

Analiza Kliniczna

ULTOMIRIS (rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 05 lutego 2026 r.

Ultomiris
(rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA KLINICZNA	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Metodyka	18
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	18
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	22
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	22
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	22
2.2 Ocena bezpieczeństwa	23
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	23
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	23
2.5 Analiza statystyczna	24
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	25
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	28
5 Rawulizumab ± IST vs PBO ± IST – badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i>	31
5.1 Opis metodyki włączonych badań	31
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	35
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	35
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	36
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	40
5.4 Skuteczność kliniczna.....	42
5.4.1 Czas do potwierdzonego rzutu choroby.....	42
5.4.2 Roczna częstość rzutów choroby (ARR).....	45
5.4.3 Roczna częstość rzutów choroby (ARR) wymagających hospitalizacji	45
5.4.4 Ocena sprawności chodu (skala HAI).....	46
5.4.5 Ocena niepełnosprawności (skala EDSS)	47
5.4.6 Ocena jakości życia (kwestionariusz EQ-5D).....	49

5.4.7	Zmniejszenie dawki stosowanych leków immunosupresyjnych	49
5.5	Bezpieczeństwo	49
6	Rawulizumab w populacji pacjentów z nieoptymalnym leczeniem satralizumabem	52
6.1.1	Opis metodyki włączonych badań	52
6.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	53
6.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	53
6.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	54
6.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	57
6.1.4	Skuteczność kliniczna	57
6.1.4.1	Ryzyko wystąpienia rzutu choroby	57
6.1.4.2	Zmiany dawki stosowanych glikokortykosteroidów.....	58
6.1.4.3	Pozostałe kluczowe obserwacje kliniczne	59
6.1.4.4	Ocena biomarkerów	60
6.1.5	Bezpieczeństwo	61
7	Rawulizumab w populacji pacjentów z leczonych satralizumabem – opisy przypadków	62
7.1	Badanie Amano 2025.....	62
7.2	Badanie Jacob 2025	64
7.3	Badanie Takahashi 2025	66
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	69
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	72
10	Badania w toku	75
11	Wyniki	76
12	Dyskusja	84
13	Ograniczenia	87
14	Wnioski końcowe	90
15	Załączniki.....	91
15.1	Rawulizumab vs satralizumab – porównanie pośrednie.....	91
15.1.1	Metodyka porównania pośredniego	91
15.1.2	Skuteczność kliniczna	99
15.1.2.1	Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby	99
15.1.2.2	Roczna częstość rzutów choroby (ARR)	100
15.1.2.3	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku EDSS.....	101
15.1.2.4	Zmiana wyniku EQ-5D VAS	101

15.1.2.5	Zmiany wyniku skali SF-36	102
15.1.3	Bezpieczeństwo	103
15.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	104
15.2.1	Skala NICE	104
15.2.2	Skala AMSTAR 2	104
15.2.3	Skala EQ-5D.....	111
15.2.4	Skala HAI	111
15.2.5	Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkiego 112	
15.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	114
15.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	116
15.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 116	
15.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	117
15.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	117
15.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	118
15.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	119
15.9.1	Badanie CHAMPION-NMOSD	119
15.9.2	Badanie Sato 2025	122
	Wkład autorów w opracowanie raportu	128
	Spis Tabel	129
	Spis Wykresów	132
	Piśmiennictwo	133

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AQP4	Akwaporyna 4
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimensions</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NMODS	Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (z ang. <i>Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RAW	rawulizumab
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAT	satralizumab
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa rawulizumabu (produkt leczniczy Ultomiris) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. *aquaporin-4*, AQP4), w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny rawulizumabu w populacji dorosłych chorych z NMOSD.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii rawulizumabem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorośli (wiek ≥ 18 r.ż.)
 - rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych
 - potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4
 - EDSS od 0 do 7 włącznie
 - niepowodzenie leczenia satralizumabem – wystąpienie rzutu choroby u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub obraz radiologiczny wskazujący na aktywność i/lub progresję choroby w strukturach charakterystycznych dla NMOSD (zgodnie z aktualnymi wytycznymi IPND, ang. *International Panel for NMO Diagnosis*) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL lub brak możliwości zastosowania satralizumabu - obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** rawulizumab (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną [IST])
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowe leczenie immunosupresyjne [IST]; placebo [PBO]

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):**

- skuteczność: czas do potwierdzonego rzutu choroby, roczna częstość rzutów choroby (ARR), roczna częstość rzutów choroby (ARR) wymagających hospitalizacji, sprawność chodu wg skali HAI, ocena niepełnosprawności pacjenta na podstawie skali EDSS, stosowanie leków immunosupresyjnych
- jakość życia
- bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**

- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo, a w przypadku oceny rawulizumabu po niepowodzeniu leczenia satralizumabem w populacji docelowej (przy braku pełnotekstowych dowodów naukowych) – dodatkowo opisy przypadków i doniesienia konferencyjne nieopublikowane dotychczas w formie pełnotekstowej.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na

podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne: *Clardy 2024*, *Makkawi 2024* oraz *John 2025*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej rawulizumabu. Ogółem, przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa przedstawiona w opracowaniu *Clardy 2024* była opublikowaną wersją NMA wykonanej na potrzeby wniosków refundacyjnych Zleceniodawcy, i na jej podstawie przedstawiono dodatkowo porównanie rawulizumabu z satralizumabem. Drugi odnaleziony przegląd systematyczny *Makkawi 2024*, miał na celu ocenę ogólnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów składnika C5 układu dopełniacza i w ramach tej oceny uwzględniono dwa badania, *PREVENT* oraz *CHAMPION-NMOSD*, oceniające odpowiednio ekulizumab oraz rawulizumab. W ramach oceny odnotowano ogółem istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby wobec grupy kontrolnej, istotną poprawę wyniku oceny sprawności chodu w skali HAI oraz istotną poprawę jakości życia według wskaźnika EQ-5D po zastosowaniu ogólnie inhibitorów składnika C5 układu dopełniacza, przy czym nie odnotowano różnic w zmianach wyniku EDSS oraz skali EQ-5D VAS. Profil bezpieczeństwa inhibitorów był podobny do tego obserwowanego w grupie placebo. Ogółem, przegląd potwierdził, że obecnie jedynym badaniem eksperymentalnym opublikowanym dla rawulizumabu (w populacji ogólnej chorych z NMOSD, niezależnie od

stosowanego wcześniej satralizumabu) jest próba *CHAMPION-NMOSD* oraz że inhibitory składnika C5 układu dopełniacza są skuteczne w leczeniu podtrzymującym poprzez zmniejszanie ryzyka rzutów choroby. Trzeci odnaleziony przegląd (*John 2025*) przedstawiał wyniki porównawczej oceny (w ramach metaanalizy sieciowej) terapii stosowanych w zapobieganiu rzutom choroby w przebiegu NMOSD. W analizie uwzględniono 8 badań z randomizacją, w tym badanie *CHAMPION-NMOSD*, które było jedynym badaniem RCT oceniającym rawulizumab, co potwierdzało również wyniki niniejszego przeglądu. W ramach prowadzonej analizy, rawulizumab był statystycznie najbardziej skuteczną terapią w redukcji ryzyka nawrotów NMOSD, wykazując przewagę nad pozostałymi lekami przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa w zakresie infekcji.

Rawulizumab ± IST vs PBO ± IST – badanie *CHAMPION-NMOSD*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne dotyczące zastosowania rawulizumabu u pacjentów z NMOSD – próbę kliniczną *CHAMPION-NMOSD*, opisaną w publikacji *Pittock 2023* oraz doniesieniach konferencyjnych *Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024* oraz *Pittock 2025*.

Badanie *CHAMPION-NMOSD* było wieloośrodkowym badaniem 3 fazy – uwzględniało 58 pacjentów z 36 ośrodków, z 11 krajów. Pacjentów ogółem obserwowano do 2,5 roku w fazie podstawowej badania oraz do 2 lat w okresie długoterminowej kontynuacji, a sponsorem badania była firma Alexion (podmiot zależny od AstraZeneca). W badaniu *CHAMPION-NMOSD* porównano skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w porównaniu z placebo – w badaniu zastosowano tzw. zewnętrzną grupę kontrolną

(ang. *external control*), którą w tym przypadku stanowili pacjenci otrzymujący placebo w ramach badania RCT *PREVENT*, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo leku ekulizumab z placebo.

Głównym punktem końcowym badania był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby w grupie rawulizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną badania *PREVENT*. Dodatkowo oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w sposób hierarchiczny, przy poziomie istotności $p = 0,05$:

- roczna częstość potwierdzonych rzutów (*adjudicated on-trial annualized relapse rate, ARR*), w ramach tego punktu przeprowadzono porównanie z predefiniowaną wartością 0,25 (1 potwierdzony rzut na 4 pacjento-lata – konserwatywne założenie częstości występowania rzutów choroby w populacji chorych z NMOSD)
- klinicznie istotna zmiana wyniku w skali HAI (*Hauser Ambulation Index*) względem wartości wyjściowej
- zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku wskaźnika kwestionariusza EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions index*)
- zmiana względem wartości wyjściowej w skali VAS kwestionariusza EQ-5D (*visual analog scale*)
- klinicznie istotne pogorszenie wyniku w skali EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) względem wartości wyjściowej.

Skuteczność kliniczna

Czas do potwierdzonego rzutu choroby. Ogółem, w ciągu 84,0 pacjento-lat obserwacji, **nie odnotowano potwierdzonego przypadku rzutu choroby w grupie rawulizumabu**, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano 20 takich przypadków w okresie obserwacji 46,9 pacjento-lat.

Ryzyko wystąpienia rzutu choroby było więc znacznie, istotnie statystycznie zredukowane po zastosowaniu rawulizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną: **HR = 0,014 (95% CI: 0,000; 0,103), $p < 0,0001$.**

Wynik potwierdziły dodatkowe analizy w podgrupach oraz analiza wrażliwości, w tym ocena u chorych otrzymujących rawulizumab w monoterapii (bez dodatkowej terapii IST): **HR = 0,021 (95% CI: 0,000; 0,176), $p < 0,0001$** , a także wśród chorych, którzy otrzymywali jednocześnie terapię immunosupresyjną: **HR = 0,031 (0,000; 0,234), $p < 0,0001$.**

W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025*, prezentującym końcowe wyniki fazy LTE badania podano, że w trakcie okresu obserwacji o medianie 170,3 tygodni (ekspozycja 189,7 pacjento-lat) **nie odnotowano w dalszym ciągu żadnego zdarzenia potwierdzonego rzutu choroby**: względne zmniejszenie ryzyka rzutu choroby względem grupy placebo wynosiło **98,9% (95% CI: 91,8%; 100%), $p < 0,0001$.**

Roczna częstość rzutów choroby (ARR). Ogółem, w trakcie 84 pacjento-lat obserwacji, nie odnotowano ani jednego potwierdzonego przypadku rzutu choroby. Autorzy badania testowali hipotezę zerową o braku różnic w częstości rzutu choroby wśród pacjentów otrzymujących rawulizumab względem średniej częstości w ogólnej populacji chorych, którą przyjęto na poziomie 0,25 (1 rzut choroby na 4 pacjento-lata): odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu rawulizumabu, wobec częstości zakładanej w ogólnej populacji (**$p < 0,0001$**).

Roczna częstość rzutów choroby (ARR) wymagających hospitalizacji. W okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania 43/58 (74,1%) pacjentów było poddawanych hospitalizacji z powodu rzutów choroby, i średnio a trwała ona 26,5

(zakres: 3,0-156,0) dni. W trakcie długoterminowej obserwacji (mediana 138,4 [zakres 11,0-183,1] miesięcy, z ekspozycją 153,9 pacjento-lat), średnia roczna częstość rzutów choroby wymagających hospitalizacji wyniosła 0% (95% CI: 0; NO) w grupie rawulizumabu, w porównaniu do 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46) w grupie placebo, co było znamienne statystycznie różnicą (**$p < 0,0001$**).

Ocena sprawności chodu (skala HAI - *Hauser Ambulation Index*). Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia sprawności chodu u pacjentów otrzymujących rawulizumab, względem grupy kontrolnej: 2/58 (3,4%) vs 11/47 (23,4%), **RR = 0,15 (95% CI: 0,03; 0,63), $p = 0,0100$, NNT = 6 (95% CI: 4; 15)**. Wyniki te potwierdzały obliczenia autorów badania – raportowano iloraz szans dla porównania rawulizumabu z kontrolą w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia wyniku HAI wyniósł **0,155, $p = 0,0228$** . Prezentując końcowe wyniki fazy LTE podano, że wynik wskaźnika HAI pozostał stabilny (47/58 [81,0%]) lub uległ poprawie (8/58 [13,8%]) u większości pacjentów (łącznie 55/58 [94,8%]) w stosunku do wartości wyjściowych.

Ocena niepełnosprawności (skala EDSS). Klinicznie istotne pogorszenie wyniku oceny niepełnosprawności według skali EDSS odnotowano u 6/58 (10,3%) chorych otrzymujących rawulizumab, oraz u 11/47 (23,4%) chorych w grupie kontrolnej – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku klinicznie istotnego pogorszenia sprawności pacjenta pomiędzy tymi grupami: **RR = 0,44 (95% CI: 0,18; 1,11), $p = 0,0811$** . Obserwacje te potwierdzały również obliczenia autorów badania – raportowany iloraz szans wystąpienia takiego pogorszenia w grupie rawulizumabu w stosunku do grupy kontrolnej wyniósł 0,332 i nie był znamieny statystycznie (**$p = 0,0588$**). W okresie obserwacji

obejmującym 153,9 pacjento-lat, 91,4% (53/58) chorych nie miało klinicznie istotnego pogorszenia wyniku EDSS. W końcowej ocenie fazy LTE (189,7 pacjento-lat) podano ten sam wynik, świadczący o utrzymywaniu się efektu braku pogorszenia EDSS.

Ocena jakości życia (kwestionariusz EQ-5D). W ramach oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w zmianie ogólnego wskaźnika kwestionariusza, MD = 0,05 (95% CI: -0,02; 0,12), $p = 0,1916$, jak i wyniku oceny w skali VAS, MD = 2,00 (95% CI: -3,93; 7,93), $p = 0,5085$.

Zmniejszenie dawki stosowanych leków immunosupresyjnych. W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025* przedstawiono wyniki końcowe długoterminowej oceny leczenia rawulizumabem (faza LTE). Podano, że spośród 27 chorych wyjściowo stosujących leczenie immunosupresyjne, u 17 (63,0%) udało się zredukować dawkę, lub zakończyć leczenie przynajmniej 1 lekiem immunosupresyjnym.

Bezpieczeństwo

Łącznie w grupie otrzymującej rawulizumab zaobserwowano 328 zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TEAE) oraz 8 ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły odpowiednio u 53 (91,4%) oraz 8 (13,8%). Spośród nich, według badaczy, 38 ogólnych zdarzeń i 3 ciężkie zdarzenia były bezpośrednio związane ze stosowanym lekiem, i wystąpiły one u odpowiednio 26 (44,8%) oraz 3 (5,2%) chorych. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło tylko u 1 (1,7%) chorego, natomiast w ramach badania nie odnotowano zgonów w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (jeden zgon

odnotowano w długoterminowej obserwacji, ale nie był on związany z rawulizumabem).

Najczęstszymi poszczególnymi działaniami niepożądanymi w grupie rawulizumabu były przypadki COVID-19 (24,1% pacjentów) oraz ból głowy (24,1%). Co istotne, w grupie przyjmującej rawulizumab nie zaobserwowano znaczących nieprawidłowości w wynikach EKG ani parametrach laboratoryjnych w czasie trwania badania.

W ramach doniesienia konferencyjnego *Pittock 2025* raportowano końcowe wyniki długookresowej obserwacji prowadzonej w ramach badania (faza LTE). Ogółem, ekspozycja na leczenie w przypadku tej analizy wyniosła 189,7 pacjento-lat. Większość pacjentów doświadczyła zdarzeń niepożądanych jedynie o nasileniu 1 stopnia (86,2% pacjentów) i ogólnie zdarzenia te uznawano za niezwiązane z rawulizumabem (94,8%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału w badaniu odnotowano u 1 pacjenta. W fazie podstawowej badania obserwowano dwa przypadki zakażeń meningokokowych, jednak w fazie LTE nie zaobserwowano żadnego takiego zdarzenia. W trakcie fazy LTE odnotowano 1 przypadek zgonu (z przyczyn sercowo-naczyniowych), który został uznany za niezwiązany z rawulizumabem.

Rawulizumab w populacji pacjentów z nieoptymalnym leczeniem satralizumabem

W trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie (*Sato 2025*, abstrakt konferencyjny i plakat), które prowadzono w populacji chorych z nieoptymalną terapią satralizumabem. Było to wielośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistych (RWE, ang. *real-world study*) w Japonii, badające zmianę terapii z satralizumabu (antagonisty receptora IL-

6) na rawulizumab (inhibitor składowej C5 dopełniacza). Badanie obejmowało pacjentów NMOSD, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-Ab+), u których stwierdzono suboptymalną odpowiedź kliniczną na satralizumab (wystąpienie rzutu podczas terapii, brak możliwości redukcji doustnych kortykosteroidów, objawy resztkowe pogarszające istotnie jakość życia). W doniesieniu *Sato 2025* zaprezentowano wyniki analizy interim, przeprowadzonej dla 11 pacjentów, po roku od zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab.

Skuteczność kliniczna

W trakcie okresu obserwacji 10/11 (90,9%) pacjentów pozostało wolnych od rzutu choroby. Odnotowano rzut choroby u 1 pacjenta (kobieta, 48 lat – rzut w postaci zapalenia rdzenia kręgowego bez nowych zmian chorobowych w obrazie MRI), po 2 miesiącach od zmiany terapii. Autorzy podali, że roczna częstość rzutu choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*) wyznaczona na podstawie tych danych wynosiła 0,09.

Po zmianie terapii z satralizumabu na rawulizumab odnotowano istotne ($p < 0,01$) zmniejszenie dziennej dawki stosowanych glikokortykosteroidów – obserwowano zmniejszenie od średnio 7,6 (SD: 3,0) mg/dzień do 4,2 (SD: 2,8) mg/dzień po 12 miesiącach leczenia.

Ogółem, po zmianie terapii na rawulizumab, u żadnego z pacjentów nie odnotowano nowych zmian w obrazie MRI mózgu oraz rdzenia kręgowego, zarówno w 6, jak i 12 miesiącu po zmianie terapii. U dwóch chorych odnotowano poprawę oceny nasilenia bólu (zmniejszenie wyniku skali PBI-I), natomiast u kolejnych dwóch – poprawę jakości życia według skali EQ-5D. U łącznie trzech pacjentów obserwowano również poprawę związaną z narządem wzroku – poprawę

poła widzenia oraz poprawę ostrości widzenia. U pacjenta, w przypadku którego główną przyczyną zmiany terapii był brak kontroli współistniejącej cukrzycy odnotowano uzyskanie kontroli tej choroby, natomiast w przypadku pacjenta, gdzie przyczyną zmiany terapii był rzut choroby, odnotowano stabilizację. U jednego pacjenta odnotowano poprawę objawu owrzodzenia stopy.

Bezpieczeństwo

W okresie leczenia rawulizumabem profil bezpieczeństwa leku oceniono jako dobry. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE); wszystkie dolegliwości zgłoszone przez 11 pacjentów zostały sklasyfikowane jako „nie ciężkie”. Zdarzenia uznane za bezpośrednio związane z lekiem wystąpiły u dwóch osób: były to silny ból głowy i owrzodzenia jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze. U pozostałych uczestników badania obserwowano głównie powszechne zakażenia, takie jak zakażenia dróg moczowych, COVID-19, zapalenie oskrzeli czy opryszczkę, które również nie miały ciężkiego przebiegu. Co istotne, dzięki zastosowaniu profilaktyki w postaci dwukrotnego szczepienia (zgodnie z protokołem), u żadnego z pacjentów nie wystąpiło inwazyjne zakażenie meningokokowe.

Rawulizumab w populacji pacjentów z leczonych satralizumabem – opisy przypadków

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również dodatkowo badania (nieukierunkowane na ocenę konkretnie pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab), przedstawiające opisy przypadków, wśród których znalazły się przypadki pacjentów

zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab (*Amano 2025* oraz *Jacob 2025*).

Amano 2025 – opis 2 przypadków zmiany terapii na rawulizumab

Pod względem skuteczności w zapobieganiu rzutom choroby i bezpieczeństwa, procedura zamiany leków okazała się wysoce efektywna. U żadnej z pacjentek zmieniających terapię nie odnotowano nawrotu choroby (rzutu NMOSD) w trakcie przejścia ani w okresie obserwacji na monoterapii rawulizumabem. Nie odnotowano również zwiększonego ryzyka zakażeń w okresie przejściowym. Badanie sugeruje zatem, że rawulizumab może stanowić bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów wymagających odstawienia satralizumabu, minimalizując ryzyko luki terapeutycznej.

