, M., Kozon, K., Olszewski, J., & Patyra, A. (2023). Efficacy of satralizumab therapy in the treatment of NMOSD. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 21(3), 64-68.
66. Cree, B. A., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D. M., Fujihara, K., ... & Bennett, J. L. (2024). 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. *The Lancet Neurology*, 23(6), 588-602.
67. Pittock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M., Palace, J., ... & Wingerchuk, D. M. (2019). Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *New England Journal of Medicine*, 381(7), 614-625.
68. Bichuetti DB, Perin MMM, Souza NA, & Oliveira EML. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler*. 2019;25:1150-1161.
69. Stellmann J-P, Krumbholz M, Friede T, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88:639.
70. Wang Y, Ma J, Chang H, Zhang X, & Yin L. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103181.
71. Chen H, Qiu W, Zhang Q, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*. 2017;24:219-226.
72. Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8:2025-2037.
73. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, & Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264:2003-2009.
74. Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020;94:e1645-e1656.
75. Etemadifar M, Salari M, Mirmosayyeb O, et al. Efficacy and safety of rituximab in neuromyelitis optica: Review of evidence. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2017;22:18
76. Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol*. 2018;265:917-925.
77. Kim S-H. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. *Archives of Neurology*. 2011;68:1412.
78. Li T, Zhang L-J, Zhang Q-X, et al. Anti-Rituximab antibody in patients with NMOSDs treated with low dose Rituximab. *J Neuroimmunol*. 2018b;316:107-111.
79. Seyed Ahadi M, Naser Moghadas A, Asgari N, & Sahraian MA. Efficacy and safety of rituximab in patients with refractory neuromyelitis optica spectrum disorders: A prospective observation in Iranian cases. *Caspian J Intern Med*. 2020;11:155-162.
80. Gholizadeh S, Exuzides A, Lewis KE, et al. Clinical and epidemiological correlates of treatment change in patients with NMOSD: insights from the CIRCLES cohort. *J Neurol*. 2023;270:2048-2058.
81. Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology*. 2022;99:e2504-e2516.
82. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, & Paul F. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:888.
83. Carlsson O, Jonsson DI, Brundin L, & Iacobaeus E. Relapses and Serious Infections in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Rituximab: A Swedish Single-Center Study. *J Clin Med*. 2024;13.
84. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:391-401.
85. Cree B, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;394:1352-1363.

86. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *NEJM* 2019;381:2114-2124.
87. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra, ostatnia aktualizacja: 23 luty 2024 r.; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 07.08.2024).
88. Kleiter I & Gold R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*. 2016;13:70-83.
89. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23:1377-1384.
90. Czym jest NMOSD? Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego: <https://ptsr.org.pl/strona/160.co-to-jest-nmosd> (data dostępu:19.08.2024 r.)
91. Jarius, S., Paul, F., Weinshenker, B. G., Levy, M., Kim, H. J., & Wildemann, B. (2020). Neuromyelitis optica. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 85.

ZAŁĄCZNIKI

I. Opis rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Tabela 10. Opis i uzasadnienie istniejących rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Organizacja	Wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
HAS [13]	Leczenie dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).	HAS zatwierdził refundację dla leku Uplizna (inebilizumab), 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: „w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) seropozytywnych wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG)”. Biorąc pod uwagę następujące korzyści: - wykazanie wyższości stosowania monoterapii inebilizumabem w porównaniu z placebo, w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, rozważając następujące punkty końcowe: czas do wystąpienia rzutu oraz pogorszenie wyniku w skali EDSS, - udowodnioną skuteczność w leczeniu NMOSD terapią Uplizna, co jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym wskazaniu, oraz pomimo niewielkich ograniczeń, tj.: - brak danych dotyczących rocznej liczby rzutów, - brak wykazanych korzyści, jeżeli chodzi o jakość życia pacjentów, - brak porównania leku Uplizna z komparatorem używanym w praktyce klinicznej, tj. rytuksymab, komitet ds. Przejrzystości uznaje, że Uplizna (inebilizumab) zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną (CAV III), w leczeniu NMOSD dorosłych pacjentów seropozytywnych wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG).
CDA-AMC [20]	Leczenie dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).	CDA-AMC warunkowo rekomenduje refundację leku Uplizna w ramach publicznych planów lekowych (<i>ang. public drug plans</i>) w terapii dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD). Preparat Uplizna powinien być objęty wyłącznie leczeniem dorosłych pacjentów, którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG) i u których wystąpił co najmniej 1 rzut NMOSD w poprzednim roku lub 2 rzuty NMOSD w ciągu poprzednich 2 lat przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci muszą uzyskać wynik w rozszerzonej skali oceny stanu niepełnosprawności (EDSS, <i>ang. Expanded Disability Status Scale</i>) wynoszący 8 punktów lub mniej. Lek Uplizna powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez neurologów specjalizujących się w leczeniu NMOSD, a koszt Uplizna jest zmniejszony do kwoty nie większy niż najtańszy komparator aktualnie refundowany w leczeniu NMOSD. Nie należy rozpoczynać stosowania leku Uplizna podczas NMOSD nawrotu choroby lub w przypadku stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem, satralizumabem, ekulizumabem lub rawulizumabem. Wnioski komisji CDA-AMC: - W badaniu klinicznym wykazano, że pacjenci leczeni terapią Uplizna uzyskiwali dłuższy czas do pierwszego nawrotu NMOSD oraz mniejsze pogorszenie wyniku w skali EDSS w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo. - Lek Uplizna jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z NMOSD w zapobieganiu nawrotom. - CDA-AMC nie był w stanie oszacować efektywności kosztowej leku Uplizna. Komisja stwierdziła, że nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt leku Uplizna w porównaniu z innymi obecnie refundowanymi metodami leczenia NMOSD. - Szacuje się, że Uplizna będzie generować koszty w publicznych planach lekowych wynoszących około 12,5 miliona dolarów w ciągu najbliższych 3 lat. W związku z brakiem pełnych danych na temat wielkości populacji docelowej, nie jest możliwe określenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