W aspekcie skuteczności klinicznej dotyczącej utrwalonych, resztkowych objawów neurologicznych, wyniki samej zamiany na rawulizumab były umiarkowane. U Pacjentki nr 2 odnotowano łagodną poprawę w zakresie bólu uda (redukcja o 1,5 pkt w skali VAS) i brak poprawy w zakresie sztywności rąk po włączeniu rawulizumabu. Podobnie u Pacjentki nr 3, po przejściu na rawulizumab, zaobserwowano łagodną poprawę objawów dotyczących rąk, bez całkowitego ustąpienia dolegliwości.

Jacob 2025 – opis 2 przypadków zmiany terapii na rawulizumab

Przypadek związany z nietolerancją leczenia: Pacjentka (kobieta, 47 lat) została zakwalifikowana do bezpośredniej zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab ze względów bezpieczeństwa. Terapia skojarzona satralizumabem i azatiopryną, rozpoczęta w październiku 2021 roku, została przerwana w październiku 2023

roku z powodu wystąpienia hipercholesterolemii – znanego działania niepożądanego satralizumabu. Po przełączeniu na rawulizumab, w dostępnym okresie obserwacji, u pacjentki nie odnotowano nowych rzutów choroby (ARR = 0), co wskazuje na skuteczne utrzymanie remisji przy jednoczesnym wyeliminowaniu czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z poprzednim lekiem.

Przypadek związany z nieskutecznością i planami prokreacyjnymi: Mimo regularnego stosowania satralizumabu (rozpoczętego w listopadzie 2021 r.), pacjentka (kobieta, 40 lat) doświadczyła dwóch kolejnych rzutów choroby: zapalenia nerwu wzrokowego oraz poprzecznego zapalenia rdzenia. Wymusiło to zmianę leczenia na rytuksymab w 2023 roku. Ostateczna decyzja o włączeniu rawulizumabu zapadła w kontekście nieplanowanej ciąży w czerwcu 2024 roku. Ze względu na ryzyko związane z rytuksymabem (przenikanie przez łożysko, ryzyko limfocytopenii u płodu) oraz brak akceptacji pacjentki dla częstych wlewności ekulizumabu, rawulizumab uznano za opcję optymalną. Podobnie jak w przypadku Pacjentki nr 6, leczenie rawulizumabem zapewniło pełną kontrolę choroby (brak rzutów w trakcie ciąży i po porodzie) oraz urodzenie zdrowego dziecka.

Takahashi 2025 – opis 1 przypadku zmiany terapii na rawulizumab

Publikacja *Takahashi 2025* przedstawiała opis pojedynczego przypadku – kobiety w wieku 65 lat (populacja japońska), z NMOSD, u której po terapii satralizumabem rozwinęły się nawracające zakażenia układu moczowego. Około 10 lat od początku choroby (w wieku 63 lat) nastąpił nawrót zapalenia rdzenia przy dawce 10 mg/dobę prednizolonu; w związku z tym wprowadzono satralizumab, a dawkę prednizolonu

redukowano o 0,5 mg/miesiąc. Rok po rozpoczęciu leczenia satralizumabem i po otrzymaniu szczepienia przeciwko COVID-19, pacjentka doświadczyła uogólnionego drętwienia w okolicy piersiowej i osłabienia obu kończyn dolnych, co uznano za objawy nawrotu NMOSD. W trakcie leczenia satralizumabem dawkę prednizolonu zredukowano do 7,5 mg/dobę. Pacjentka doświadczała jednak nawracających epizodów zapalenia układu moczowego raz na cztery miesiące. Zdecydowano się na zmianę terapii na rawulizumab, uznając, że satralizumab był nie tylko nieskuteczny w leczeniu NMOSD, ale mógł również wpływać na rozwój zapalenia układu moczowego. Po przejściu na rawulizumab dawkę prednizolonu zredukowano do 4 mg/dobę. W ciągu ośmiu miesięcy od zmiany na rawulizumab wystąpił tylko jeden epizod zapalenia układu moczowego, który leczono cefaleksyną. Częstość występowania stanów zapalnych układu moczowego zmniejszyła się o połowę w okresie leczenia rawulizumabem w porównaniu z okresem leczenia satralizumabem, pomimo braku wyraźnych różnic w dawce prednizolonu, poziomie HbA1c i poziomie glukozy w moczu. Na podstawie przebiegu klinicznego uznano, że nawracające zapalenia układu moczowego były ściśle związane z leczeniem satralizumabem.

Wnioski

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym celowanym na składnik C5 układu dopełniacza, który może być stosowany w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NMOSD, mającym celu ograniczenie ryzyka wystąpienia rzutów choroby, a tym samym hamując progresję tej neurodegeneracyjnej choroby.

Ocenę rawulizumabu w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono z

zapewnieniem możliwie najszerszego spektrum dowodów naukowych:

- badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w populacji chorych z NMOSD,
- uzupełniających dowodów potwierdzających skuteczność rawulizumabu w populacji wcześniej leczonej (nieoptymalnie) satralizumabem,
- dodatkowo całość uzupełniono porównaniem pośrednim rawulizumabu i satralizumabu, wskazującym na przewagę ocenianego produktu leczniczego względem obecnie refundowanego leczenia.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów choroby wśród chorych otrzymujących leczenie rawulizumabem w porównaniu z placebo +/- leczenie immunosupresyjne, w tym rzutów wymagających hospitalizacji oraz klinicznie istotnego pogorszenia chodu, jednocześnie umożliwiając zmniejszenie stosowanego towarzyszącego leczenia immunosupresyjnego, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że w całym okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku rzutu choroby, co – w połączeniu z wynikami porównania pośredniego wskazującego na wyższość nad obecnie refundowanym satralizumabem, – uzasadnia zastosowanie rawulizumabu w przypadku nieoptymalnej skuteczności tego leczenia. W takiej populacji także potwierdzono wysoką skuteczność ocenianej terapii. Dodatkowym atutem leczenia rawulizumabem jest stosunkowo długi czas pomiędzy kolejnymi dawkami leku (8 tygodni), co poprawia komfort pacjentów, zmuszonych stosować leczenie przewlekłe z uwagi na charakter NMOSD.

Ogółem, rawulizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, który może stanowić

odpowieź na potrzebę leczniczą (skuteczna i bezpieczna terapia podtrzymująca znamienne zmniejszająca ryzyko rzutu choroby) w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania. Refundacja leku umożliwi poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z NMOSD.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa rawulizumabu (produkt leczniczy Ultomiris) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. *aquaporin-4*, AQP4), w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby () w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza () do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 19 stycznia 2026 r.):

- Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS): lata 2015-2025;
- Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Forum (ACTRIMS): lata 2017-2025;
- Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN): lata 2014-2025;
- Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Congress (PACTRIMS): lata 2011-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w

tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	ravulizumab[nm] OR ravulizumab[all]
2	neuromyelitis optica spectrum disorder[all] OR "neuromyelitis optica"[mh] OR nmosd[tw]
3	#1 AND #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab') AND [embase]/lim
2	(neuromyelitis AND optica AND spectrum AND disorder OR 'myelo optic neuropathy'/de OR nmosd) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	ravulizumab
2	(neuromyelitis optica spectrum disorder) OR [mh "neuromyelitis optica"] OR nmosd
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 19 stycznia 2026 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD ULTOMIRIS 2026). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	▪ dorośli (wiek ≥ 18 r.ż.) ▪ rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych ▪ potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4 ▪ EDSS od 0 do 7 włącznie ▪ <u>niepowodzenie leczenia satralizumabem</u> – wystąpienie rzutu choroby u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub obraz radiologiczny wskazujący na aktywność i/lub progresję choroby w strukturach charakterystycznych dla NMOSD (zgodnie z aktualnymi wytycznymi IPND, ang. <i>International Panel for NMO Diagnosis</i>) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL lub <u>brak możliwości zastosowania satralizumabu</u> – obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego	▪ dzieci i młodzież < 18 r.ż. ▪ NMOSD bez potwierdzenia obecności przeciwciał anty-AQP4 ▪ obecność przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	▪ rawulizumab (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną [IST])	▪ dawkowanie niezgodne z aktualną ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	▪ standardowe leczenie immunosupresyjne [IST]; placebo [PBO]	▪ niewymagany w przypadku badań jednoramiennych, w tym <i>pretest-posttest</i>
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	▪ czas do potwierdzonego rzutu choroby ▪ roczna częstość rzutów choroby (ARR) ▪ roczna częstość rzutów choroby (ARR) wymagających hospitalizacji ▪ sprawność chodu wg skali HAI ▪ ocena niepełnosprawności na podstawie skali EDSS ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych ▪ jakość życia ▪ bezpieczeństwo	▪ ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo, a w	▪ badania wczesnej, I/II fazy ▪ badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne ▪ opisy przypadków, serie przypadków [nie dotyczy oceny rawulizumabu po satralizumabie] ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej [nie dotyczy oceny rawulizumabu po satralizumabie]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	przypadku oceny rawulizumabu po niepowodzeniu leczenia satralizumabem w populacji docelowej (przy braku pełnotekstowych dowodów naukowych) – dodatkowo opisy przypadków i doniesienia konferencyjne nieopublikowane dotychczas w formie pełnotekstowej.	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa rawulizumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko

aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały rawulizumab w populacji dorosłych chorych z NMOSD. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali

NICE (NICE 2015), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2015). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 90 rekordów przedstawiających opracowania wtórne, spośród których 6 wyselekcjonowano do analizy w postaci pełnotekstowej. Ogółem, poszukiwano przeglądów systematycznych przedstawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu stosowanego w leczeniu NMOSD u dorosłych pacjentów z obecnymi przeciwciałami przeciwko AQP4. Ostatecznie, w analizie uwzględniono trzy przeglądy systematyczne: *Clardy 2024* oraz *Makkawi 2024* i *John 2025*. Przyczyny wykluczenia pozostałych 3 rekordów analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Clardy 2024</i>	–	+/-	–	–	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Makkawi 2024</i>	+	+/-	–	+	+	–	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>John 2025</i>	–	+/-	+	+	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

Ogółem, przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa przedstawiona w opracowaniu *Clardy 2024* była opublikowaną wersją metaanalizy sieciowej wykonanej na potrzeby wniosków refundacyjnych Zlecienniodawcy. Szczegółowy opis tego opracowania, wraz z wynikami analizy sieciowej, przedstawiono w rozdziale poświęconemu ocenie porównawczej rawulizumabu i satralizumabu.

Drugi odnaleziony przegląd systematyczny, *Makkawi 2024*, miał na celu ocenę ogólnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów składnika C5 układu dopełniacza i w ramach tej oceny uwzględniono dwa badania, *PREVENT* oraz *CHAMPION-NMOSD*, oceniające odpowiednio ekulizumab oraz rawulizumab. W ramach analizy planowano metaanalizę odnalezionych badań, ale z uwagi na fakt, że badanie *CHAMPION-NMOSD* w rzeczywistości było jednoramienną próbą, w której przeprowadzono porównanie z grupą kontrolną badania *PREVENT*, standardowa metaanaliza nie mogła być wykonana

(gdyż uwzględniono by w niej grupę placebo badania *PREVENT* dwukrotnie). Autorzy analizy przeprowadzili więc ocenę sumując liczbę zdarzeń dla analizowanych punktów końcowych w grupach interwencji obu badań oraz obliczając efekt względny wobec grupy placebo badania *PREVENT*. Wyniki dla ogólnej klasy inhibitorów składnika C5 dopełniacza nie były przedmiotem niniejszej analizy; niemniej jednak oba leki (ekulizumab oraz rawulizumab) są bardzo podobnymi przeciwciałami monoklonalnymi, o zbliżonym mechanizmie działania – różnicuje je czas utrzymywania się w organizmie, który jest dłuższy w przypadku rawulizumabu, co pozwala na wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami do 8 tygodni, zamiast 2 stosowanych w przypadku ekulizumabu. W ramach oceny odnotowano ogółem istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby wobec grupy kontrolnej, istotną poprawę wyniku oceny sprawności chodu w skali HAI, oraz istotną poprawę jakości życia według wskaźnika EQ-5D po zastosowaniu ogólnie inhibitorów składnika C5 układu dopełniacza, przy czym nie odnotowano różnic w zmianach wyniku EDSS oraz skali EQ-5D VAS. Profil bezpieczeństwa inhibitorów był podobny do tego obserwowanego w grupie placebo. Ogółem, przegląd potwierdził, że obecnie jedynym badaniem opublikowanym dla rawulizumabu jest próba *CHAMPION-NMOSD* oraz że inhibitory składnika C5 układu dopełniacza są istotnie skuteczne w zmniejszaniu ryzyka pojawienia się rzutu choroby, są więc skuteczną opcją leczenia podtrzymującego NMOSD.

Trzeci odnaleziony przegląd (*John 2025*) przedstawiał wyniki porównawczej oceny (w ramach metaanalizy sieciowej) terapii stosowanych w zapobieganiu rzutom choroby w przebiegu NMOSD. W analizie uwzględniono 8 badań z randomizacją, w tym badanie *CHAMPION-NMOSD*, które było jedynym badaniem RCT oceniającym rawulizumab, co potwierdzało również wyniki niniejszego przeglądu. Autorzy uwzględnili również badanie *PREVENT* – z uwagi na fakt, że w badaniu *CHAMPION-NMOSD* grupa kontrolna była w zasadzie grupą kontrolną z badania *PREVENT*, w wykorzystanych modelach statystycznych autorzy przeglądu traktowali te badania jako jedną, wieloramienną próbę kliniczną ze wspólną kontrolą placebo. Porównanie pośrednie prowadzono przy wykorzystaniu metod statystyki bayesowskiej, raportując hazardy względne wobec leczenia kontrolnego, a także ranking skuteczności poszczególnych interwencji. Dla głównego punktu końcowego oceny (czasu do rzutu choroby), rawulizumab uzyskiwał pierwsze miejsce w rankingu skuteczności, uzyskując wskaźnik SUCRA na poziomie 0,99 – drugi z kolei lek, ekulizumab, uzyskał wskaźnik SUCRA = 0,76, natomiast trzeci, tocilizumab, 0,49 (wskaźnik SUCRA można interpretować jako odsetek terapii, które są gorsze od ocenianej). Rawulizumab był również najlepszą terapią w analizie podgrupy chorych seropozytywnych (SUCRA 0,92) a także w przypadku analizy rocznej częstości zaostrzeń (SUCRA = 0,99). Wskaźnik HR dla porównania rawulizumabu z grupą kontrolną w zakresie oceny czasu do rzutu choroby wynosił 0,00 (95% CrI: 0,00; 0,03), będąc najniższą wartością

spośród raportowanych dla pozostałych interwencji. Analiza nie wykazała statystycznie istotnych różnic w częstości występowania infekcji między poszczególnymi lekami, warto jednak zaznaczyć, że dane dotyczące ciężkich infekcji były zbyt skąpe, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo charakterystykę i wyniki przeglądu *John 2025*.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego prezentującego samodzielną metaanalizę sieciową z uwzględnieniem rawulizumabu.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
John 2025 Celem przeglądu była porównawcza ocena leków immunosupresyjnych stosowanych w zmniejszeniu ryzyka rzutu choroby w przebiegu NMOSD <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u>: otwarte finansowanie, publikacja na podstawie umowy z CAUL (australijska organizacja zrzeszająca biblioteki akademickie)	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>: - Przeszukane bazy danych: Embase, MEDLINE, SCOPUS, clinicaltrials.gov - Podano słowa kluczowe - Wyszukiwanie do 20 września 2024 roku - Publikacje wyłącznie w języku angielskim - Oceniana populacja: dorośli (≥18 lat) pacjenci z NMOSD, - Oceniana interwencja: rawulizumab, ekulizumab, rytuksymab, inebilizumab, satralizumab, tocilizumab, a także azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, takrolimus - Komparatory: placebo oraz aktywna interwencja <u>Punkty końcowe</u>: czas do rzutu choroby, roczna częstość rzutów choroby <u>Rodzaj badań</u>: RCT <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność	Ogółem uwzględniono 8 badań, w tym badanie CHAMPION-NMOSD jako jedyną próbę RCT oceniającą rawulizumab	- Rawulizumab zajmował 1 miejsce w rankingu skuteczności terapii w sieci porównania w ocenie czasu do rzutu choroby (SUCRA = 0,99), czasu do rzutu choroby w podgrupie chorych seropozytywnych (SUCRA = 0,92), oraz w ocenie rocznej częstości zaostrzeń (SUCRA = 0,99) - Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania infekcji między poszczególnymi lekami	Rawulizumab jest statystycznie najbardziej skuteczną terapią w redukcji ryzyka nawrotów NMOSD, wykazując przewagę nad pozostałymi lekami przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa w zakresie infekcji

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 19 stycznia 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 46 w Pubmed, 161 w Embase oraz 28 w Cochrane (łącznie 235). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 51.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 184) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 178 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 4;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 3;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 31.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (3), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (65) oraz opracowania wtórne (72). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (6) rekordy, spośród których 2 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Oba te rekordy zostały wykluczone z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono łącznie 5 abstraktów z doniesień konferencyjnych. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku. Dodatkowo, Zleceniodawca dostarczył również wyniki prowadzonego przez siebie porównania pośredniego (dokument *ALEXION 2023*) rawulizumabu z satralizumabem (którego wyniki wskazują na znamienne wyższość rawulizumabu i uzasadniają możliwość jego zastosowania w przypadku nieskuteczności satralizumabu), a które poglądowo przedstawiono również w

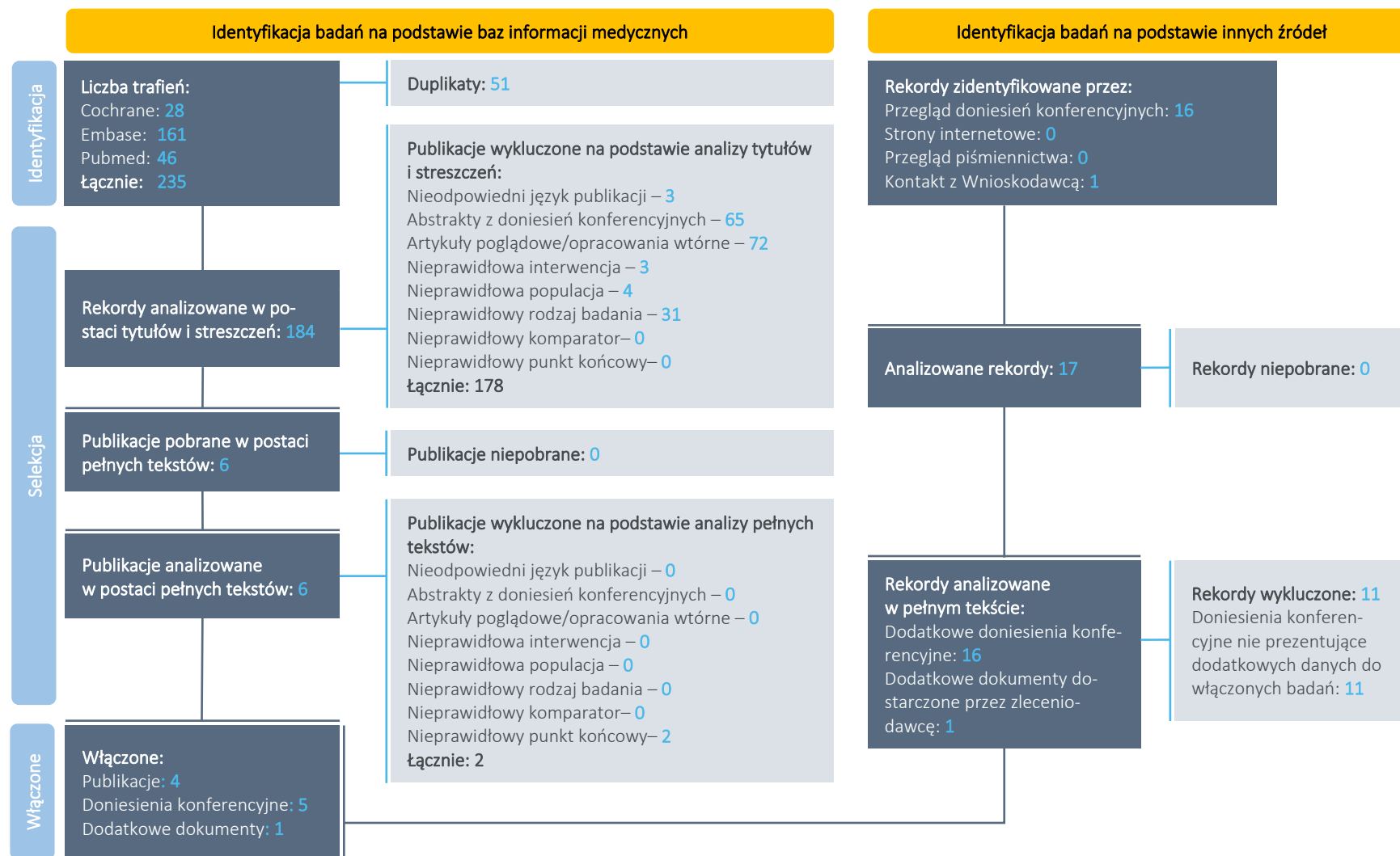
niniejszej analizie (w załączniku do niniejszego raportu) – wyniki tej analizy zostały częściowo opisane w przeglądzie systematycznym *Clardy 2024*, również włączonym do niniejszej analizy.

Do raportu włączono więc 4 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, 5 abstraktów z doniesień konferencyjnych, oraz 1 dodatkowy dokument dostarczony przez zleceniodawcę. W ramach publikacji i doniesień zidentyfikowanych w ramach własnego wyszukiwania, zidentyfikowane źródła dotyczyły następujących badań:

- 1 publikacja *Pittock 2023* oraz 4 doniesienia konferencyjne (*Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024*, *Pittock 2025*) przedstawiały wyniki badania z grupą kontrolną (zewnętrzną) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu ogólnie w populacji chorych z NMOSD – *CHAMPION-NMOSD (NCT024201262)*; próba ta stanowiła badanie rejestracyjne (najwyższa wiarygodność) i dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia satralizumabem (takie leczenie wcześniej otrzymał tylko 1 chory [0,95%]), a zatem odpowiadając populacji z obecnymi przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego;
- 1 doniesienie konferencyjne (w postaci abstraktu oraz plakatu konferencyjnego) *Sato 2025*, przedstawiało badanie obserwacyjne prowadzone w populacji pacjentów NMOSD zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab
- 3 publikacje przedstawiały ogólnie ocenę serii przypadków, wśród których wyróżniono pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab: *Amano 2025*, *Jacob 2025*, a także opis pojedynczego przypadku: *Takahashi 2025*.

Proces przeglądu systematycznego podsumowano dodatkowo na diagramie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Rawulizumab ± IST vs PBO ± IST – badanie *CHAMPION-NMOSD*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych, zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne dotyczące zastosowania rawulizumabu u pacjentów z NMOSD – próbę kliniczną *CHAMPION-NMOSD*, opisaną w publikacji *Pittock 2023* oraz doniesieniach konferencyjnych *Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024* oraz *Pittock 2025*. Badanie *CHAMPION-NMOSD* było badaniem fazy 3, otwartym, wieloośrodkowym, z zewnętrzną grupą kontrolną, zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu u dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4+). Szczegóły dotyczące metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *CHAMPION-NMOSD*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CHAMPION-NMOSD</i> (NCT04201262)	<i>superiority</i>	IIC	Do 2,5 roku (faza podstawowa, pacjent mógł kontynuować leczenie w fazie LTE przez kolejne 2 lata)	Tak	58 vs 47	ITT	36 w 11 krajach	Alexion (AstraZeneca)

Badanie *CHAMPION-NMOSD* było wieloośrodkowym badaniem 3 fazy – uwzględniało 58 pacjentów z 36 ośrodków, z 11 krajów. Pacjentów ogółem obserwowano do 2,5 roku w fazie podstawowej badania, której wyniki przedstawiono w publikacji *Pittock 2023*, natomiast pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie długoterminowej obserwacji, przez kolejne 2 lata. Sponsorem badania była firma Alexion (podmiot zależny od AstraZeneca, zajmujący się lekami stosowanymi w chorobach rzadkich).

W badaniu *CHAMPION-NMOSD* porównano skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w porównaniu z placebo, ale nie było to tradycyjne badanie RCT z grupą kontrolną – w badaniu zastosowano tzw. zewnętrzną grupę kontrolną (ang. *external control*), którą w tym przypadku stanowili pacjenci otrzymujący placebo w ramach badania RCT *PREVENT*, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo leku ekulizumab z placebo. Ogółem, ze względu na potencjalnie wyniszczające konsekwencje pojedynczego rzutu NMOSD oraz dostępność ekulizumabu, wykorzystanie równoległej grupy placebo uznano za nieetyczne. W momencie projektowania i rozpoczęcia badania inne terapie celowane w AQP4+ NMOSD (np.

satralizumab, inebilizumab) nie były zatwierdzone, co wykluczało ich użycie jako aktywnych komparatorów w badaniu *head-to-head*. Aby przeprowadzić badanie *non-inferiority* wykorzystujące ekulizumab jako komparator dla rawulizumabu, wymagana byłaby rekrutacja około 8600 pacjentów dla osiągnięcia 90% mocy statystycznej, przy założeniu 5% błędu typu I i marginesu *non-inferiority* wynoszącego 1,25, przy założeniu 8% nawrotów w każdym ramieniu. Jednak ze względu na rzadkość choroby, rekrutacja takiej liczby pacjentów w rozsądnym czasie została uznana za niewykonalną.

Wyniki badania *PREVENT* doprowadziły do szybkiej oceny i zatwierdzenia regulacyjnego ekulizumabu w NMOSD w 2019 roku. Biorąc pod uwagę dylemat etyczny i chęć uniknięcia badania kontrolowanego placebo, a także fakt, że rawulizumab jest bardzo podobną cząsteczką do ekulizumabu (obie cząsteczki ukierunkowane są na hamowanie składnika C5 układu dopełniacza, przy czym rawulizumab utrzymuje dłużej aktywność w organizmie, w konsekwencji umożliwiając rzadsze podania leku – co 8 tygodni w porównaniu do co 2 tygodnie w przypadku ekulizumabu), w porozumieniu z organami regulacyjnymi dotyczącym projektu badania, podjęto decyzję o wykorzystaniu grupy placebo z badania *PREVENT* jako zewnętrznego komparatora.

Aby zapewnić prawidłowe porównanie, utrzymano kluczowe elementy projektu badania z *PREVENT* w *CHAMPION-NMOSD*, w tym podobne kryteria włączenia/wyłączenia, leki towarzyszące, procedury dopasowania i punkty końcowe. Badanie *CHAMPION-NMOSD* zostało zaprojektowane tak, aby wykryć różnice względem placebo w głównym punkcie końcowym (czas do rzutu choroby) z mocą statystyczną $\geq 90\%$, przy założeniu poziomu istotności $\alpha=0,05$, przeżycia bez rzutów choroby po 12 miesiącach wynoszącego odpowiednio 0,92 i 0,63 w grupach rawulizumabu i placebo, oraz przy założeniu utraty pacjentów na poziomie 2-10%.

Badanie składało się z 4 okresów: skryningu, leczenia podstawowego (ang. *primary treatment period*), okresu długoterminowej obserwacji (ang. *long-term extension period*) i obserwacji w kierunku oceny bezpieczeństwa. Zgodnie z protokołem, koniec okresu leczenia podstawowego był wyznaczany dynamicznie – okres leczenia podstawowego mógł się zakończyć, jeśli u przynajmniej 2 pacjentów wystąpił potwierdzony rzut choroby, i wszyscy pacjenci ukończyli 26 tygodni badania (lub przerwali leczenie do tego czasu). Jeśli jednak nie odnotowano by u przynajmniej 2 pacjentów potwierdzonego rzutu do czasu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 50 tygodni badania (lub zakończyli udział w badaniu wcześniej), koniec okresu leczenia podstawowego miał zostać ustalony na 50 tydzień badania. Ponieważ w badaniu nie zaobserwowano rzutów choroby, koniec leczenia podstawowego przyjęto w 50 tygodniu badania. Pacjenci mogli być następnie obserwowani w dalszych okresach, do 2,5 roku. Ogółem, w publikacji *Pittock*

2023 przedstawiono wyniki dla wszystkich analizowanych pacjentów (N = 58) do 50 tygodnia badania (końca okresu leczenia podstawowego). Ponieważ pacjenci, którzy ukończyli 50 tygodni leczenia, pozostawali w podstawowym okresie leczenia, dopóki wszyscy chorzy nie ukończyli 50 tygodni leczenia, faktyczny okres obserwacji różnił się w przypadku poszczególnych pacjentów. Ogółem, dla analizy raportowanej w publikacji *Pittock 2023*, mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła 73,5 (11,0-117,7) tygodni w grupie rawulizumabu oraz 36,0 (1,9-117,7) tygodni w grupie kontrolnej z badania *PREVENT*. W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2024* podano (w bardzo ograniczonym zakresie) wyniki z dłuższego okresu obserwacji, z odcięciem danych 16 czerwca 2023 roku, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 138,4 (zakres: 11,0-183,1) tygodni (n = 58, 153,9 pacjento-lat obserwacji). Końcowe wyniki długoterminowej obserwacji (ang. LTE, *long-term extension*) przedstawiono w doniesieniu *Pittock 2025* – ogółem, spośród 58 pacjentów biorących udział w fazie podstawowej badania, 56 (96,6%) przeszło do fazy oceny długookresowej, przy czym 55 (98,2%) ukończyło leczenie w ramach tej fazy. Mediana okresu obserwacji dla tych pacjentów wyniosła 170,3 (zakres: 11,0-243,0) tygodni, co stanowiło o ekspozycji wynoszącej 189,7 pacjento-lat.

Głównym punktem końcowym badania był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby w grupie rawulizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną badania *PREVENT*. Dodatkowo oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w sposób hierarchiczny, przy poziomie istotności $p = 0,05$:

- roczna częstość potwierdzonych rzutów (*adjudicated on-trial annualized relapse rate, ARR*), w ramach tego punktu przeprowadzono porównanie z predefiniowaną wartością 0,25 (1 potwierdzony rzut na 4 pacjento-lata – konserwatywne założenie częstości występowania rzutów choroby w populacji chorych z NMOSD)
- klinicznie istotna zmiana wyniku w skali HAI (*Hauser Ambulation Index*) względem wartości wyjściowej
- zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku wskaźnika kwestionariusza EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions index*)
- zmiana względem wartości wyjściowej w skali VAS kwestionariusza EQ-5D (*visual analog scale*)
- klinicznie istotne pogorszenie wyniku w skali EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) względem wartości wyjściowej

Aby utrzymać założony poziom błędów I rodzaju dla całego badania ($p = 0,05$), jeśli jeden z punktów końcowych nie osiągnął istotności statystycznej, wartości p dla pozostałych punktów końcowych były traktowane jako nominalne. W ramach oceny bezpieczeństwa rozpatrywano zdarzenia obserwowane

w okresie leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane w postaci rzutu choroby nie były uwzględniane w ocenie bezpieczeństwa. Dla zachowania zgodności z badaniem *PREVENT*, oceny zmian wyników skal HAI, EQ-5D, oraz EDSS prowadzono od wartości wyjściowej (pierwsza dawka leku lub placebo) do albo końca okresu podstawowego leczenia, lub, w przypadku pacjentów z rzutem choroby, do 6 tygodnia po wizycie, na której stwierdzono rzut choroby.

Ze względu na to, że wykorzystanie zewnętrznej grupy kontrolnej mogło wprowadzić czynniki zakłócające, przeprowadzono analizę wrażliwości, wykorzystującą techniki *propensity scores* dla dodatkowego zbalansowania porównywanych grup. Wagi oszacowano przy użyciu regresji logistycznej uwzględniającej następujące charakterystyki wyjściowe jako zmienne objaśniające: region (Ameryka, Azja-Pacyfik, Europa), płeć, wiek przy pierwszej dawce leku w ramach badania, stosowanie leków immunosupresyjnych wyjściowo, wyjściowy wynik EDSS oraz roczną częstość rzutów w ciągu 24 miesięcy przed skryningiem. Wykorzystując wyznaczone wagi, czas do pierwszego potwierdzonego rzutu oceniono przy użyciu stabilizowanego ważenia odwrotnym prawdopodobieństwem leczenia (*stabilized inverse probability of treatment weighting*, sIPTW). Po zbalansowaniu, standaryzowana średnia różnica dla wszystkich kowariatów uwzględnionych w kalkulacji *propensity score* mieściła się między -0,25 a 0,25, co wskazuje na zrównoważenie charakterystyk wyjściowych między grupami leczenia.

Przepływ pacjentów w grupie otrzymującej rawulizumab w trakcie badania *CHAMPION-NMOSD* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w ramach badania *CHAMPION-NMOSD*.

Etap badania	Włączeni pacjenci	Wykluczeni pacjenci
Pacjenci oceniani w kierunku włączenia do badania	78	20 (26%) 9 nie miało dodatniego wyniku przeciwciał przeciwko APQ4 1 nie spełnił kryteriów szczepienia przeciw meningokokom 1 miał aktywne zakażenie (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku 1 miał niewyjaśnione zakażenia w wywiadzie 3 charakteryzowało się występowaniem stanów medycznych mogących utrudniać ich bezpieczny udział w badaniu 2 nie spełniło kryteriów odnośnie stosowania kortykosteroidów 1 nie wyraził zgody na udział w badaniu 3 spełniło wszystkie kryteria, ale wycofali się z badania przed otrzymaniem leczenia
Otrzymanie leczenia rawulizumabem	58 (74%)	–
Planowe zakończenie podstawowego okresu leczenia (50 tyg.)	56 (97%)	2 (3%) 2 (3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W ramach skryningu, rozpatrywano łącznie 78 chorych do badania – spośród nich, 20 (26%) wykluczono, głównie z powodu niespełnienia wymaganych kryteriów włączenia, lub wycofania zgody na udział w badaniu w przypadku chorych spełniających te kryteria. Pozostali chorzy (N = 58) otrzymali leczenie pomiędzy 13 grudnia 2019 roku a 15 marca 2022 roku i większość z nich (56 [97%]) ukończyła planowo 50 tygodni leczenia (okres podstawowego leczenia) – 2 (3%) chorych zakończyło leczenie wcześniej, z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *CHAMPION-NMOSD* starano się utrzymać kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów zgodnie z kryteriami stosowanymi w badaniu *PREVENT*, z którego wykorzystano zewnętrzną grupę kontrolną. Ogółem, stosowane kryteria włączenia i wykluczenia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *CHAMPION-NMOSD*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza AQP4+ NMOSD zgodnie z międzynarodowymi kryteriami diagnostycznymi z 2015 roku ▪ Status przeciwciał anty-AQP4 potwierdzony przy użyciu testu komórkowego w akredytowanym laboratorium ▪ Historia co najmniej 1 rzutu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem ▪ Wynik w skali EDSS ≤ 7 ▪ Pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne (IST) w celu zapobiegania rzutom byli kwalifikowani, jeśli otrzymywali stałne dawki takiego leczenia (nie dopuszczono stosowania rytuksymabu jako IST)	▪ Wcześniejsze lub aktualne leczenie inhibitorem dopełniacza ▪ Dowody na aktywne zakażenie układowe ▪ Historia zakażenia <i>Neisseria meningitidis</i> ▪ Wcześniejszy udział w badaniu <i>PREVENT</i> ▪ W celu zachowania spójności z kryteriami wykluczenia z badania <i>PREVENT</i>: • Stosowanie mitoksantronu lub rytuksymabu w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem • Stosowanie immunoglobulin dożylnych w ciągu 3 tygodni przed skryningiem

Ogółem, w badaniu *CHAMPION-NMOSD* uwzględniono dorosłych (wiek ≥ 18 lat) pacjentów ze zdiagnozowaną NMOSD, według kryteriów diagnostycznych z 2015 roku (*Wingerchuk 2015*). Wymagano dodatkowego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4, wykonanego przez akredytowane laboratorium diagnostyczne. Pacjenci kwalifikowani do badania musieli mieć przynajmniej 1 rzut w ciągu ostatniego roku przed skryningiem, oraz wynik >7 w skali oceniającej upośledzenie fizyczne (EDSS). Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne mogli wziąć udział w badaniu (podobnie jak miało to miejsce w próbie *PREVENT*), jeśli leczenie to było ustabilizowane.

Z badania wykluczano pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie inhibitorem składnika dopełniacza, a także pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, lub chorych z zakażeniem *Neisseria*

meningitidis w wywiadzie. Wykluczono również chorych, którzy wzięli udział w badaniu *PREVENT*. Dodatkowo, w celu zachowania zgodności z próbą *PREVENT*, z badania wykluczono również chorych otrzymujących mitoksantron lub rytuksymab w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem, oraz pacjentów otrzymujących immunoglobuliny dożylne w ciągu 3 tygodni przed skryningiem.

Warto zauważyć, że kryteria włączenia różniły się w dwóch aspektach od kryteriów stosowanych w badaniu *PREVENT*, pomimo próby jak najlepszego dopasowania:

- w badaniu *CHAMPION-NMOSD* zastosowano zaktualizowane kryteria diagnostyczne NMOSD z 2015 roku, podczas gdy w badaniu *PREVENT* używano kryteriów z 2006/2007 roku (jednak wszyscy uczestnicy *PREVENT* byli serododatni dla przeciwciał anty-AQP4, więc spełniliby kryteria z 2015 roku)
- w badaniu *PREVENT* wymagano od kwalifikujących się pacjentów wystąpienia co najmniej 2 rzutów w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem lub co najmniej 3 rzutów w ciągu 24 miesięcy przed skryningiem, z których co najmniej 1 wystąpił w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem. W próbie *CHAMPION-NMOSD* złagodzone to kryterium na podstawie danych opublikowanych po zaprojektowaniu badania *PREVENT*, które wykazały jedynie umiarkowaną redukcję (4-8%) ryzyka przyszłych rzutów między pacjentami z 1 vs 2 rzutami w poprzednich 24 miesiącach

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów otrzymujących rawulizumab w ramach badania *CHAMPION-NMOSD*, zestawiając je dla porównania z zewnętrzną grupą kontrolną z badania *PREVENT*. Autorzy obliczyli dla poszczególnych charakterystyk standaryzowaną różnicę średnich (SMD) pomiędzy rozpatrywanymi grupami, która wyrażała stopień dopasowania obu grup (tzn. odchylenia od zera, wskazującego na brak różnic pomiędzy grupami).

Tabela 10. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *CHAMPION-NMOSD*.

Charakterystyka	Rawulizumab (N = 58)	Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i> (N = 47)	SMD
Liczba kobiet, n (%)	52 (89,7%)	42 (89,4%)	0,01
Średni wskaźnik BMI (SD), [kg/m ²]	26,68 (6,50)	25,65 (5,24)	0,18

Charakterystyka	Rawulizumab (N = 58)	Kohorta PBO z badania PREVENT (N = 47)	SMD
Średnia roczna częstość zaostrzeń (ARR) w ciągu ostatnich 24 miesięcy (SD)	1,87 (1,59)	2,07 (1,04)	-0,15
Średni wiek (SD) [lata]			
W momencie otrzymania leczenia w ramach badania	47,4 (13,8)	45,0 (13,3)	0,18
W momencie rozpoznania objawów	42,3 (15,2)	38,5 (15,0)	0,25
Grupy wiekowe, n (%)			
<45 lat	25 (43,1%)	24 (51,1%)	-0,16
≥45 lat	33 (56,9%)	23 (48,9%)	0,16
Region, n (%)			
Ameryka (oba kontynenty)	21 (36,2%)	15 (31,9%)	0,09
Europa	17 (29,3%)	19 (40,4%)	-0,23
Azja-Pacyfik	20 (34,5%)	13 (27,7%)	0,15
Rasa, n (%)			
Azjatycka	21 (36,2%)	15 (31,9%)	0,09
Czarna lub Afroamerykanie	6 (10,3%)	8 (17,0%)	-0,20
Biała	29 (50,0%)	24 (51,1%)	-0,02
Inna lub nieznana	2 (3,4%)	0 (0,0%)	–
Czas od ostatniego rzutu choroby [miesiące]			
Średnia (SD)	6,6 (3,1)	4,7 (2,8)	0,64
Mediana (zakres)	6,8 (1,4-13,2)	3,8 (1,0-12,4)	–
Rodzaj rzutu choroby w ciągu ostatnich 24 miesięcy, n (%)			
Zapalenie nerwu wzrokowego	25 (43,1%)	22 (46,8%)	-0,07
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	34 (58,6%)	42 (89,4%)	-0,75
Objawy ze strony pnia mózgu lub zajęcia <i>area postrema</i>	15 (25,9%)	15 (31,9%)	-0,13
Objawy ze strony mózdzku	6 (10,3%)	5 (10,6%)	-0,01
Wynik oceny EDSS			
Średnia (SD)	3,30 (1,58)	4,26 (1,51)	-0,62
Mediana (zakres)	3,25 (0,0-7,0)	4,00 (1,0-6,5)	–
Wynik oceny EQ-5D (index)			
Średnia (SD)	0,77 (0,22)	0,68 (0,20)	0,41
Mediana (zakres)	0,82 (0,04-1,00)	0,71 (0,27; 1,00)	–

Charakterystyka	Rawulizumab (N = 58)	Kohorta PBO z badania PREVENT (N = 47)	SMD
Wynik oceny EQ-5D (VAS)			
Średnia (SD)	73,6 (14,8)	59,1 (20,4)	0,81
Mediana (zakres)	77,5 (30-97)	60 (0-95)	–
Wynik oceny HAI			
Średnia (SD)	1,2 (1,42)	2,1 (1,40)	-0,70
Mediana (zakres)	1 (0-7)	2 (0-6)	–
IST stosowana w jakimkolwiek czasie przed badaniem, n (%)			
Ogółem	50 (86,2%)	45 (95,7%)	-0,34
Azatiopryna	13 (22,4%)	26 (55,3%)	-0,72
Cyklosporyna lub takrolimus	1 (1,7%)	3 (6,4%)	-0,24
Kortykosteroidy	29 (50,0%)	30 (63,8%)	-0,28
Cyklofosfamid	0 (0,0%)	5 (10,6%)	–
Immunoglobuliny dożyłne	1 (1,7%)	2 (4,3%)	-0,15
Metotreksat	0 (0,0%)	5 (10,6%)	–
Mitoksantron	1 (1,7%)	3 (6,4%)	-0,24
Mizorybina	0 (0,0%)	2 (4,3%)	–
Mykofenolan mofetylu	7 (12,1%)	15 (31,9%)	-0,49
Satralizumab	1 (1,7%)	0 (0,0%)	–
IST stosowana wyjściowo, n (%)			
Ogółem	28 (48,3%)	34 (72,3%)	-0,51
Brak IST	30 (51,7%)	13 (27,7%)	0,51
Jedynie glikokortykosteroidy	12 (20,7%)	11 (23,4%)	–
Azatiopryna ± glikokortykosteroidy	7 (12,1%)	13 (27,7%)	–
Mykofenolan mofetylu ± glikokortykosteroidy	6 (10,3%)	8 (17,0%)	–
Inne leki^ ± glikokortykosteroidy	3 (5,2%)	2 (4,3%)	–
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem			
Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu, n (%)	21 (36,2%)	20 (42,6%)	-0,13
Średni czas (SD) od ostatniej dawki rytuksymabu [mies.]	7,2 (3,9)	12,9 (11,4)	-0,67
Mediana (zakres) czasu od ostatniej dawki rytuksymabu [mies.]	6,5 (3,8-21,9)	9,6 (4,8-48,1)	–

^ inne leki obejmowały metotreksat, cyklosporynę, cyklofosfamid oraz takrolimus.