		Szacuje się, że leczenie lekiem Uplizna będzie kosztować około 230 607 dolarów na jednego pacjenta w pierwszym roku od rozpoczęcia leczenia i 153 738 dolarów w każdym kolejnym roku.
G-BA/IQWiG [12]	Leczenie dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).	G-BA dokonał oceny produktu leczniczego Uplizna (inebilizumab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G akwaporyny-4 (AQP4-IgG). Decyzja dotycząca komparatora należy do lekarza. Dodatkowa korzyść, związana ze stosowania inebilizumabu w porównaniu z komparatorem, nie została udowodniona.

II. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Tabela 11. Informacje dotyczące finansowania zarejestrowanych w Polsce w leczeniu NMOSD technologii lekowych [4]; satralizumab finansowany w ramach NMOSD (załącznik F2 leki o wysokim poziomie innowacyjności)

Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Enspryng, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strzyk.	07613326032322	2022-11-01	32940,00	34916,40	34916,40	B.138.FM.	bezpłatny

III. Diagnostyka różnicowa NMOSD, MOGAD, SM

Tabela 12. Diagnostyka różnicowa choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*), choroba związana z obecnością przeciwciał przeciw glikoproteinie oligodendrocytów i mieliny (MOGAD, ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disease*) i stwardnienie rozsiane (SM, ang. *sclerosis multiplex*) [32]

Parametr	NMOSD	MOGAD	SM
Chorobowość/mln	12	20	1342
Zapadalność/mln	2	3,4	68
Wiek	Głównie dorośli, średnio początek ok. 40 r.ż.	Często dzieci, młodzi dorośli	Dorośli, średnio początek ok. 30 r.ż.
Płeć	90% kobiety	Dzieci F = M, dorośli — niewielka przewaga kobiet	75% kobiety
Inne choroby autoimmunologiczne	30–50% klinicznie lub serologicznie	Niezbyt często, zapalenie mózgu NMDA+ /drgawki	Niezbyt często
Pozagałkowe zapalenie nerwu II	Rozległe zmiany, tylna część nerwu II, skrzyżowanie nerwów wzrokowych	Rozległe zmiany, przednia część nerwu II, często obrzęk tarczy nerwu II	Drobne ogniska
Zapalenie rdzenia kręgowego	85% LETM (szyjny i/lub piersiowy odcinek rdzenia)	Zwykle LETM (szyjny i/lub piersiowy odcinek rdzenia oraz często stożek rdzenia), 40% STM	Zwykle STM
Zapalenie rdzenia — obraz przekroju rdzenia	Środkowa część rdzenia, obwodowo	Środkowa część rdzenia, istota szara	Obwodowo
Objawy mózdkowe	+	++	+++
Area postrema	20%	Rzadko	„Nigdy”
Przebieg	Rzutowy	Jednofazowy, rzutowy	Rzutowy, postępujący
Ciężkość rzutów	++	++	+
Poprawa po rzucie	Brak lub niewielka	Zwykle wyraźna, ale często pozostają zaburzenia funkcji zwieraczy	Zwykle znaczna
Obecne białko oligoklonalne w CSF	10-20%	10-20%	> 90%

F (females) — kobiety; M (men) — mężczyźni; NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) — kwas N-metylo-D-asparaginowy; LETM (ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*) — długosegmentowe zapalenie rdzenia kręgowego; STM (ang. *short-segment myelitis*) — krótkosegmentowe zapalenie rdzenia kręgowego; CSF (ang. *cerebrospinal fluid*) — płyn mózgowo-rdzeniowy

IV. Diagnostyka różnicowa: choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Tabela 13. Diagnostyka różnicowa choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*) [32]