W badaniu, w obu grupach większość pacjentów stanowiły kobiety (89,7% vs 89,4%, grupa rawulizumabu vs kontrolna), co odzwierciedlało zależność w populacji ogólnej – NMOSD obserwuje się znacznie częściej u kobiet, niż u mężczyzn. W momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci w obu grupach byli w podobnym wieku (średnia 47 vs 45 lat), przy czym pierwsze objawy wśród chorych z grupy otrzymującej rawulizumab obserwowano w nieco późniejszym wieku (42 lata vs 39 lat). Ogółem, w grupie otrzymującej rawulizumab było nieco więcej pacjentów w wieku 45 lat lub wyższym (57%), podczas gdy w grupie kontrolnej tacy pacjenci stanowili nieco mniej niż połowę chorych (49%). W obu grupach około połowę chorych stanowili pacjenci rasy białej, ale udział pacjentów z poszczególnych regionów był w miarę równo rozłożony, z niewielką przewagą pacjentów z obu Ameryk w grupie rawulizumabu, oraz Europejczyków w grupie kontrolnej. Pacjenci w obu grupach byli dość zbliżeni pod względem masy ciała, o czym świadczyła zbliżona wartość wskaźnika BMI w obu grupach: 27 kg/m² w grupie rawulizumabu oraz 26 kg/m² w grupie kontrolnej.

Wśród chorych otrzymujących rawulizumab obserwowano nieco mniejszą średnią roczną częstość zaostrzeń (wyznaczoną na podstawie zdarzeń w ciągu 2 lat poprzedzających badanie), w porównaniu do grupy kontrolnej: 1,87 (SD: 1,59) vs 2,07 (SD: 1,04), ale czas od ostatniego rzutu choroby był już wyraźnie dłuższy wśród chorych z grupy interwencji, w porównaniu z zewnętrzną kontrolą, wynosząc odpowiednio (mediana i zakres) 6,8 (1,4-13,2) miesięcy oraz 3,8 (1,0-12,4) miesięcy. Najczęściej obserwowanym ogniskiem zapalnym w czasie rzutu choroby w ostatnich 2 latach w obu grupach było poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, ale udział takich rzutów w grupie kontrolnej był znacznie wyższy niż w grupie rawulizumabu: 89% vs 59%. W badaniu CHAMPION-NMOSD wykluczano wcześniejsze lub aktualne leczenie inhibitorami dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab), nie wykluczano możliwości stosowania satralizumabu (ale takie leczenie wcześniej otrzymał tylko 1 chory [0,95%]), można więc uznać, że próba ta dotyczyła chorych nieleczonych wcześniej satralizumabem.

Największe różnice liczbowe pomiędzy grupami obserwowano w zakresie wyjściowych wyników oceny niepełnosprawności w skali EDSS, kwestionariusza oceniającego jakość życia EQ-5D oraz wskaźnika sprawności chodu HAI. W przypadku skali EDSS, średni wynik wyniósł 3,30 (SD: 1,58) w grupie rawulizumabu oraz 4,26 (SD: 1,51) w grupie kontrolnej (SMD = -0,62), co mogło wskazywać na udział pacjentów bardziej obciążonych niepełnosprawnością w grupie placebo badania *PREVENT* (wyższy wynik oznacza większe nasilenie niepełnosprawności). W ocenie jakości życia, pacjenci w grupie rawulizumabu mieli lepsze wyniki niż pacjenci z grupy kontrolnej, zarówno w przypadku wskaźnika EQ-5D, 0,77 (SD: 0,22) vs 0,68 (SD: 0,20), SMD = 0,41, jak i w przypadku podskali VAS, gdzie różnice były szczególnie wyraźne: 73,6 (SD: 14,8) vs 59,1 (SD: 20,4), SMD = 0,81. Dodatkowo, chorzy z grupy rawulizumabu cechowali się

również lepszym (niższym liczbowo) średnim wynikiem wskaźnika sprawności chodu (HAI): 1,2 (SD: 1,42) vs 2,1 (SD: 1,40), SMD = -0,70.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W tabeli poniżej podsumowano procedury, które zostały zastosowane w badaniu *CHAMPION-NMOSD* w grupie pacjentów otrzymujących rawulizumab. Podsumowano również procedury, jakie stosowano w grupie kontrolnej badania *PREVENT* (pacjenci otrzymujący placebo).

Tabela 11. Opis interwencji stosowanych w badaniu *CHAMPION-NMOSD*.

Oceniany parametr	Rawulizumab	Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i>
Stosowana interwencja	▪ Lek podawano drogą infuzji dożylniej, w dawce ustalonej względem masy ciała pacjenta ▪ 1 dnia podawano dawkę nasycającą rawulizumabu, około 2400-3000 mg ▪ 15 dnia stosowano pierwszą z dawek podtrzymujących, 3000-3600 mg, następnie leczenie podtrzymujące kontynuowano podając rawulizumab co 8 tygodni	▪ Placebo podawane dożylnie w sposób dopasowany do dawkowania ekulizumabu stosowanego w grupie interwencji badania <i>PREVENT</i>; pierwsze 4 podania stosowano co tydzień, następnie placebo podawano co 2 tygodnie
Dodatkowe informacje	▪ Wszyscy pacjenci otrzymali szczepienie przeciwko meningokokom na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ▪ Pacjenci mogli kontynuować w trakcie badania stosowaną wcześniej terapię immunosupresyjną (IST), pod warunkiem jej stabilnego stosowania (tzn. brak zmian w składzie terapii od ostatniego rzutu choroby – dawki mogły być dostosowywane); kontynuowanie leczenia rytuksymabem nie było dozwolone (wykluczano pacjentów otrzymujących rytuksymab w ciągu 3 miesięcy przed badaniem)	

W badaniu *CHAMPION-NMOSD* chorzy z grupy interwencji otrzymywali rawulizumab w postaci wlewu dożylnego, w dawce dopasowanej do masy ciała – pierwszego dnia pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą leku (około 2400-3000 mg), następnie od 15 dnia stosowano leczenie podtrzymujące w dawce około 3000-3600 mg, podawane co 8 tygodni. Zewnętrzna kohorta z badania *PREVENT* obejmowała pacjentów, którzy otrzymywali placebo w sposób dostosowany do dawkowania ekulizumabu – leku ocenianego w badaniu *PREVENT*: podawano je dożylnie, przy czym pierwsze 4 podania stosowano co tydzień, następnie co 2 tygodnie.

Zarówno pacjenci otrzymujący rawulizumab, jak również chorzy uwzględnieni w grupie kontrolnej badania *PREVENT*, otrzymywali przed zastosowaniem leczenia szczepienie przeciw meningokokom, według praktyki lokalnego ośrodka. Pacjenci uczestniczący w obu badaniach mogli kontynuować wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, w wyniku czego część pacjentów uczestniczących w ocenie otrzymywała terapię skojarzoną rawulizumab + IST, lub placebo + IST w przypadku grupy kontrolnej. Podsumowanie

zarówno wcześniej stosowanego leczenia immunosupresyjnego, jak i leczenia IST dodatkowo stosowanego w ramach badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka populacji pod względem wcześniejszego oraz dodatkowego, stosowanego jednocześnie z interwencją ocenianą leczenia immunosupresyjnego w badaniu *CHAMPION-NMOSD*.

Stosowana terapia IST	Rawulizumab (N = 58)	Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i> (N = 47)	SMD
IST stosowana w jakimkolwiek okresie przed badaniem, n (%)			
Ogółem	50 (86,2%)	45 (95,7%)	-0,34
Azatiopryna	13 (22,4%)	26 (55,3%)	-0,72
Cyklosporyna lub takrolimus	1 (1,7%)	3 (6,4%)	-0,24
Kortykosteroidy	29 (50,0%)	30 (63,8%)	-0,28
Cyklofosfamid	0 (0,0%)	5 (10,6%)	–
Immunoglobuliny dożylnie	1 (1,7%)	2 (4,3%)	-0,15
Metotreksat	0 (0,0%)	5 (10,6%)	–
Mitoksantron	1 (1,7%)	3 (6,4%)	-0,24
Mizorybina	0 (0,0%)	2 (4,3%)	–
Mykofenolan mofetylu	7 (12,1%)	15 (31,9%)	-0,49
Satralizumab	1 (1,7%)	0 (0,0%)	–
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem			
Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu, n (%)	21 (36,2%)	20 (42,6%)	-0,13
Średni czas (SD) od ostatniej dawki rytuksymabu [mies.]	7,2 (3,9)	12,9 (11,4)	-0,67
Mediana (zakres) czasu od ostatniej dawki rytuksymabu [mies.]	6,5 (3,8-21,9)	9,6 (4,8-48,1)	–
IST stosowana wyjściowo, n (%)			
Ogółem	28 (48,3%)	34 (72,3%)	-0,51
Brak IST	30 (51,7%)	13 (27,7%)	0,51
Jedynie glikokortykosteroidy	12 (20,7%)	11 (23,4%)	–
Azatiopryna ± glikokortykosteroidy	7 (12,1%)	13 (27,7%)	–
Mykofenolan mofetylu ± glikokortykosteroidy	6 (10,3%)	8 (17,0%)	–
Inne leki [^] ± glikokortykosteroidy	3 (5,2%)	2 (4,3%)	–

[^] inne leki obejmowały metotreksat, cyklosporynę, cyklofosfamid oraz takrolimus.

Ogółem, terapię immunosupresyjną (IST) w jakimkolwiek czasie przed badaniem stosowano u większości pacjentów: 86% w grupie rawulizumabu oraz 96% w grupie placebo (SMD = -0,34), i najczęściej stosowanymi lekami w takiej terapii były glikokortykosteroidy (50% vs 64%) oraz azatiopryna, którą stosowano wyraźnie częściej wśród chorych z grupy kontrolnej: 22,4% vs 55,3% (SMD = -0,72). Z kolei, wcześniejsze leczenie rytuksymabem stosowano podobnie często w obu grupach: 36% w grupie rawulizumabu oraz 43% w grupie kontrolnej (SMD = -0,13).

Terapię IST razem z leczeniem stosowanym w ramach badania otrzymywało 28 (48,3%) chorych z grupy rawulizumabu (30 [51,7%] chorych otrzymywało lek w monoterapii) oraz 34 (72,3%) w grupie placebo, co stanowiło pewną różnicę (SMD = -0,51), mogącą wpływać na uzyskane wyniki porównania – niemniej jednak, autorzy analizy przeprowadzili dodatkową analizę w podgrupie chorych, którzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia immunosupresyjnego.

5.4 Skuteczność kliniczna

5.4.1 Czas do potwierdzonego rzutu choroby

Analiza czasu do potwierdzonego rzutu choroby w grupie rawulizumabu względem grupy kontrolnej była głównym punktem końcowym badania *CHAMPION-NMOSD*. Rzut choroby zdefiniowano według tych samych kryteriów, co w badaniu *PREVENT*, jako pojawienie się nowych objawów neurologicznych, lub pogorszenie istniejących, w obiektywnej ocenie neurologicznej, które utrzymywały się przez >24 godziny. Objawy musiały być zgodne z definicjami NMOSD, i przed ich wystąpieniem/pogorszeniem musiał być obserwowany okres stabilizacji trwający przynajmniej 30 dni. Jeśli potencjalny sygnał odnośnie możliwego wystąpienia rzutu choroby był zgłaszany przez pacjenta w ramach telefonicznego monitorowania prowadzonego co 2 tygodnie, ustalano wizytę w ośrodku w celu potwierdzenia rzutu choroby. Ogółem, objawy świadczące o rzucie choroby analizowano przy pomocy rezonansu magnetycznego mózgu, rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym i/lub piersiowym, a także przy pomocy koherencyjnej tomografii optycznej (OCT), według decyzji lekarza. Rzut choroby stwierdzony na podstawie tych wyników przez lokalnego badacza był następnie potwierdzany (ang. *adjudicated*) przez niezależną, 3-osobową komisję (na podstawie takich samych danych źródłowych i kryteriów, które były dostępne dla lokalnego badacza). Potwierdzony rzut choroby dotyczył więc zdarzeń uznanych za rzut choroby zarówno przez lokalnego badacza, jak również przez niezależną komisję. Ponadto, niezależna komisja rozpatrywała również przypadki oceniane w kierunku rzutu, które lokalni badacze nie uznali za rzut choroby, aby zminimalizować ryzyko pominięcia faktycznego rzutu choroby. Również w tym celu monitorowano dodatkowo

bezpieczeństwa pacjentów w kierunku tzw. „sygnalizacyjnych” zdarzeń, mogących świadczyć o trwających zmianach neurologicznych, mogących przebiegać w ramach rzutu choroby. W przeciwieństwie do badania *PREVENT*, w próbie *CHAMPION-NMOSD* pacjent mógł kontynuować leczenie rawulizumabem po wystąpieniu rzutu według oceny lokalnego badacza.

W ramach analizy prowadzono ocenę w całej dostępnej populacji badania (wariant podstawowy analizy), a także w obrębie podgrup: chorych nie stosujących dodatkowo immunosupresji w trakcie badania, chorych otrzymujących dodatkowo leczenie immunosupresyjne, pacjentów stosujących rytuksymab w roku poprzedzającym badanie, oraz pacjentów nie stosujących takiego leczenia. Przeprowadzono również wariant oceny określany jako analiza wrażliwości, w ramach którego dodatkowo dopasowano populację otrzymującą rawulizumab do populacji kontrolnej badania *PREVENT*, wykorzystując techniki statystyczne oparte na wyznaczaniu wag określanych jako *propensity score* (wykorzystano metodę IPTW, ang. *inverse probability of treatment weight*). Dodatkowo, w ramach analizy eksploracyjnej, autorzy rozpatrzyli również wariant oceny, w którym wykorzystali również zdarzenia rzutu uznane przez badacza, ale nie potwierdzone przez niezależną komisję.

Zarówno wynik analizy podstawowej, jak również wyniki analiz w podgrupach oraz analizy wrażliwości, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Analiza czasu do potwierdzonego rzutu choroby, badanie *CHAMPION-NMOSD*, publikacja *Pittock 2023* oraz doniesienie *Pittock 2022*.

Wariant analizy, porównanie rawulizumab vs PBO	HR (95% CI)
Analiza podstawowa (n = 58 vs n = 47)	0,014 (0,000; 0,103), p < 0,0001
Podgrupa chorych nie stosujących dodatkowo IST (n = 30 vs n = 13)	0,021 (0,000; 0,176), p < 0,0001
Podgrupa chorych stosujących dodatkowo IST (<i>Pittock 2022</i>) (n = 28 vs n = 34)	0,031 (0,000; 0,234), p < 0,0001
Podgrupa chorych otrzymujących rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem (n = 20 vs n = 17)	0,063 (0,000; 0,562), p = 0,0078
Podgrupa chorych nie otrzymujących rytuksymabu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem (n = 38 vs n = 30)	0,019 (0,000; 0,142), p = 0,0001
Analiza z dopasowaniem populacji metodą IPTW (ESS = 62,7 vs ESS = 43,7)	0,014 (0,000; 0,101), p < 0,0001
Analiza wszystkich zdarzeń rzutu (również nie potwierdzonych przez niezależną komisję) (n = 58 vs n = 47)	0,039 (0,009; 0,164), p < 0,0001

ESS – efektywna wielkość próby (ang. *effective sample size*).

Ogółem, w ciągu 84,0 pacjento-lat obserwacji, nie odnotowano potwierdzonego przypadku rzutu choroby w grupie rawulizumabu, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano 20 takich przypadków w okresie obserwacji 46,9 pacjento-lat. Ryzyko wystąpienia rzutu choroby było więc znacznie, istotnie

statystycznie zredukowane po zastosowaniu rawulizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną: HR = 0,014 (95% CI: 0,000; 0,103), $p < 0,0001$.

Efekt był równie istotny w przypadku podgrupy chorych otrzymujących rawulizumab w monoterapii (bez dodatkowej terapii IST), HR = 0,021 (95% CI: 0,000; 0,176), $p < 0,0001$, a także wśród chorych, którzy otrzymywali jednocześnie terapię immunosupresyjną: HR = 0,031 (0,000; 0,234), $p < 0,0001$. Rawulizumab istotnie zmniejszał ryzyko rzutu choroby względem kontroli niezależnie od otrzymywania wcześniej (w ciągu roku poprzedzającego badanie) rytuksymabu: HR = 0,063 (95% CI: 0,000; 0,562), $p = 0,0078$ wśród chorych otrzymujących wcześniej ten lek oraz HR = 0,019 (95% CI: 0,000; 0,142), $p = 0,0001$ wśród chorych nie otrzymujących wcześniej takiego leczenia – w obu przypadkach wyniki wskazywały na korzyść z zastosowania rawulizumabu i były znamienne statystycznie. Dodatkowo, autorzy doniesienia konferencyjnego *Pittock 2022* podali, że w pozostałych wyróżnionych w ramach analiz podgrupach również obserwowano istotnie wyższą skuteczność rawulizumabu nad placebo: dotyczyły to analiz według wieku (<45 vs ≥45, zmniejszenie ryzyka rzutu 95,7%-97,9%, $p \leq 0,0012$), płci (94,3%-98,2%, $p \leq 0,0068$), ras azjatyckiej i białej (95,1%-97,8%, $p \leq 0,0027$), oraz regionu geograficznego (91,5%-69,1%, $p \leq 0,025$).

Analiza wrażliwości potwierdziła wynik podstawowej analizy – uzyskany HR był bardzo zbliżony do tego obserwowanego w podstawowej analizie i wyniósł 0,014 (95% CI: 0,000; 0,101), $p < 0,0001$; autorzy dodatkowo raportowali, że według dodatkowej analizy tzw. E-value ustalono, że aby zaobserwować brak różnic pomiędzy grupami, częstość występowania rzutów choroby w grupie kontrolnej musiałaby być 8,45 razy większa, co świadczy o wielkości obserwowanego efektu.

W grupie rawulizumabu odnotowano dwa zdarzenia, uznane przez lokalnych badaczy za rzut choroby, ale niepotwierdzone przez niezależną komisję – dla porównania, w grupie placebo badania *PREVENT*, odnotowano 9 takich zdarzeń. Autorzy badania przeprowadzili dodatkową, eksploracyjną analizę, czasu do wystąpienia rzutu zidentyfikowanego jedynie przez badacza (bez potwierdzenia) – w ramach tej analizy odnotowano 2 rzuty w grupie interwencji oraz 29 w grupie kontrolnej, a wyniki porównania obu grup wskazywały na taki sam kierunek i istotność efektu, jak w wariancie podstawowym analizy, świadcząc o istotnej redukcji rzutów choroby po zastosowaniu rawulizumabu: HR = 0,039 (95% CI: 0,009; 0,164), $p < 0,0001$.

Autorzy analizy podali również, że w 48 tygodniu badania odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby w ocenie badacza wynosił 0,965 w grupie rawulizumabu oraz 0,506 w grupie placebo. W ramach doniesienia konferencyjnego *Pittock 2024* (bardziej aktualna analiza) podano, że w po okresie

obserwacji 153,9 pacjento-lat wciąż nie odnotowano żadnego przypadku potwierdzonego rzutu choroby wśród pacjentów otrzymujących rawulizumab.

W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025*, prezentującym końcowe wyniki fazy LTE badania podano, że w trakcie okresu obserwacji o medianie 170,3 tygodni (ekspozycja 189,7 pacjento-lat) nie odnotowano w dalszym ciągu żadnego zdarzenia potwierdzonego rzutu choroby: względne zmniejszenie ryzyka rzutu choroby względem grupy placebo wynosiło 98,9% (95% CI: 91,8%; 100%), $p < 0,0001$.

5.4.2 Roczna częstość rzutów choroby (ARR)

Wyniki oceny rocznej częstości rzutów choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Roczna częstość rzutów choroby (ARR), badanie *CHAMPION-NMOSD*.

Oceniany parametr	Rawulizumab (N = 58)	Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i> (N = 47)	Wartość p
Średnia roczna częstość zaostrzeń ARR (górna granica 95% przedziału ufności)	0,000 (0,044)	nie raportowano	$p < 0,0001$ (dla hipotezy ARR = 0,25)

Ogółem, w trakcie 84 pacjento-lat obserwacji, nie odnotowano ani jednego potwierdzonego przypadku rzutu choroby. Autorzy badania testowali hipotezę zerową o braku różnic w częstości rzutu choroby wśród pacjentów otrzymujących rawulizumab względem średniej częstości w ogólnej populacji chorych, którą przyjęto na poziomie 0,25 (1 rzut choroby na 4 pacjento-lata). Analizę wykonano w modelu regresji Poisson'a i odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu rawulizumabu, wobec częstości zakładanej w ogólnej populacji ($p < 0,0001$).

5.4.3 Roczna częstość rzutów choroby (ARR) wymagających hospitalizacji

Informacje dotyczące rocznej częstości rzutów choroby wymagających hospitalizacji przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Berthele 2024*, w którym zaprezentowano wyniki zarówno fazy podstawowej badania, jak i wyniki fazy oceny długoterminowej (LTE) – ogółem, przedstawiono analizę z odcięciem danych 16 czerwca 2023 roku, po medianie (zakres) obserwacji wynoszącej 138,4 (11,0-183,1) miesięcy, z ekspozycją 153,9 pacjento-lat. Ogółem podano, że w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania, 43/58 (74,1%) pacjentów było poddawanych hospitalizacji z powodu rzutów choroby, i średnio hospitalizacja trwała 26,5 (zakres: 3,0-156,0) dni. W trakcie długoterminowej obserwacji, średnia roczna częstość rzutów choroby wymagających hospitalizacji wyniosła 0% (95% CI: 0; NO) w grupie rawulizumabu, w

porównaniu do 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46) w grupie placebo, co było znamiennej statystycznie różnicą ($p < 0,0001$).

5.4.4 Ocena sprawności chodu (skala HAI)

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny sprawności chodu według skali HAI (*Hauser Ambulation Index*). Skala ta przyjmuje wartości od 0 do 9, gdzie wyższy wynik oznacza coraz mniejszą sprawność w samodzielnym chodzie pacjenta. Autorzy raportowali wyniki w kontekście odsetek pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotne pogorszenie wyniku tej skali (lub brak takiego pogorszenia) – zostało ono zdefiniowane jako zwiększenie wyniku o przynajmniej 2 punkty w przypadku chorych z wyjściowym wynikiem oceny wynoszącym 0, lub o przynajmniej 1 punkt w przypadku chorych z wyjściowym wynikiem oceny > 0 . Zmianę od wartości wyjściowej oceniano od pierwszego dnia leczenia do końca podstawowego okresu leczenia, lub, w przypadku pacjentów z rzutem choroby, do wizyty w 6 tygodniu po wystąpieniu rzutu.

Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia sprawności chodu, badanie *CHAMPION-NMOSD*.

Analizowany parametr	Rawulizumab	Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i>	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Brak klinicznie istotnego pogorszenia wyniku HAI	56/58 (96,6%)	36/47 (76,6%)	RB = 1,26 (1,07; 1,49) p = 0,0061	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0026
Klinicznie istotne pogorszenie wyniku HAI [^]	2/58 (3,4%)	11/47 (23,4%)	0,15 (0,03; 0,63) p = 0,0100	-0,20 (-0,33; -0,07) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0026

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy raportowali wynik ilorazu szans dla wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia w grupie rawulizumabu względem kontrolnej: wynosił on 0,155 i świadczył o znamiennej statystycznie wyniku ($p = 0,0228$).

Ogółem, w badaniu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia sprawności chodu u pacjentów otrzymujących rawulizumab, względem grupy kontrolnej: takie pogorszenie wystąpiło u 2/58 (3,4%) chorych w grupie interwencji oraz u 11/47 (23,4%) chorych w grupie kontrolnej, RR = 0,15 (95% CI: 0,03; 0,63), $p = 0,0100$, NNT = 6 (95% CI: 4; 15). Wyniki te potwierdzały obliczenia autorów badania – raportowano iloraz szans dla porównania rawulizumabu z kontrolą w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia wyniku HAI i wyniósł on 0,155, $p = 0,0228$.

Autorzy podali, że ogółem średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku HAI w grupie rawulizumabu wyniosła -0,1 (SD: 0,63), oraz w grupie kontrolnej 0,5 (1,61). Różnice w tych zmianach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena średniej zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali HAI, badanie *CHAMPION-NMOSD*.

Analizowany parametr	Rawulizumab średnia (SD), N	Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i> średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku HAI	-0,10 (0,63) N = 58	0,50 (1,61) N = 47	-0,60 (-1,09;-0,11) p = 0,0160

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Różnica w zmianie od wartości wyjściowej wyniku HAI pomiędzy grupami rawulizumabu oraz kontrolnej wyniosła -0,60 (95% CI: -1,09; -0,11), świadczyła o poprawie sprawności chodu w grupie rawulizumabu i była znamienna statystycznie (p = 0,0160).

W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2024* podano, że po okresie obserwacji obejmującym 153,9 pacjento-lat, 91,4% (53/58) chorych miało poprawę, bądź stabilną wartość wskaźnika HAI. Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025*, prezentującym końcowe wyniki fazy LTE badania podano, że wynik wskaźnika HAI pozostał stabilny (47/58 [81,0%]) lub uległ poprawie (8/58 [13,8%]) u większości pacjentów (łącznie 55/58 [94,8%]) w stosunku do wartości wyjściowych.

5.4.5 Ocena niepełnosprawności (skala EDSS)

W ramach badania *CHAMPION-NMOSD* raportowano również wynik oceny niepełnosprawności pacjenta na podstawie Rozszerzonej Skali Nieprawności (ang. EDSS, *Expanded Disability Status Scale*). Skala ta przyjmuje wartości od 0 (brak nieprawności) do 10 (zgon), więc wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie sprawności pacjenta. Autorzy badania raportowali odsetek pacjentów, u których odnotowano (bądź nie) klinicznie istotne pogorszenie wyniku skali EDSS, zdefiniowane jako określone zwiększenie wyniku w zależności od wyjściowej oceny EDSS:

- o ≥ 2 punkty w przypadku wyjściowego EDSS = 0 punktów;
- o ≥ 1 punkt w przypadku wyjściowego EDSS w przedziale 1-5 punktów;
- o $\geq 0,5$ punktu w przypadku wyjściowego EDSS > 5 punktów

Podobnie jak w przypadku oceny zmian wyniku skali HAI opisanej powyżej, zmianę od wartości wyjściowej EDSS oceniano od pierwszego dnia leczenia do końca podstawowego okresu leczenia, lub, w przypadku pacjentów z rzutem choroby, do wizyty w 6 tygodniu po wystąpieniu rzutu.

Tabela 17. Ocena ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia oceny niepełnosprawności wg skali EDSS, badanie CHAMPION-NMOSD.

Analizowany parametr	Rawulizumab	Kohorta PBO z badania PREVENT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Brak klinicznie istotnego pogorszenia wyniku EDSS	52/58 (89,7%)	36/47 (76,6%)	1,17 (0,98; 1,40) p = 0,0875	0,13 (-0,01; 0,27) p = 0,0759
Klinicznie istotne pogorszenie wyniku EDSS [^]	6/58 (10,3%)	11/47 (23,4%)	0,44 (0,18; 1,11) p = 0,0811	-0,13 (-0,27; 0,01) p = 0,0759

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy raportowali wynik ilorazu szans dla wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia w grupie rawulizumabu względem kontrolnej: wynosił on 0,332 i świadczył o braku znamienych różnic między grupami (p = 0,0588).

Klinicznie istotne pogorszenie wyniku oceny niepełnosprawności według skali EDSS odnotowano u 6/58 (10,3%) chorych otrzymujących rawulizumab, oraz u 11/47 (23,4%) chorych w grupie kontrolnej – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia sprawności pacjenta pomiędzy tymi grupami, RR = 0,44 (95% CI: 0,18; 1,11), p = 0,0811. Obserwacje te potwierdzały również obliczenia autorów badania – raportowany iloraz szans wystąpienia takiego pogorszenia w grupie rawulizumabu w stosunku do grupy kontrolnej wyniósł 0,332 i nie był znamieny statystycznie (p = 0,0588).

Ogółem, mediana zmiany wyniku EDSS od wartości wyjściowej wyniosła 0,0 (zakres: od -3,0 do 1,0) w grupie rawulizumabu, oraz 0,0 (zakres: od -2,0 do 2,5) w grupie placebo z badania PREVENT. Wśród 6 pacjentów z grupy rawulizumabu, u których odnotowano klinicznie istotne pogorszenie wyniku EDSS, mediana wzrostu wyniku wyniosła 1 punkt (zakres: od 1 do 1), natomiast wśród 11 pacjentów z takim pogorszeniem w grupie kontrolnej, mediana wzrostu wyniku skali EDSS wynosiła 1,5 punktu (zakres od 0,5 do 2,5). W przypadku pacjentów z grupy rawulizumabu, żaden z chorych doświadczających klinicznie istotnego pogorszenia nie miał rzutu choroby (również rzutu jedynie w ocenie badacza, bez niezależnego potwierdzenia), natomiast w grupie kontrolnej wśród 11 chorych, 9 miało rzuty choroby stwierdzone przez badacza i w 6 przypadkach rzut został następnie potwierdzony przez niezależną komisję.

W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2024* podano, że po okresie obserwacji obejmującym 153,9 pacjento-lat, 91,4% (53/58) chorych nie miało klinicznie istotnego pogorszenia wyniku EDSS. W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025* (końcowa ocena fazy LTE, 189,7 pacjento-lat) podano ten sam wynik, świadczący o utrzymywaniu się efektu braku pogorszenia EDSS.

5.4.6 Ocena jakości życia (kwestionariusz EQ-5D)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D – zarówno wskaźnika (index) ogólnego kwestionariusza, jak i wyniku oceny w skali VAS.

Tabela 18. Ocena średniej zmiany od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza EQ-5D, badanie *CHAMPION-NMOSD*.

Analizowany parametr	Rawulizumab średnia (SD), N	Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i> średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku wskaźnika EQ-5D (index)	0,005 (0,1522) N = 58 Mediana: 0 (zakres: -0,33; 0,50)	-0,043 (0,2115) N = 47 Mediana: 0 (zakres: -0,67; 0,41)	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1916
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku skali VAS kwestionariusza EQ-5D	2,60 (14,10) N = 58 Mediana: 0,5 (zakres: -45; 40)	0,60 (16,40) N = 47 Mediana: 0,0 (zakres: -28; 40)	2,00 (-3,93; 7,93) p = 0,5085

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem jakość życia uległa większej poprawie w grupie rawulizumabu. W ramach oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w zmianie ogólnego wskaźnika kwestionariusza, MD = 0,05 (95% CI: -0,02; 0,12), p = 0,1916, jak i wyniku oceny w skali VAS, MD = 2,00 (95% CI: -3,93; 7,93), p = 0,5085.

5.4.7 Zmniejszenie dawki stosowanych leków immunosupresyjnych

W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025* przedstawiono wyniki końcowe długoterminowej oceny leczenia rawulizumabem (faza LTE badania). Podano, że spośród 27 chorych wyjściowo stosujących leczenie immunosupresyjne, u 17 (63,0%) udało się zredukować dawkę, lub zakończyć leczenie przynajmniej 1 lekiem immunosupresyjnym.

5.5 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo w ramach badania *CHAMPION-NMOSD* (analiza przedstawiona w publikacji *Pittock 2023*) raportowano jedynie dla grupy chorych otrzymujących rawulizumab, i nie prowadzono formalnie porównania z zewnętrzną grupą kontrolną w zakresie oceny bezpieczeństwa, choć dla odniesienia przytoczono najczęściej występujące poszczególne zdarzenia niepożądane w grupie kontrolnej badania *PREVENT*. Zdarzenia niepożądane raportowane dla grupy rawulizumabu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa w grupie rawulizumabu, badanie *CHAMPION-NMOSD*.

Zdarzenia niepożądane	Liczba zdarzeń	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) N = 58
Zdarzenia obserwowane w okresie leczenia ogółem (TEAEs)		
Jakiegolwiek TEAEs	328	53 (91,4%)
TEAEs uznane za związane z leczeniem w ocenie badaczy	38	26 (44,8%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	8	8 (13,8%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs uznane za związane z leczeniem	3	3 (5,2%)
Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia meningokokowe	2	2 (3,4%)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	3	1 (1,7%)
Zgony	0	0 (0,0%)
TEAEs w podziale na stopień nasilenia		
O poważnym nasileniu (<i>severe</i>)	13	9 (15,5%)
O umiarkowanym nasileniu (<i>moderate</i>)	71	29 (50,0%)
O łagodnym nasileniu (<i>mild</i>)	244	48 (82,8%)
Poszczególne TEAEs raportowane u >10% pacjentów		
COVID-19	14	14 (24,1%)
Ból głowy	24	14 (24,1%)
Ból pleców	8	7 (12,1%)
Bóle stawów	6	6 (10,3%)
Zakażenia dróg moczowych	7	6 (10,3%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs uznane za związane z leczeniem		
Zapalenie płuc	1	1 (1,7%)
Sepsa wywołana meningokokami	1	1 (1,7%)
Meningokokowe zapalenie mózgu (ang. <i>meningococcal encephalitis</i>)	1	1 (1,7%)

łącznie w grupie otrzymującej rawulizumab zaobserwowano 328 zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TEAE) oraz 8 ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły odpowiednio u 53 (91,4%) oraz 8 (13,8%). Spośród nich, według badaczy, 38 ogólnych zdarzeń i 3 ciężkie zdarzenia były bezpośrednio związane ze stosowanym lekiem, i wystąpiły one u odpowiednio 26 (44,8%) oraz 3 (5,2%) chorych. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło tylko u 1 (1,7%) chorego, natomiast w ramach badania nie odnotowano zgonów w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w momencie analizy przedstawionej w publikacji *Pittock 2023*).

Najczęstszymi poszczególnymi działaniami niepożądanymi w grupie rawulizumabu były przypadki COVID-19 (24,1% pacjentów) oraz ból głowy (24,1%). Dla porównania, w grupie placebo badania *PREVENT* najczęściej występowały: nudności (25,5%), ból głowy (21,3%), zakażenia dróg moczowych (19,1%), bóle

kończyn (21,3%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (17,0%), wymioty (17,0%), bóle pleców (12,8%), kaszel (12,8%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (12,8%), zmęczenie (10,6%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (12,8%). Co istotne, w grupie przyjmującej rawulizumab nie zaobserwowano znaczących nieprawidłowości w wynikach EKG ani parametrach laboratoryjnych w czasie trwania badania.

U dwóch pacjentów wystąpiły zakażenia meningokokowe, mimo wcześniejszego zaszczepienia przeciwko różnym serotypom bakterii *N. meningitidis*. Pierwszy pacjent (w piątej dekadzie życia) doświadczył zakażenia serotypem W135, które wystąpiło 21 dni po pierwszej dawce rawulizumabu; chory przyjmował tylko rawulizumab. U drugiego pacjenta (w drugiej dekadzie życia) odnotowano zakażenie serotypem B, które wystąpiło 483 dni po pierwszej dawce rawulizumabu; chory przyjmował dodatkowo inne leki immunosupresyjne, ponadto miał obniżoną liczbę komórek B po wcześniejszej terapii rytuksymabem. Oba przypadki zakończyły się pomyślnie – pacjenci otrzymali szybką pomoc antybiotykową i intensywną opiekę medyczną, co pozwoliło na pełne wyleczenie bez następstw. Pierwszy pacjent zdecydował się przerwać udział w badaniu, podczas gdy drugi kontynuował leczenie rawulizumabem.

W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2024* podano, że po okresie obserwacji obejmującym 153,9 pacjento-lat, TEAEs odnotowano u 94,8% chorych, a ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 25,9% chorych. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, i większość nie była uznawana za związaną z podaniem rawulizumabu. W fazie długookresowej odnotowano 1 zgon (zdarzenie sercowo-naczyniowe), który nie został uznany za związany z rawulizumabem.

W ramach doniesienia konferencyjnego *Pittock 2025* raportowano końcowe wyniki długookresowej obserwacji prowadzonej w ramach badania (faza LTE). Ogółem, ekspozycja na leczenie w przypadku tej analizy wyniosła 189,7 pacjento-lat. Większość pacjentów doświadczyła zdarzeń niepożądanych jedynie o nasileniu 1 stopnia (86,2% pacjentów) i ogólnie zdarzenia te uznawano za niezwiązane z rawulizumabem (94,8%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału w badaniu odnotowano u 1 pacjenta. W fazie podstawowej badania obserwowano dwa przypadki zakażeń meningokokowych, jednak w fazie LTE nie zaobserwowano żadnego takiego zdarzenia. W trakcie fazy LTE odnotowano 1 przypadek zgonu (z przyczyn sercowo-naczyniowych), który został uznany za niezwiązany z rawulizumabem.

6 Rawulizumab w populacji pacjentów z nieoptymalnym leczeniem satralizumabem

6.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie (*Sato 2025*, abstrakt konferencyjny i plakat), które prowadzono w populacji chorych z nieoptymalną terapią satralizumabem. Było to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistych (RWE, ang. *real-world study*) w Japonii, badające zmianę terapii z satralizumabu (antagonisty receptora IL-6) na rawulizumab (inhibitor składowej C5 dopełniacza). Badanie obejmowało pacjentów NMOSD, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-Ab+), u których stwierdzono suboptymalną odpowiedź kliniczną na satralizumab.

W tabeli poniżej podsumowano metodykę badania.

Tabela 20. Charakterystyka metodyki badania *Sato 2025*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Sato 2025</i>	IVA	12 miesięcy	bd.	11	bd. (wieloośrodkowe, Japonia)	Alexion (AstraZeneca)

W doniesieniu *Sato 2025* zaprezentowano wyniki analizy interim, przeprowadzonej dla 11 pacjentów, po roku od zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab. Ogółem, pacjenci otrzymywali rawulizumab przynajmniej 6 miesięcy – średnio 10,9 (SD: 1,4) miesięcy. Na podstawie dostępnych danych nie można ustalić szczegółów metodyki badania i nie wiadomo, czy przeprowadzono ocenę mocy badania. Badanie opisano jako wieloośrodkowe, ale nie podano informacji o liczbie ośrodków – wiadomo jedynie, że zostało przeprowadzone w populacji japońskiej. Sponsorem badania była firma Alexion, należąca do AstraZeneca.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów pozostających bez rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia podawania rawulizumabu. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniane w badaniu wskazano również: redukcję dawki sterydów doustnych, zmiany w Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (EDSS), zmiany w obrazowaniu MRI (nowe zmiany, atrofia), wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO), w tym ból (BPI) i zmęczenie (FACIT), a także ogólna jakość życia (EQ-5D-5L), oraz zmiany w zapalnych biomarkerach we krwi (podgrupy limfocytów B/T, NfL, GFAP, składowe dopełniacza).

Doniesienie konferencyjne przedstawiało wyniki oceny 11 pacjentów, nie można więc wiele powiedzieć o przebiegu pacjentów w ramach badania – w dostępnych źródłach podano wyniki dla wszystkich tych 11 pacjentów, zaznaczono również, że wstępnie rozpatrywano kohortę 30 pacjentów z NMOSD (AQP4+) leczonych satralizumabem przez przynajmniej 3 miesiące, i spośród nich 11 pacjentów miało zmianę terapii. Dane od 84 zdrowych osób wykorzystano do analizy porównawczej biomarkerów we krwi (jako normatywną grupę kontrolną), ale poza informacją, że taka kohorta posłużyła do wyznaczenia normatywnych wartości zmian biomarkerów, nie podano więcej szczegółów dotyczących tej kohorty.

6.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem w badaniu wzięli udział dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z NMOSD AQP4-Ab+ leczeni satralizumabem przez co najmniej 3 miesiące, wykazujący „suboptymalną poprawę kliniczną”, zdefiniowaną jako spełnienie jednego z poniższych:

- wystąpienie rzutu podczas leczenia satralizumabem;
- brak możliwości redukcji kortykosteroidów doustnych (ekwiwalent prednizolonu) do <10 mg/dobę lub pogorszenie objawów przy redukcji dawki;
- objawy resztkowe istotnie pogarszające jakość życia (QOL), takie jak ból, złe samopoczucie, osłabienie, zaburzenia czucia oraz zaburzenia czynności pęcherza i odbytnicy.

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia podsumowano w tabeli poniżej. Poza wymienionymi powyżej, przy kwalifikacji do badania wymagano również dostępnych skanów MRI głowy i kręgosłupa z ostatniego roku (podczas stosowania satralizumabu), a także wymagano zdolności do samodzielnego wypełnienia stosowanych w badaniu narzędzi oceny jakości życia. Jak już wspomniano, włączani pacjenci musieli być leczeni satralizumabem przez przynajmniej 3 miesiące, ale wprowadzono również wymóg rozpoczęcia terapii rawulizumabem w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia satralizumabem. Wykluczano pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie ekulizumabem lub rawulizumabem, a którzy przerwali to leczenie z powodów dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa tego leczenia, a także pacjentów uczestniczących w innych badaniach klinicznych z aktywną interwencją. Ponadto, wykluczono osoby z aktywnym zakażeniem meningokokowym, pacjentów z przeciwwskazaniem do badania obrazowego MRI, kobiety w ciąży lub planujące ciążę w okresie trwania badania, a także wszystkie osoby uznane przez badaczy za nieodpowiednich kandydatów do badania.