Rozpoznanie	Objawy sugerujące rozpoznanie	Badania diagnostyczne
Choroby autoimmunologiczno-zapalne		
Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM, ang. <i>acute disseminated encephalomyelitis</i>)	Kliniczne: - gorączka, zespół oponowy, drgawki, zaburzenia świadomości - wiek < 18. r.ż. - w wywiadzie infekcja poprzedzająca zachorowanie Radiologiczne: - jednoczasowe wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego wielu ognisk w MRI - ogniska w obrębie jąder podstawy	Brak specyficznych badań różnicujących; należy: - zwrócić uwagę na nietypowości w badaniu MRI - obserwować ewolucję kliniczną i radiologiczną w czasie
Toczeń rumieniowaty układowy	Kliniczne: - nefropatia - zapalenie stawów - rumień na twarzy - zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość)	- ANA w surowicy - Przeciwciała anty-dsDNA w surowicy

Zespół Sjögrena	Kliniczne: • zespół suchości (<i>keratoconjunctivitis sicca, xerostomia</i>), zwłaszcza w przypadku obecności innej choroby autoimmunologicznej tkanki łącznej [typowo reumatologicznego zapalenia stawów]) • polineuropatia lub miopatia	Przeciwciała w surowicy: anty-Ro (SS-A) i/lub anty-La (SS-B)
Choroba Behçeta	Kliniczne: • owrzodzenia w jamie ustnej (afty) oraz w obrębie narządów płciowych • zapalenie błony naczyniowej (<i>uveitis</i>) Radiologiczny — ogniska w obrębie jąder podstawy	
Neurosarkoidoza	Kliniczne: • zapalenie błony naczyniowej (<i>uveitis</i>) • zajęcie nerwu wzrokowego i nerwu twarzowego • polineuropatia lub mnoga mononeuropatia Radiologiczne: • zmiany ogniskowe w płucach (RTG, CT) • wzmocnienie opon w MRI po podaniu środka kontrastowego • jednoczesowe wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego wielu ognisk w MRI	• RTG lub CT klatki piersiowej • Ocena stężenia ACE w surowicy i CSF • Scyntygrafia całego ciała z użyciem galu • FDG-PET • ENG • Biopsja
Autoimmunologiczna astrocycypatia związana z kwaśnym białkiem włókiennym gleju (GFAP, ang. <i>glial fibrillary acidic protein</i>)	Kliniczne: • gorączka • zapalenie rdzenia kręgowego • zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych • zapalenie mózgu • ruchy mimowolne • psychoza • napady padaczkowe • zaburzenia zwieraczowe • hiponatremia	• GFAP-IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym • W CSF pleocytoza i podwyższone stężenie białka • W MRI pasmowato-promieniste, okołonaczyniowe wzmocnienie pokontrastowe, okołokomorowo • W 20–25% przypadków zespół paraneoplastyczny (guz jajnika — potworniak)
Procesy nowotworowe		
Rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych	Kliniczne: objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, bóle korzeniowe, Radiologiczny — linijne wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych	Badanie fenotypu komórek w CSF
Chłoniaki		
Zespoły paraneoplastyczne		
Zapalenie mózgu związane z CRMP5 (ang. <i>collapsin response mediator protein 5</i>)	• Zaburzenia psychiatryczne • Polineuropatia • Dysautonomia	• Przeciwciała anty-CV2 skierowane przeciwko GFAP • Drobnokomórkowy rak płuca
Choroby metaboliczne		
Niedobór witaminy B12	Kliniczne: • współistniejąca polineuropatia • objawy żołądkowo-jelitowe • anemia megaloblastyczna Radiologiczne: w przypadku mielopatii typowe zajęcie rdzenia w odcinku piersiowym (sznury tylne), z obecnością zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2 i FLAIR, nierzadko z atrofią w MRI	• Oznaczenie stężenia wit. B12 w surowicy • W przypadku granicznych stężeń wit. B12 w surowicy oznaczenie stężeń MMA oraz homocysteiny • Przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu • Test Schillinga
Schorzenia uwarunkowane genetycznie		
Adrenomieloneuropatia	Kliniczne: współistniejąca polineuropatia	• Ocena stężenia VLCFA • Badanie genetyczne

	Radiologiczne: symetryczne zmiany okołokomorowo w MRI mózgu	• ENG
Dziedziczne paraparezy spastyczne (HSP, hereditary spastic paraplegias)	Postępująca parapareza spastyczna kończyn dolnych Zaburzenia funkcji zwieraczy	• Badanie genetyczne • MRI mózgu i rdzenia kręgowego
Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera	Powolna, bezbolesna utrata widzenia Mogą występować nieprawidłowe rozpoznawanie barw oraz zaburzona reakcja źrenic na światło	Badania genetyczne

MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; ANA (ang. *anti-nuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwnuklearne; dsDNA (ang. *double-stranded DNA*) — dwuniciowe DNA; RTG — badanie radiologiczne; CT (ang. *computed tomography*) — tomografia komputerowa; ACE (ang. *angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę; CSF (ang. *cerebrospinal fluid*) — płyn mózgowo-rdzeniowy; FDG-PET (ang. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy; ENG — elektroneurografia; FLAIR (ang. *fluid-attenuated inversion recovery*) — sekwencja inwersji i powrotu; MMA (ang. *methylmalonic acid*) — kwas metylomalonowy; VLCFA (ang. *very long chain fatty acids*) — bardzo długocięciowe kwasy tłuszczowe