Tabela 21. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przyjęte w badaniu *Sato 2025*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
▪ Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażenia zgody ▪ Pacjenci ze zdiagnozowanym NMOSD AQP4-Ab+ ▪ Pacjenci leczeni satralizumabem przez co najmniej 3 miesiące, chcący zmienić leczenie na rawulizumab na podstawie oceny lekarza i pacjenta, że poprawa kliniczna po satralizumabie jest suboptymalna ▪ Pacjenci posiadający obrazy MRI głowy i kręgosłupa z ostatniego roku, w trakcie leczenia satralizumabem ▪ Pacjenci, którzy mogą samodzielnie wypełnić kwestionariusz QOL (jeśli pacjent ma upośledzenie wzroku lub utracił sprawność ręki dominującej, dozwolone jest pisanie przez inną osobę) ▪ Pacjenci w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia satralizumabem ▪ Pacjenci, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu	▪ Pacjenci leczeni satralizumabem krócej niż 3 miesiące ▪ Pacjenci wcześniej leczeni ekulizumabem lub rawulizumabem, którzy przerwali leczenie z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności ▪ Pacjenci z trwającym aktualnie zakażeniem meningokokowym ▪ Pacjenci uczestniczący w innym badaniu klinicznym z interwencją ▪ Pacjentki, które są w ciąży, planują zajście w ciążę w trakcie badania lub karmią piersią ▪ Pacjenci z przeciwwskazaniami do badania MRI ▪ Zgodnie z innymi kryteriami, pacjenci uznani przez badacza za nieodpowiednich do udziału w badaniu

6.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Kohorta, dla której raportowano dane w ramach analizy *interim* składała się z 11 pacjentów (10 kobiet, 1 mężczyzna) o średniej wieku 57 lat (zakres 48–78). Wszyscy pacjenci w momencie włączenia otrzymywali jednocześnie leki immunosupresyjne (IS), natomiast średni czas trwania terapii satralizumabem wynosił 32,2 miesiąca (zakres: 10–49). Średni roczny wskaźnik rzutów (ARR) wynosił 0,72 (zakres: 0 do 1,5) podczas terapii satralizumabem; a średni wynik EDSS w momencie rozpoczęcia podawania rawulizumabu wynosił 4,05 (zakres: 2 do 7). Ogółem, powody zmiany terapii (satralizumabem na rawulizumab) były następujące:

- Rzut choroby (n=4)
- Działania niepożądane sterydów (n=3)
- Postępujące objawy neurologiczne (n=2)
- Częste infekcje dróg moczowych (n=1)
- Wytworzenie przeciwciał neutralizujących satralizumab (n=1)

W tabeli poniżej podsumowano dostępne informacje dotyczące charakterystyk klinicznych i demograficznych pacjentów analizowanych w ramach badania *Sato 2025*.

Tabela 22. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów ocenianych w badaniu *Sato 2025*.

Pacjent	Wiek	Płeć	Wiek w czasie rozp. choroby	Typ rzutu na początku choroby	Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia SAT	Czas trwania terapii SAT (mies.)	Liczba rzutów na SAT	ARR na SAT	Liczba rzutów w ciągu roku przed zmianą terapii	EDSS przy rozp. RAW	Leki immunosupresyjne (na dobę)	Powód zmiany terapii
Pacjent 1	55	K	36	Zapalenie rdzenia (Th3-9)	52	39	2	0,6	0	5,5	PSL 8 mg	Postępująca atakcja tułowia, pogorszenie funkcji poznawczych i ból
Pacjent 2	59	K	39	Zapalenie rdzenia	57	27	1	0,4	1	7	PSL 12 mg, TAC 1 mg	Konieczność zmniejszenia dawki PSL (ciężkie owrzodzenie stopy w wyniku ucisku)
Pacjent 3	78	K	67	Zapalenie rdzenia (Th1-4)	75	49	3	0,9	0	7	PSL 5 mg	Częste zakażenia dróg moczowych, ból
Pacjent 4	50	K	43	Obustronne zapalenie n. wzrokowego	49	10	1	1,2	1	5,5	PSL 7 mg	Postępujące pogorszenie pola widzenia
Pacjent 5	55	K	21	Zapalenie rdzenia (Th4-6)	52	27	0	0,0	0	4	PSL 9 mg + AZA 75 mg + MTX 6 mg/tydz.	Konieczność zmniejszenia dawki PSL (niekontrolowana cukrzyca)
Pacjent 6	48	K	24	Zapalenie rdzenia (Th10-11)	45	40	2	0,6	0	2	PSL 3 mg + TAC 2 mg	Pogorszenie nie- trzymania moczu, ból
Pacjent 7	51	K	46	Zapalenie rdzenia	47	40	5	1,5	0	2	PSL 10 mg + TAC 2 mg	Rzut choroby, konieczność zmniejszenia dawki PSL
Pacjent 8	55	K	31	Zapalenie n. wzrokowego +	52	30	3	1,2	1	3,5	PSL 2,5 mg	Rzut choroby

Ultomiris
(rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Pacjent	Wiek	Płeć	Wiek w czasie rozp. choroby	Typ rzutu na początku choroby	Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia SAT	Czas trwania terapii SAT (mies.)	Liczba rzutów na SAT	ARR na SAT	Liczba rzutów w ciągu roku przed zmianą terapii	EDSS przy rozp. RAW	Leki immunosupresyjne (na dobę)	Powód zmiany terapii
Zapalenie rdzenia												
Pacjent 9	51	K	42	Lewostronne zapalenie n. wzrokowego	47	42	1	0,3	0	2	PSL 5 mg	Niekontrolowane mioklonie, atopowe zapalenie skóry
Pacjent 10	63	K	54	Zapalenie rdzenia (Th4-8)	60	41	4	1,2	1	3	PSL 10 mg	Rzut choroby (zapalenie rdzenia) z bólem
Pacjent 11	57	M	41	Zapalenie rdzenia	53	42	0	0,0	0	3	Cyklosporyna 150 mg + bucyłamina 200 mg	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia satralizumabu (ból nogi)

PSL- prednizolon, TAC – takrolimus, AZA – azatiopryna, MTX – metotreksat, SAT – satralizumab, RAW – rawulizumab, AAR – roczna częstość rzutów choroby.

Ultomiris (rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

6.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pacjenci zmienili leczenie na rawulizumab w ciągu 3 miesięcy od ostatniej dawki satralizumabu. Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie leki immunosupresyjne (IS) przy średniej dawce PSL wynoszącej 7,2 mg/dobę. W dostępnych materiałach nie przedstawiono informacji o dawkowaniu rawulizumabu w trakcie badania, ani informacji o dawkowaniu satralizumabu przed zmianą terapii.

6.1.4 Skuteczność kliniczna

6.1.4.1 Ryzyko wystąpienia rzutu choroby

W ramach analizy interim badania *Sato 2025* podano, że 10/11 (90,9%) pacjentów pozostało wolnych od rzutu choroby w okresie obserwacji. Odnotowano rzut choroby u 1 pacjenta (kobieta, 48 lat – rzut w postaci zapalenia rdzenia kręgowego bez nowych zmian chorobowych w obrazie MRI), po 2 miesiącach od zmiany terapii. Autorzy podali, że roczna częstość rzutu choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*) wyznaczona na podstawie tych danych wynosiła 0,09.

Wykorzystując przedstawione dane, przeprowadzono własne obliczenia czasu do wystąpienia rzutu choroby w analizowanej grupie pacjentów. Wyznaczono krzywą przeżycia zarówno metodą Kaplan-Meiera, jak i przez dopasowanie parametrycznego modelu (model wykładniczy). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

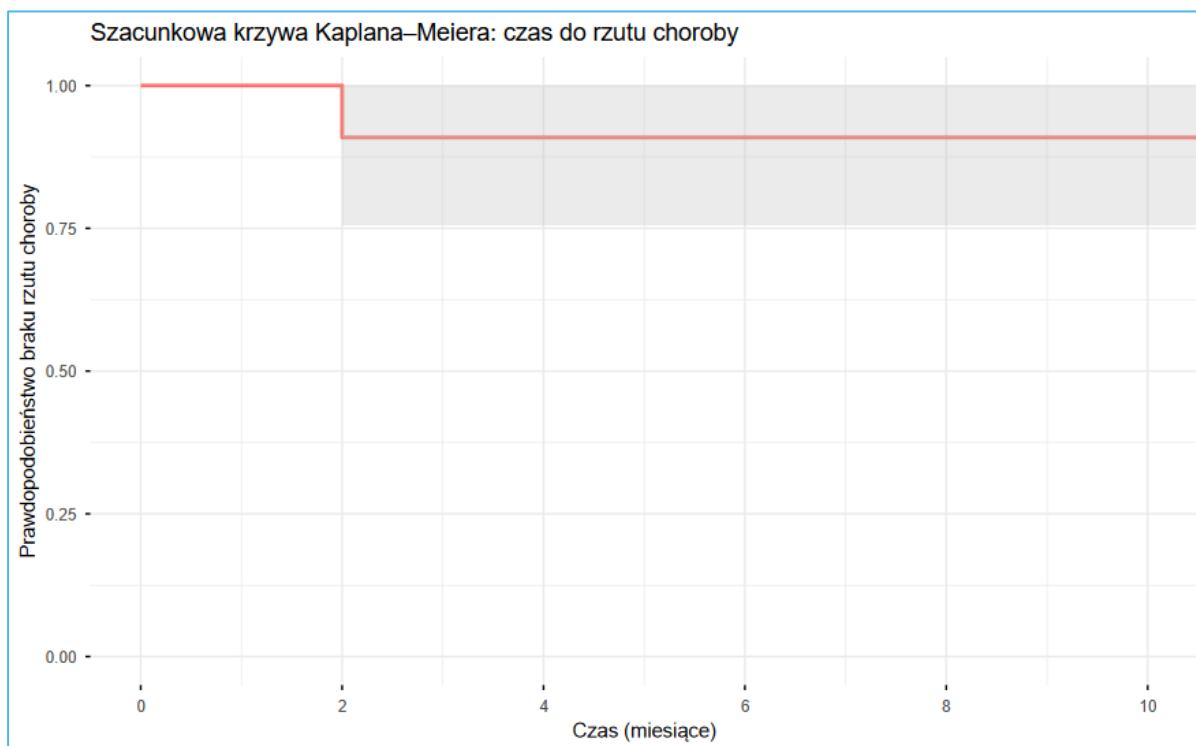
Tabela 23. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia rzutu choroby w badaniu *Sato 2025*.

Oceniany parametr	Wynik
Prawdopodobieństwo braku zdarzenia po 2 miesiącach terapii (estymacja Kaplan-Meiera)	0,909 (95% CI: 0,754; 1,000)
Mediana czasu do rzutu choroby	NO (95% CI: NO, NO)
Szacowany roczny hazard wystąpienia rzutu choroby (dopasowanie modelu wykładniczego)	0,108 (95% CI: 0,015; 0,767)
Roczna częstość rzutów choroby oszacowana przez autorów badania	0,09

Oszacowane prawdopodobieństwo braku rzutu choroby po 2 miesiącach od zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab wynosiło 0,909 (95% CI: 0,754; 1,000). Mediana czasu do zdarzenia nie została osiągnięta. Szacowany (parametr dopasowanego modelu wykładniczego) roczny hazard wystąpienia rzutu choroby wynosił 0,108 (95% CI: 0,015; 0,767).

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą dla prawdopodobieństwa pozostania bez rzutu choroby w kolejnych miesiącach obserwacji, na podstawie estymacji metodą Kaplan-Meiera.

Wykres 2. Prawdopodobieństwo pozostania bez rzutu choroby (estymacja Kaplan-Meiera).



6.1.4.2 Zmiany dawki stosowanych glikokortykosteroidów

Autorzy badania *Sato 2025* podali, że po zmianie terapii z satralizumabu na rawulizumab odnotowano istotne ($p < 0,01$) zmniejszenie dziennej dawki stosowanych glikokortykosteroidów – obserwowano zmniejszenie od średnio 7,6 (SD: 3,0) mg/dzień do 4,2 (SD: 2,8) mg/dzień po 12 miesiącach leczenia (wartości raportowane przez autorów badania na plakacie prezentowanym na konferencji – obliczenia własne na podstawie przedstawionych wartości dla każdego pacjenta nieznacznie się różniły, wskazując na średnią wyjściową dawkę 7,2 (SD: 3,03) oraz zmniejszenie do 4,15 (SD: 2,30) po 12 miesiącach rawulizumabu). Autorzy odnotowali również zmniejszenie dawki innych stosowanych leków immunosupresyjnych u wszystkich pacjentów (szczegółów nie przedstawiono).

W tabeli poniżej przedstawiono zmiany w dawkowaniu i schematach otrzymywanych leków immunosupresyjnych podczas terapii satralizumabem, i po 12 miesiącach od zmiany leku na rawulizumab.

Tabela 24. Wyniki oceny zmiany w dawkowaniu leczenia immunosupresyjnego w badaniu *Sato 2025*.

Pacjent	Dziennie dawkowanie leków immunosupresyjnych przed zmianą terapii	Dziennie dawkowanie leków immunosupresyjnych po 12 mies. od zmiany terapii
Pacjent 1	PSL 8 mg	PSL 6 mg
Pacjent 2	PSL 12 mg, TAC 1 mg	PSL 9 mg
Pacjent 3	PSL 5 mg	PSL 2,5mg
Pacjent 4	PSL 7 mg	PSL 1,5 mg
Pacjent 5	PSL 9 mg + AZA 75 mg + MTX 6 mg/tydz.	PSL 4,5 mg + AZA 50mg
Pacjent 6	PSL 3 mg + TAC 2 mg	PSL 4 mg + TAC 2 mg
Pacjent 7	PSL 10 mg + TAC 2 mg	PSL 6 mg
Pacjent 8	PSL 2,5 mg	PSL 1,5 mg
Pacjent 9	PSL 5 mg	PSL 2,5 mg
Pacjent 10	PSL 10 mg	PSL 6 mg
Pacjent 11	Cyklosporyna 150 mg + bucylamina 200 mg	Cyklosporyna 50 mg + bucylamina 200 mg
Średnia dawka PSL*	7,15 (SD: 3,03)	4,35 (SD: 2,30)

* Obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

PSL- prednizolon, TAC – takrolimus, AZA – azatiopryna, MTX – metotreksat

Ogółem, dawka stosowanego prednizolonu wzrosła jedynie u jednego pacjenta (nr 6, z 3 mg do 4 mg), natomiast w przypadku 2 pacjentów udało się wycofać dodatkowo stosowany lek immunosupresyjny: takrolimus u pacjenta nr 2 oraz metotreksat u pacjenta nr 5. Ponadto, u pacjenta nr 11 udało się zmniejszyć dawkę stosowanej cyklosporyny, od 150 mg przed zmianą terapii, do 50 mg po zmianie terapii na rawulizumab.

6.1.4.3 Pozostałe kluczowe obserwacje kliniczne

Autorzy badania *Sato 2025* podali, że wyniki oceny EDSS pozostały na tym samym poziomie, lub uległy poprawie (w 2 przypadkach) po zmianie terapii na rawulizumab. Podano również kluczowe obserwacje kliniczne dla każdego z analizowanych pacjentów – podsumowano je w tabeli poniżej w sposób, w jaki zostały zaprezentowane przez autorów doniesienia konferencyjnego.

Tabela 25. Kluczowe obserwacje kliniczne dla pacjentów biorących udział w badaniu *Sato 2025*.

Pacjent	Nowe zmiany w obrazie MRI mózgu oraz rdzenia kręgowego (w 6 i 12 miesiącu oceny)	Kluczowe obserwacje kliniczne
Pacjent 1	brak	Poprawa oceny nasilenia bólu (BPI-I: 7,3-> 5,4)
Pacjent 2	brak	Poprawa objawu owrzodzenia stopy
Pacjent 3	brak	Poprawa jakości życia (EQ-5D: 50%-> 60%)
Pacjent 4	brak	Poprawa pola widzenia

Pacjent	Nowe zmiany w obrazie MRI mózgu oraz rdzenia kręgowego (w 6 i 12 miesiącu oceny)	Kluczowe obserwacje kliniczne
Pacjent 5	brak	Uzyskanie kontroli cukrzycy
Pacjent 6	brak (w momencie rzutu choroby)	Rzut choroby po 1 miesiącu-> ponowne wprowadzenie satralizumabu-> ponowny rzut-> wprowadzenie leczenia anty-CD19
Pacjent 7	brak	Stabilizacja choroby
Pacjent 8	brak	Poprawa ostrości widzenia (0,5-> 1,0)
Pacjent 9	brak	Poprawa jakości życia (EQ-5D: 55%-> 75%)
Pacjent 10	brak	Poprawa ostrości widzenia
Pacjent 11	brak	Poprawa oceny nasilenia bólu (BPI-I: 9,4-> 7,0)

Ogółem, po zmianie terapii na rawulizumab, u żadnego z pacjentów nie odnotowano nowych zmian w obrazie MRI mózgu oraz rdzenia kręgowego, zarówno w 6, jak i 12 miesiącu po zmianie terapii (dla pacjenta nr 6 ocenę wykonano w momencie rzutu choroby). U dwóch chorych (pacjenci nr 1 oraz 11) odnotowano poprawę oceny nasilenia bólu (zmniejszenie wyniku skali PBI-I), natomiast u kolejnych dwóch (pacjenci nr 3 oraz 9) – poprawę jakości życia według skali EQ-5D. U łącznie trzech pacjentów obserwowano również poprawę związaną z narządem wzroku – u pacjenta nr 4 odnotowano poprawę pola widzenia, natomiast u pacjentów nr 8 oraz 10 stwierdzono poprawę ostrości widzenia. U pacjenta nr 5, w przypadku którego główną przyczyną zmiany terapii był brak kontroli współistniejącej cukrzycy odnotowano uzyskanie kontroli tej choroby, natomiast w przypadku pacjenta nr 7, gdzie przyczyną zmiany terapii był rzut choroby, odnotowano stabilizację. U pacjenta oznaczanego numerem 2 odnotowano poprawę objawu owrzodzenia stopy.

6.1.4.4 Ocena biomarkerów

Do analizy biomarkerów we krwi pobrano świeżo wyizolowane jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC) i przeanalizowano je metodą cytometrii przepływowej w celu immunofenotypowania limfocytów B w przed zmianą leczenia, oraz 2 i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii rawulizumabem. Ogółem, analizowano 5 podgrup limfocytów B, w tym podwójnie ujemne limfocyty B (ang. DNB, *double-negative B cells*) oraz „nieprzełączone” (tzn. takie, u których nie rozpoczął się jeszcze proces przełączania klas przeciwciał, a więc przekształcania limfocytu w komórkę plazmatyczną) limfocyty B pamięciowe (ang. USMB, *unswitched memory B cells*). Ogółem, korzystne jest obniżenie liczby komórek DNB oraz wzrost liczby komórek USMB. Przed zmianą terapii odsetek komórek DNB był istotnie zwiększony, a odsetek komórek USMB istotnie zmniejszony u pacjentów biorących udział w badaniu, w porównaniu z referencyjną grupą kontrolną (osobami zdrowymi). Po zmianie terapii na rawulizumab, w 2. miesiącu

obserwacji, odsetek komórek DNB uległ istotnemu obniżeniu ($p < 0,05$), a odsetek komórek USMB wzrósł ($p < 0,01$), co wskazuje na proces normalizacji profilu komórek B po zmianie terapii na rawulizumab.

6.1.5 Bezpieczeństwo

W okresie leczenia rawulizumabem profil bezpieczeństwa leku oceniono jako dobry. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE); wszystkie dolegliwości zgłoszone przez 11 pacjentów zostały sklasyfikowane jako „nie ciężkie”. Zdarzenia uznane za bezpośrednio związane z lekiem wystąpiły u dwóch osób: były to silny ból głowy i owrzodzenia jamy ustnej (u pacjenta nr 6) oraz nadciśnienie tętnicze (u pacjenta nr 8). U pozostałych uczestników badania obserwowano głównie powszechne zakażenia, takie jak zakażenia dróg moczowych, COVID-19, zapalenie oskrzeli czy opryszczkę, które również nie miały ciężkiego przebiegu. Co istotne, dzięki zastosowaniu profilaktyki w postaci dwukrotnego szczepienia (zgodnie z protokołem), u żadnego z pacjentów nie wystąpiło inwazyjne zakażenie meningokokowe.

Profil bezpieczeństwa dla każdego pacjenta podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Sato 2025*.

Pacjent	Zdarzenia niepożądane	Ciężkość zdarzenia
Pacjent 1	Zmęczenie, zakażenia dróg moczowych	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 2	Zakażenia dróg moczowych, gorączka (3 razy)	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 3	Zakażenie COVID-19, podejrzenie infekcji	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 4	Przeziębienie	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 5	Przeziębienie	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 6	Silny ból głowy*, owrzodzenie jamy ustnej*	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 7	Ból prawego barku, infekcja norowirusem	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 8	Opryszczka sromu, opryszczka wargowa, zakażenie COVID-19, nadciśnienie*	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 9	Opryszczka wargowa, zapalenie oskrzeli	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 10	Zapalenie oskrzeli	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)
Pacjent 11	Zapalenie ucha zewnętrznego	Określane jako „nie ciężkie” (ang. <i>not serious</i>)

* Zdarzenia uznane za związane z rawulizumabem

7 Rawulizumab w populacji pacjentów z leczonych satralizumabem – opisy przypadków

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również dodatkowo 2 badania (nieukierunkowane na ocenę konkretnie pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab), przedstawiające opisy kilku przypadków, wśród których znalazły się przypadki pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab – były to badania *Amano 2025* oraz *Jacob 2025* (przedstawiono w nich po 2 przypadki zmiany terapii satralizumab -> rawulizumab). Dodatkowo, zidentyfikowano również publikację (*Takahashi 2025*), prezentującą opis jednego przypadku poprawy nawracających infekcji układu moczowego po przejściu z satralizumabu na rawulizumab.

7.1 Badanie Amano 2025

Przedmiotem analizy opisaney w badaniu była jednoośrodkowa seria przypadków (*case series*), w której oceniano zastosowanie rawulizumabu (RVZ) w leczeniu pacjentów dorosłych ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD) z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG). Badanie, przeprowadzone w Fujiyoshida Municipal Hospital (Japonia), objęło łącznie czterech pacjentów i miało na celu ocenę bezpieczeństwa oraz skuteczności leku w zróżnicowanych, rzadko opisywanych w badaniach klinicznych scenariuszach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Interwencja polegała na podawaniu rawulizumabu (inhibitora składowej C5 dopełniacza), przy czym szczegóły stosowanej dawki przedstawiono osobno dla każdego pacjenta. Istotnym elementem protokołu było dołączenie rytuksymabu (RTX) do terapii rawulizumabu po 6 miesiącach u wszystkich pacjentów, co pozwoliło na obserwację efektów terapii skojarzonej. W ramach oceny punktów końcowych monitorowano częstość nawrotów, występowanie zdarzeń niepożądanych (w tym zakażeń) oraz zmiany w nasileniu objawów neurologicznych wpływających na jakość życia (ból, sztywność, drętwienie). Dodatkowo, badacze prowadzili ocenę biomarkerów, monitorując poziom aktywności hemolitycznej dopełniacza (CH50) przed i po podaniu leku, aby zweryfikować farmakodynamiczną skuteczność blokady kaskady dopełniacza. Badanie miało charakter obserwacyjny i nie posiadało grupy kontrolnej.

W badanej populacji dwoje pacjentów (kobiety w wieku 50 i 63 lat, oznaczane odpowiednio jak Pacjentka nr 2 oraz Pacjentka nr 3) zostało poddanych procedurze zmiany leczenia z satralizumabu na rawulizumab. Decyzja o zmianie terapii nie wynikała z wystąpienia rzutu choroby (skuteczność satralizumabu w prewencji nawrotów była zachowana), lecz z niezadowolającej kontroli utrwalonych, resztkowych (ang. *residual*) objawów neurologicznych, takich jak sztywność rąk, drętwienie czy ból ud, które

istotnie obniżały jakość życia chorych, a także z powikłań związanych ze stosowaniem sterydów. Procedura przejścia polegała na podaniu pierwszej dawki rawulizumabu w dniu, w którym przypadałaby kolejna planowa dawka satralizumabu, co zapewniło ciągłość immunosupresji. Szczepienie przeciw meningokokom (wymagane przy inhibitorach C5) przeprowadzono tydzień po ostatniej dawce STZ, a na trzy tygodnie przed włączeniem RVZ.

Pod względem skuteczności w zapobieganiu rzutom choroby i bezpieczeństwa, procedura zamiany leków okazała się wysoce efektywna. U żadnej z pacjentek nie odnotowano nawrotu choroby (rzutu NMOSD) w trakcie przejścia ani w okresie obserwacji na monoterapii rawulizumabem. Nie odnotowano również zwiększonego ryzyka zakażeń w okresie przejściowym. Badanie sugeruje zatem, że rawulizumab może stanowić bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów wymagających odstawienia satralizumabu, minimalizując ryzyko luki terapeutycznej.

W aspekcie skuteczności klinicznej dotyczącej utrwalonych, resztkowych objawów neurologicznych, wyniki samej zamiany na rawulizumab były jednak umiarkowane. U Pacjentki nr 2 odnotowano jedynie łagodną poprawę w zakresie bólu uda (redukcja o 1,5 pkt w skali VAS) i brak poprawy w zakresie sztywności rąk po włączeniu rawulizumabu. Podobnie u Pacjentki nr 3, po przejściu na rawulizumab, zaobserwowano tylko łagodną poprawę objawów dotyczących rąk, bez całkowitego ustąpienia dolegliwości. Poprawa jakości życia i remisja objawów bólowych nastąpiły dopiero w kolejnym etapie badania, po dołączeniu rytuksymabu (terapii deplecyjnej limfocytów B). Sugeruje to, że choć rawulizumab jest skuteczny w prewencji rzutów (cel podstawowy), może nie być wystarczający w monoterapii do kontroli uciążliwych objawów przewlekłych u pacjentów, u których mechanizm bólu i sztywności nie jest w pełni zależny od bieżącej aktywacji dopełniacza.

Profil obu pacjentek przechodzących z satralizumabu na rawulizumab, raportowany w badaniu podsumowaniu w tabeli poniżej.

Tabela 27. Podsumowanie profilu pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab opisanych w badaniu *Amano 2025*.

Nr pacjenta	Wiek/Płeć	Dawka rawulizumabu (początkowa/podtrzymująca)	Dawka prednizolonu (przed/po rawulizumabie)	Czas podawania rawulizumabu [tyg.]	Wpływ rawulizumabu na objawy kliniczne	Wpływ rytuksymabu na objawy kliniczne
2	50/K	2400 mg/3000 mg	0 mg/0 mg	42	Łagodna poprawa obu-stronnego bólu uda	Remisja bólu ud oraz sztywności rąk
3	63/K	2400 mg/3000 mg	0 mg/0 mg	34	Łagodna poprawa objawu	Nieznaczna poprawa objawu

Nr pacjenta	Wiek/Płeć	Dawka rawulizumabu (początkowa/podtrzymująca)	Dawka prednizolonu (przed/po rawulizumabie)	Czas podawania rawulizumabu [tyg.]	Wpływ rawulizumabu na objawy kliniczne	Wpływ rytuksymabu na objawy kliniczne
					dretnienia i sztywności obu rąk	zaburzenia chodu

7.2 Badanie Jacob 2025

Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe, mające na celu ocenę rzeczywistej (badanie postmarketingowe RWE) skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu (inhibitora C5 dopełniacza) u pacjentów z NMOSD, z obecnością przeciwciał anty-AQP4. Analizę przeprowadzono w dwóch głównych ośrodkach neurologicznych w Zjednoczonych Emiratach Arabskich: Cleveland Clinic Abu Dhabi oraz Sheikh Shakhboub Medical City. Proces zbierania danych oparto na przeglądzie elektronicznej dokumentacji medycznej (system EPIC) pacjentów spełniających ściśle określone kryteria włączenia: potwierdzona diagnoza AQP4-NMOSD, serododatniość w kierunku przeciwciał anty-AQP4 oraz historia leczenia rawulizumabem. Ostatecznie do analizy włączono 9 pacjentów. Głównymi punktami końcowymi oceny efektywności klinicznej były: roczny wskaźnik rzutów (ARR – Annualized Relapse Rate) oraz zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale). W analizie statystycznej wykorzystano test t-Studenta do porównania wartości przed i po wdrożeniu leczenia, przyjmując poziom istotności $p < 0,05$, a mediana okresu obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca.

W badanej kohorcie zidentyfikowano dwie pacjentki (oznaczone jako Pacjentka nr 3 i Pacjentka nr 6), które posiadały historię wcześniejszego leczenia satralizumabem – innym innowacyjnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (inhibitor IL-6). Przypadki te są szczególnie istotne z perspektywy klinicznej, gdyż obrazują dwa odmienne scenariusze terapeutyczne prowadzące do zmiany leczenia na rawulizumab: nieskuteczność poprzedniej terapii oraz jej nietolerancję.

Przypadek związany z nietolerancją leczenia (Pacjentka nr 6): Pacjentka ta (kobieta, 47 lat) została zakwalifikowana do bezpośredniej zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab ze względów bezpieczeństwa. Terapia skojarzona satralizumabem i azatiopryną, rozpoczęta w październiku 2021 roku, została przerwana w październiku 2023 roku z powodu wystąpienia hipercholesterolemii – znanego działania niepożądanego satralizumabu. Po przełączeniu na rawulizumab, w dostępnym okresie obserwacji, u pacjentki nie odnotowano nowych rzutów choroby (ARR = 0), co wskazuje na skuteczne utrzymanie remisji przy jednoczesnym wyeliminowaniu czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z poprzednim lekiem.

Przypadek związany z nieskutecznością i planami prokreacyjnymi (Pacjentka nr 3): Ścieżka terapeutyczna tej pacjentki (kobieta, 40 lat) była bardziej złożona i wynikała pierwotnie z braku skuteczności satralizumabu. Mimo regularnego stosowania satralizumabu (rozpoczętego w listopadzie 2021 r.), pacjentka doświadczyła dwóch kolejnych rzutów choroby: zapalenia nerwu wzrokowego oraz poprzecznego zapalenia rdzenia. Wymusiło to zmianę leczenia na rytuksymab w 2023 roku. Ostateczna decyzja o włączeniu rawulizumabu zapadła w kontekście nieplanowanej ciąży w czerwcu 2024 roku. Ze względu na ryzyko związane z rytuksymabem (przenikanie przez łożysko, ryzyko limfocytopenii u płodu) oraz brak akceptacji pacjentki dla częstych wlewnów ekulizumabu, rawulizumab uznano za opcję optymalną. Podobnie jak w przypadku Pacjentki nr 6, leczenie rawulizumabem zapewniło pełną kontrolę choroby (brak rzutów w trakcie ciąży i po porodzie) oraz urodzenie zdrowego dziecka.

Analiza tych dwóch przypadków dostarcza istotnych dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), które uzupełniają dane z badań rejestracyjnych. Wykazano, że rawulizumab może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w drugiej lub trzeciej linii leczenia, w sytuacjach, gdy inne nowoczesne terapie (takie jak satralizumab) zawodzą. Warto podkreślić dwoisty charakter korzyści obserwowany u tych pacjentek. Po pierwsze, skuteczność ratunkowa: u pacjentki z aktywną chorobą mimo leczenia satralizumabem, rawulizumab skutecznie zahamował występowanie rzutów. Po drugie, profil bezpieczeństwa: lek sprawdził się jako bezpieczna alternatywa w przypadku nietolerancji metabolicznej (hipercholesterolemia) oraz w szczególnym stanie klinicznym, jakim jest ciąża. Całkowita redukcja wskaźnika rzutów (ARR zredukowany do 0 w całej badanej grupie, $p=0,0012$) oraz poprawa w skali EDSS (z 3,9 do 2,2; $p=0,02$) sugerują, że rawulizumab posiada wysoki potencjał terapeutyczny nawet w populacji pacjentów trudnych do leczenia, z historią niepowodzeń na innych lekach biologicznych.

W tabeli poniżej podsumowano profil obu pacjentek, raportowany w badaniu *Jacob 2025*.

Tabela 28. Podsumowanie profilu pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab opisanych w badaniu *Jacob 2025*.

Oceniany parametr	Pacjentka nr 3	Pacjentka nr 6
Wiek/Płeć	40/K	47/K
Czas trwania choroby [mies.]	45	258
Zmiany chorobowe w mózgu (obraz MRI)	tak	nie
Zmiany chorobowe w rdzeniu kręgowym (obraz MRI)	tak	nie
Aktualnie stosowane leczenie (czas jego trwania [mies.])	Rawulizumab (7)	Rawulizumab (26)

Oceniany parametr	Pacjentka nr 3	Pacjentka nr 6
Wcześniej stosowane leczenie (czas jego trwania [mies.])	Satralizumab (7) Rytuksymab (21)	Satralizumab + Azatiopryna (23)
Liczba rzutów choroby przed zastosowaniem rawulizumabu	4	6
Liczba rzutów choroby po zastosowaniu rawulizumabu	0	0
Zakażenia po zastosowaniu rawulizumabu	brak	Zakażenie grzybicze pochwy
Zastosowanie szczepienia przeciw meningokokom	tak	tak
Wynik EDSS przed zastosowaniem rawulizumabu	2	3
Aktualny wynik EDSS (po zastosowaniu rawulizumabu)	0	2
Współistniejące choroby autoimmunologiczne	Zespół Sjogrena	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)

7.3 Badanie Takahashi 2025

Publikacja *Takahashi 2025* przedstawiała opis pojedynczego przypadku – kobiety w wieku 65 lat (populacja japońska), z NMOSD, u której po terapii satralizumabem rozwinęły się nawracające zakażenia układu moczowego, a następnie uległy poprawie po zmianie leczenia na rawulizumab. Decyzja o zmianie leku podyktowana była ich odmiennymi mechanizmami działania tych dwóch substancji.

Kobietę zdiagnozowano w wieku 53 lat, po utracie wzroku w lewym oku w wyniku zapalenia nerwu wzrokowego. Po zgłoszeniu się do szpitala z objawami, wykonano dodatkowe badania. Badania krwi potwierdziły obecność przeciwciał anti-AQP4, a rezonans magnetyczny (MRI) kręgosłupa uwidocznił zmianę rozciągającą się na sześć segmentów kręgowych. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało wysoki indeks IgG (2,1) przy prawidłowej liczbie komórek ($1/\mu\text{L}$) i poziomie białka (29 mg/dL). Nie stwierdzono prążków oligoklonalnych. Na podstawie tych wyników zdiagnozowano NMOSD z obecnością przeciwciał anti-AQP4.

Okolo 10 lat od początku choroby (w wieku 63 lat) nastąpił nawrót zapalenia rdzenia przy dawce 10 mg/dobę prednizolonu; w związku z tym wprowadzono satralizumab, a dawkę prednizolonu zredukowano o 0,5 mg/miesiąc. Rok po rozpoczęciu leczenia satralizumabem i po otrzymaniu szczepienia przeciwko COVID-19, pacjentka doświadczyła uogólnionego drętwienia w okolicy piersiowej i osłabienia obu kończyn dolnych, co uznano za objawy nawrotu NMOSD.

W trakcie leczenia satralizumabem dawkę prednizolonu zredukowano do 7,5 mg/dobę. Pacjentka doświadczała jednak nawracających epizodów zapalenia układu moczowego raz na cztery miesiące. W pierwszych trzech epizodach skuteczna była lewofloksacyna, po czym zakażenia zaczęły nawracać co miesiąc. Posiewy moczu pobrane podczas piątego epizodu wykazały obecność *Escherichia coli* odpornej na lewofloksacynę, w związku z czym podano sulfametoksazol z trimetoprimem. Mimo to, sześć miesięcy później zapalenie układu moczowego nawróciło, co skłoniło do zmiany leczenia na cefaleksynę. Retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej nie wykazał epizodów zapalenia układu moczowego przed rozpoczęciem terapii satralizumabem. Pacjentka zaprzeczyła również przyjmowaniu antybiotyków na zapalenie układu moczowego przepisanych w innych szpitalach.

Zdecydowano się na zmianę terapii na rawulizumab, uznając, że satralizumab był nie tylko nieskuteczny w leczeniu NMOSD, ale mógł również wpływać na rozwój zapalenia układu moczowego. Po przejściu na rawulizumab dawkę prednizolonu zredukowano do 4 mg/dobę. W ciągu ośmiu miesięcy od zmiany na rawulizumab wystąpił tylko jeden epizod zapalenia układu moczowego, który leczono cefaleksyną. Częstość występowania stanów zapalnych układu moczowego zmniejszyła się o połowę w okresie leczenia rawulizumabem w porównaniu z okresem leczenia satralizumabem, pomimo braku wyraźnych różnic w dawce prednizolonu, poziomie HbA1c i poziomie glukozy w moczu. Na podstawie przebiegu klinicznego uznano, że nawracające zapalenia układu moczowego były ściśle związane z leczeniem satralizumabem.

W tabeli poniżej podsumowano wyniki badań pacjentki podczas terapii satralizumabem oraz rawulizumabem.

Tabela 29. Podsumowanie częstości zdarzeń zakażeń układu moczowego oraz wybranych parametrów laboratoryjnych podczas terapii satralizumabem oraz rawulizumabem pacjentki opisanej w publikacji *Takahashi 2025*.

Oceniany parametr	Satralizumab	Rawulizumab
Liczba zakażeń dróg moczowych na 6 miesięcy	0,86	0,43
Średnia dawka prednizolonu [mg/dzień]	8,3	5,9
Średnie HbA1c (SD) [%] (prawidłowy zakres: od 4,6% do 6,2%)		
Liczba pomiarów próbek moczu	27	7
% próbek, w których wykryto bakterie w moczu (wykrycie zdefiniowano jako bakterie obecne >50% pola widzenia mikroskopu)	92,6%	71,4%
% próbek ze stwierdzoną obecnością glukozy w moczu (>100 mg/dl)	3,7%	0,0%

Autorzy wykazali, że wzrost liczby infekcji nie wynikał z typowych czynników ryzyka. Zarówno dawka sterydów (utrzymywana na niskim poziomie <10 mg), jak i wyrównanie cukrzycy (HbA1c) były zbliżone w okresach stosowania obu leków, co wskazuje na lek biologiczny jako główną zmienną. Różnice wynikały najprawdopodobniej z mechanizmu działania obu leków. Interleukina 6 (IL-6) odgrywa kluczową rolę w obronie pęcherza moczowego przed zakażeniami. Jej wydzielanie stymuluje produkcję peptydów antybakteryjnych poprzez szlak JAK/STAT3. Zablokowanie IL-6 przez satralizumab osłabiło tę linię obrony. Rawulizumab hamuje z kolei układ dopełniacza na końcowym etapie (C5), ale zachowuje funkcje proksymalne (m.in. aktywację C3). Jest to kluczowe, ponieważ wczesne składowe dopełniacza (C3) są niezbędne do opsonizacji i walki z bakteriami takimi jak *E. coli*.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultomiris z dnia 22 października 2025 roku (*ChPL Ultomiris 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu są: ból głowy (30,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,6%), zapalenie nosa i gardła (20,4%), biegunka (18,7%), gorączka (17,7%), nudności (15%), ból stawów (14,4%), ból pleców (13,6%), zmęczenie (13,3%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,7%) i zakażenie dróg moczowych (10,7%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe, oraz rozsiane zakażenie gonokokowe (0,2%), w tym rozsiane zakażenie rzeżączkowe i zakażenie rzeżączkowe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 30. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Ultomiris (*ChPL Ultomiris 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	Zakażenie meningokokowe ^b , rozsiane zakażenie gonokokowe ^c	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^e	Często
	Reakcja anafilaktyczna ^d	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty, niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców	Bardzo często
	Ból mięśni, skurcze mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Bardzo często
	Choroba grypopodobna, dreszcze, osłabienie	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Często

^a Zakażenie dróg moczowych jest terminem zbiorczym obejmującym preferowane terminy: „zakażenie dróg moczowych”, „bakteryjne zakażenie układu moczowego”, „enterokokowe zakażenie układu moczowego” i „zakażenie układu moczowego wywołane przez Escherichia”.

^b Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe”, „posocznica meningokokowa” oraz „meningokokowe zapalenie mózgu”.

^c Rozsiane zakażenie gonokokowe obejmuje preferowane terminy „rozsiane zakażenie gonokokowe” i „zakażenie gonokokowe”.

^d Oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

^e Nadwrażliwość jest terminem zbiorczym dla preferowanego terminu „nadwrażliwość na lek ze związkiem przyczynowym” i dla preferowanego terminu „nadwrażliwość”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa/zapalenie mózgu

Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u <1% pacjentów wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego w czasie leczenia rawulizumabem; wszyscy pacjenci byli dorosłymi pacjentami z PNH lub NMOsD i byli wcześniej zaszczepieni.

Szczegółowe informacje na temat zapobiegania zakażeniom meningokokowym i leczenia podejrzanego zakażenia meningokokowego. U pacjentów leczonych rawulizumabem zakażenia meningokokowe miały postać posocznicy meningokokowej i meningokokowego zapalenia mózgu. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia meningokokowego, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją występowały często ($\geq 1\%$). Zdarzenia te, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i przejściowym charakterze, obejmowały ból pleców, ból brzucha, kurcze mięśni, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dreszcze, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość (reakcja alergiczna), zaburzenia smaku i senność. Te reakcje nie wymagały przerwania leczenia rawulizumabem.

Immunogenność

W badaniach pacjentów dorosłych z PNH (N = 475), badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (N = 13), badaniach pacjentów z aHUS (N = 89), badaniu pacjentów z gMG (N = 86) i w badaniu pacjentów z NMOSD (N = 58) stwierdzono 2 (0,3%) przypadki występowania przeciwciał przeciwlekowych w czasie leczenia rawulizumabem (u jednego pacjenta dorosłego z PNH i u jednego pacjenta dorosłego z aHUS). Wystąpienie tych przeciwciał przeciwlekowych miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2026).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris były biegunka, zapalenie nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz ból głowy. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi (ang. *serious*) zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia meningokokowe. Z uwagi na podatność pacjentów na zakażenia w trakcie terapii preparatem Ultomiris, nie należy go stosować u chorych z aktywnym zakażeniem meningokokowym, a także u chorych którzy nie byli szczepieni przeciw meningokokom, z wyjątkiem osób otrzymujących odpowiednią antybiotykoterapię w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia (EMA 2026). Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC – odnaleziono informacje dotyczące rozpatrywanych przez komisję danych dotyczących bezpieczeństwa leku Ultomiris podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Podsumowanie informacji z posiedzeń komisji PRAC dotyczących bezpieczeństwa leku Ultomiris.

Data posiedzenia PRAC	Ustalenia dotyczące bezpieczeństwa leku Ultomiris	Źródło
5-8 lipca 2021 r.	Decyzja o aktualizacji ChPL o nowe sygnały bezpieczeństwa: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość oraz reakcje związane z wle-	PRAC 2021
27-30 września 2021 r.	wem	PRAC 2021a

Ultomiris
(rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Data posiedzenia PRAC	Ustalenia dotyczące bezpieczeństwa leku Ultomiris	Źródło
10-13 stycznia 2022 r.	Komitet rekomenduje umieszczenie w ChPL informacji o ryzyku wystąpienia zdarzenia pokrzywki (ang. <i>urticaria</i>) z określeniem częstości jako rzadkie (ang. <i>uncommon</i>)	PRAC 2022
29 września – 2 października 2025 r.	Komitet analizował sygnały dotyczące ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby i ryzyka podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych w związku ze stosowaniem leku Ultomiris; uznano, że dowody są niewystarczające, by wprowadzać ostrzeżenie o takich zdarzeniach do ChPL	PRAC 2025

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA (dokument z września 2025 roku) podsumowano informacje o bezpieczeństwie produktu Ultomiris. Wśród chorych z NMOSD, najczęściej ($\geq 10\%$) obserwowano zakażenia COVID-19, ból głowy, ból pleców, ból stawów oraz zakażenia dróg moczowych. Dodatkowo, w dokumencie zastosowano tzw. wyróżnione ostrzeżenie (ang. *boxed warning*), odnośnie zwiększonego ryzyka zakażeń meningokokami podczas stosowania leku Ultomiris, w związku z czym zachodzi konieczność wykonania szczepienia przeciw meningokokom przed rozpoczęciem leczenia (FDA 2026).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1999 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Ultomiris (stan na 18 stycznia 2026 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 635$; 31,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ($n = 536$; 26,8%), zaburzenia układu nerwowego ($n = 510$; 25,5%), zaburzenia krwi i układu chłonnego ($n = 481$; 24,1%) oraz badania diagnostyczne ($n = 379$; 19,0%) (EudraVigilance 2026).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 22518 działaniach niepożądanych u 10584 chorych otrzymujących substancję czynną rawulizumab (stan na 18 stycznia 2026 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 4799$; 21,3%), zaburzenia układu nerwowego ($n = 2450$; 10,9%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ($n = 1896$; 8,4%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ($n = 1771$; 7,9%), badania diagnostyczne ($n = 1630$; 7,2%) (VigiAccess 2026).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS 2026) (stan na 20 stycznia 2026 roku) odnotowano łącznie 10750 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5037 (46,9%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 644 (6,0%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń

niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Ultomiris, należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4810; 44,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 2550; 23,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1950; 18,1%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 1719; 16,0%) oraz badania diagnostyczne (n = 1596; 14,8%).

Analizę przeprowadzono z datą odcięcia danych 20 stycznia 2026 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających rawulizumab, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „ultomiris OR ravulizumab”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 stycznia 2026 r. i otrzymano 67 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 29 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie odnaleziono tylko 1 badanie spełniające przyjęte kryteria – jego podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Badania w toku oceniające rawulizumab w populacji chorych z NMOSD.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT07010302	A Comparative Clinical Effectiveness Trial of Rituximab Versus Ravulizumab, Inebilizumab, Satralizumab and Eculizumab To Prevent Relapses in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	Metodyka: badanie RCT fazy IV, z aktywną kontrolą i podwójnym zaślepieniem Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w zapobieganiu rzutom choroby w przebiegu NMOSD: rawulizumabu, rytkuksymabu, inebilizumabu, satralizumabu oraz ekulizumabu	Data rozpoczęcia: listopad 2025. Data zakończenia: luty 2030 (luty 2029 dla głównych punktów końcowych) Liczba uczestników: 160 Sponsor: Massachusetts General Hospital Badanie w toku, rekrutacja nie rozpoczęta.

11 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne: *Clardy 2024*, *Makkawi 2024* oraz *John 2025*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej rawulizumabu. Ogółem, przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa przedstawiona w opracowaniu *Clardy 2024* była opublikowaną wersją NMA wykonanej na potrzeby wniosków refundacyjnych Zleceniodawcy, i na jej podstawie przedstawiono dodatkowo porównanie rawulizumabu z satralizumabem. Drugi odnaleziony przegląd systematyczny *Makkawi 2024*, miał na celu ocenę ogólnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów składnika C5 układu dopełniacza i w ramach tej oceny uwzględniono dwa badania, *PREVENT* oraz *CHAMPION-NMOSD*, oceniające odpowiednio ekulizumab oraz rawulizumab. W ramach oceny odnotowano ogółem istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienie rzutu choroby wobec grupy kontrolnej, istotną poprawę wyniku oceny sprawności chodu w skali HAI, oraz istotną poprawę jakości życia według wskaźnika EQ-5D po zastosowaniu ogólnie inhibitorów składnika C5 układu dopełniacza, przy czym nie odnotowano różnic w zmianach wyniku EDSS oraz skali EQ-5D VAS. Profil bezpieczeństwa inhibitorów był podobny do tego obserwowanego w grupie placebo. Ogółem, przegląd potwierdził, że obecnie jedynym badaniem eksperymentalnym opublikowanym dla rawulizumabu (w populacji ogólnej chorych z NMOSD, niezależnie od stosowanego wcześniej satralizumabu) jest próba *CHAMPION-NMOSD* oraz że inhibitory składnika C5 układu dopełniacza są skuteczne w leczeniu podtrzymującym poprzez zmniejszanie ryzyka rzutów choroby. Trzeci odnaleziony przegląd (*John 2025*) przedstawiał wyniki porównawczej oceny (w ramach metaanalizy sieciowej) terapii stosowanych w zapobieganiu rzutom choroby w przebiegu NMOSD. W analizie uwzględniono 8 badań z randomizacją, w tym badanie *CHAMPION-NMOSD*, które było jedynym badaniem RCT oceniającym rawulizumab, co potwierdzało również wyniki niniejszego przeglądu. W ramach prowadzonej analizy, rawulizumab był statystycznie najbardziej skuteczną terapią w redukcji ryzyka nawrotów NMOSD, wykazując przewagę nad pozostałymi lekami przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa w zakresie infekcji.

Rawulizumab ± IST vs PBO ± IST – badanie *CHAMPION-NMOSD*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne dotyczące zastosowania rawulizumabu u pacjentów z NMOSD – próbę kliniczną *CHAMPION-NMOSD*, opisaną w publikacji *Pittock 2023* oraz doniesieniach konferencyjnych *Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024* oraz *Pittock 2025*.

Badanie *CHAMPION-NMOSD* było wieloośrodkowym badaniem 3 fazy – uwzględniało 58 pacjentów z 36 ośrodków, z 11 krajów. Pacjentów ogółem obserwowano do 2,5 roku w fazie podstawowej badania oraz do 2 lat w okresie długoterminowej kontynuacji, a sponsorem badania była firma Alexion (podmiot zależny od AstraZeneca). W badaniu *CHAMPION-NMOSD* porównano skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w porównaniu z placebo – w badaniu zastosowano tzw. zewnętrzną grupę kontrolną (ang. *external control*), którą w tym przypadku stanowili pacjenci otrzymujący placebo w ramach badania RCT *PREVENT*, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo leku ekulizumab z placebo.

Głównym punktem końcowym badania był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby w grupie rawulizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną badania *PREVENT*. Dodatkowo oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w sposób hierarchiczny, przy poziomie istotności $p = 0,05$:

- roczna częstość potwierdzonych rzutów (*adjudicated on-trial annualized relapse rate, ARR*), w ramach tego punktu przeprowadzono porównanie z predefiniowaną wartością 0,25 (1 potwierdzony rzut na 4 pacjento-lata – konserwatywne założenie częstości występowania rzutów choroby w populacji chorych z NMOSD);
- klinicznie istotna zmiana wyniku w skali HAI (*Hauser Ambulation Index*) względem wartości wyjściowej;
- zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku wskaźnika kwestionariusza EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions index*);
- zmiana względem wartości wyjściowej w skali VAS kwestionariusza EQ-5D (*visual analog scale*);
- klinicznie istotne pogorszenie wyniku w skali EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) względem wartości wyjściowej.

Skuteczność kliniczna

Czas do potwierdzonego rzutu choroby. Ogółem, w ciągu 84,0 pacjento-lat obserwacji, **nie odnotowano potwierdzonego przypadku rzutu choroby w grupie rawulizumabu**, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano 20 takich przypadków w okresie obserwacji 46,9 pacjento-lat. Ryzyko wystąpienia rzutu choroby było więc znacznie, istotnie statystycznie zredukowane po zastosowaniu rawulizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną: **HR = 0,014 (95% CI: 0,000; 0,103), $p < 0,0001$.**

Wynik potwierdziły dodatkowe analizy w podgrupach oraz analiza wrażliwości, w tym ocena u chorych otrzymujących rawulizumab w monoterapii (bez dodatkowej terapii IST): **HR = 0,021 (95% CI: 0,000;**

0,176), $p < 0,0001$, a także wśród chorych, którzy otrzymywali jednocześnie terapię immunosupresyjną: HR = 0,031 (0,000; 0,234), $p < 0,0001$.

W doniesieniu konferencyjnym *Pittcock 2025*, prezentującym końcowe wyniki fazy LTE badania podano, że w trakcie okresu obserwacji o medianie 170,3 tygodni (ekspozycja 189,7 pacjento-lat) **nie odnotowano w dalszym ciągu żadnego zdarzenia potwierdzonego rzutu choroby**: względne zmniejszenie ryzyka rzutu choroby względem grupy placebo wynosiło **98,9% (95% CI: 91,8%; 100%)**, $p < 0,0001$.

Roczna częstość rzutów choroby (ARR). Ogółem, w trakcie 84 pacjento-lat obserwacji, nie odnotowano ani jednego potwierdzonego przypadku rzutu choroby. Autorzy badania testowali hipotezę zerową o braku różnic w częstości rzutu choroby wśród pacjentów otrzymujących rawulizumab względem średniej częstości w ogólnej populacji chorych, którą przyjęto na poziomie 0,25 (1 rzut choroby na 4 pacjento-lata): odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu rawulizumabu, wobec częstości zakładanej w ogólnej populacji ($p < 0,0001$).

Roczna częstość rzutów choroby (ARR) wymagających hospitalizacji. W okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania 43/58 (74,1%) pacjentów było poddawanych hospitalizacji z powodu rzutów choroby, i średnio trwała ona 26,5 (zakres: 3,0-156,0) dni. W trakcie długoterminowej obserwacji (mediana 138,4 [zakres 11,0-183,1] miesięcy, z ekspozycją 153,9 pacjento-lat), średnia roczna częstość rzutów choroby wymagających hospitalizacji wyniosła 0% (95% CI: 0; NO) w grupie rawulizumabu, w porównaniu do 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46) w grupie placebo, co było znamiennej statystycznie różnicą ($p < 0,0001$).

Ocena sprawności chodu (skala HAI - *Hauser Ambulation Index*). Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia sprawności chodu u pacjentów otrzymujących rawulizumab, względem grupy kontrolnej: 2/58 (3,4%) vs 11/47 (23,4%), **RR = 0,15 (95% CI: 0,03; 0,63), $p = 0,0100$, NNT = 6 (95% CI: 4; 15)**. Wyniki te potwierdzały obliczenia autorów badania – raportowano iloraz szans dla porównania rawulizumabu z kontrolą w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia wyniku HAI wyniósł **0,155, $p = 0,0228$** . Prezentując końcowe wyniki fazy LTE podano, że wynik wskaźnika HAI pozostał stabilny (47/58 [81,0%]) lub uległ poprawie (8/58 [13,8%]) u większości pacjentów (łącznie 55/58 [94,8%]) w stosunku do wartości wyjściowych.

Ocena niepełnosprawności (skala EDSS). Klinicznie istotne pogorszenie wyniku oceny niepełnosprawności według skali EDSS odnotowano u 6/58 (10,3%) chorych otrzymujących rawulizumab, oraz u 11/47 (23,4%) chorych w grupie kontrolnej – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku klinicznie istotnego pogorszenia sprawności pacjenta pomiędzy tymi grupami: **RR = 0,44 (95% CI: 0,18; 1,11)**,

$p = 0,0811$. Obserwacje te potwierdzały również obliczenia autorów badania – raportowany iloraz szans wystąpienia takiego pogorszenia w grupie rawulizumabu w stosunku do grupy kontrolnej wyniósł 0,332 i nie był znamieny statystycznie ($p = 0,0588$). W okresie obserwacji obejmującym 153,9 pacjento-lat, 91,4% (53/58) chorych nie miało klinicznie istotnego pogorszenia wyniku EDSS. W końcowej ocenie fazy LTE (189,7 pacjento-lat) podano ten sam wynik, świadczący o utrzymywaniu się efektu braku pogorszenia EDSS.

Ocena jakości życia (kwestionariusz EQ-5D). W ramach oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w zmianie ogólnego wskaźnika kwestionariusza, MD = 0,05 (95% CI: -0,02; 0,12), $p = 0,1916$, jak i wyniku oceny w skali VAS, MD = 2,00 (95% CI: -3,93; 7,93), $p = 0,5085$.

Zmniejszenie dawki stosowanych leków immunosupresyjnych. W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025* przedstawiono wyniki końcowe długoterminowej oceny leczenia rawulizumabem (faza LTE). Podano, że spośród 27 chorych wyjściowo stosujących leczenie immunosupresyjne, u 17 (63,0%) udało się zredukować dawkę, lub zakończyć leczenie przynajmniej 1 lekiem immunosupresyjnym.

Bezpieczeństwo

Łącznie w grupie otrzymującej rawulizumab zaobserwowano 328 zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TEAE) oraz 8 ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły odpowiednio u 53 (91,4%) oraz 8 (13,8%). Spośród nich, według badaczy, 38 ogólnych zdarzeń i 3 ciężkie zdarzenia były bezpośrednio związane ze stosowanym lekiem, i wystąpiły one u odpowiednio 26 (44,8%) oraz 3 (5,2%) chorych. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło tylko u 1 (1,7%) chorego, natomiast w ramach badania nie odnotowano zgonów w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (jeden zgon odnotowano w długoterminowej obserwacji, ale nie był on związany z rawulizumabem).

Najczęstszymi poszczególnymi działaniami niepożądanymi w grupie rawulizumabu były przypadki COVID-19 (24,1% pacjentów) oraz ból głowy (24,1%). Co istotne, w grupie przyjmującej rawulizumab nie zaobserwowano znaczących nieprawidłowości w wynikach EKG ani parametrach laboratoryjnych w czasie trwania badania.

W ramach doniesienia konferencyjnego *Pittock 2025* raportowano końcowe wyniki długookresowej obserwacji prowadzonej w ramach badania (faza LTE). Ogółem, ekspozycja na leczenie w przypadku tej

analizy wyniosła 189,7 pacjento-lat. Większość pacjentów doświadczyła zdarzeń niepożądanych jedynie o nasileniu 1 stopnia (86,2% pacjentów) i ogólnie zdarzenia te uznawano za niezwiązane z rawulizumabem (94,8%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału w badaniu odnotowano u 1 pacjenta. W fazie podstawowej badania obserwowano dwa przypadki zakażeń meningokokowych, jednak w fazie LTE nie zaobserwowano żadnego takiego zdarzenia. W trakcie fazy LTE odnotowano 1 przypadek zgonu (z przyczyn sercowo-naczyniowych), który został uznany za niezwiązany z rawulizumabem.

Rawulizumab w populacji pacjentów z nieoptymalnym leczeniem satralizumabem

W trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie (*Sato 2025*, abstrakt konferencyjny i plakat), które prowadzono w populacji chorych z nieoptymalną terapią satralizumabem. Było to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistych (RWE, ang. *real-world study*) w Japonii, badające zmianę terapii z satralizumabu (antagonisty receptora IL-6) na rawulizumab (inhibitor składowej C5 dopełniacza). Badanie obejmowało pacjentów NMOSD, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-Ab+), u których stwierdzono suboptymalną odpowiedź kliniczną na satralizumab (wystąpienie rzutu podczas terapii, brak możliwości redukcji doustnych kortykosteroidów, objawy resztkowe pogarszające istotnie jakość życia). W doniesieniu *Sato 2025* zaprezentowano wyniki analizy interim, przeprowadzonej dla 11 pacjentów, po roku od zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab.

Skuteczność kliniczna

W trakcie okresu obserwacji 10/11 (90,9%) pacjentów pozostało wolnych od rzutu choroby. Odnotowano rzut choroby u 1 pacjenta (kobieta, 48 lat – rzut w postaci zapalenia rdzenia kręgowego bez nowych zmian chorobowych w obrazie MRI), po 2 miesiącach od zmiany terapii. Autorzy podali, że roczna częstość rzutu choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*) wyznaczona na podstawie tych danych wynosiła 0,09.

Po zmianie terapii z satralizumabu na rawulizumab odnotowano istotne ($p < 0,01$) zmniejszenie dziennej dawki stosowanych glikokortykosteroidów – obserwowano zmniejszenie od średnio 7,6 (SD: 3,0) mg/dzień do 4,2 (SD: 2,8) mg/dzień po 12 miesiącach leczenia.

Ogółem, po zmianie terapii na rawulizumab, u żadnego z pacjentów nie odnotowano nowych zmian w obrazie MRI mózgu oraz rdzenia kręgowego, zarówno w 6, jak i 12 miesiącu po zmianie terapii. U dwóch

chorych odnotowano poprawę oceny nasilenia bólu (zmniejszenie wyniku skali PBI-I), natomiast u kolejnych dwóch – poprawę jakości życia według skali EQ-5D. U łącznie trzech pacjentów obserwowano również poprawę związaną z narządem wzroku – poprawę pola widzenia oraz poprawę ostrości widzenia. U pacjenta w przypadku którego główną przyczyną zmiany terapii był brak kontroli współistniejącej cukrzycy odnotowano uzyskanie kontroli tej choroby, natomiast w przypadku pacjenta, gdzie przyczyną zmiany terapii był rzut choroby, odnotowano stabilizację. U jednego pacjenta odnotowano poprawę objawu owrzodzenia stopy.

Bezpieczeństwo

W okresie leczenia rawulizumabem profil bezpieczeństwa leku oceniono jako dobry. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE); wszystkie dolegliwości zgłoszone przez 11 pacjentów zostały sklasyfikowane jako „nie ciężkie”. Zdarzenia uznane za bezpośrednio związane z lekiem wystąpiły u dwóch osób: były to silny ból głowy i owrzodzenia jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze. U pozostałych uczestników badania obserwowano głównie powszechne zakażenia, takie jak zakażenia dróg moczowych, COVID-19, zapalenie oskrzeli czy opryszczkę, które również nie miały ciężkiego przebiegu. Co istotne, dzięki zastosowaniu profilaktyki w postaci dwukrotnego szczepienia (zgodnie z protokołem), u żadnego z pacjentów nie wystąpiło inwazyjne zakażenie meningokokowe.

Rawulizumab w populacji pacjentów z leczonych satralizumabem – opisy przypadków

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również dodatkowo badania (nieukierunkowane na ocenę konkretnie pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab), przedstawiające opisy przypadków, wśród których znalazły się przypadki pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab (*Amano 2025* oraz *Jacob 2025*), a także opis jednego przypadku zmiany satralizumabu na rawulizumab (*Takahashi 2025*).

Amano 2025 – opis 2 przypadków zmiany terapii na rawulizumab

Pod względem skuteczności w zapobieganiu rzutom choroby i bezpieczeństwa, procedura zamiany leków okazała się wysoce efektywna. U żadnej z pacjentek zmieniających terapię nie odnotowano nawrotu choroby (rzutu NMOSD) w trakcie przejścia ani w okresie obserwacji na monoterapii rawulizumabem. Nie odnotowano również zwiększonego ryzyka zakażeń w okresie przejściowym. Badanie sugeruje

zatem, że rawulizumab może stanowić bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów wymagających odstawienia satralizumabu, minimalizując ryzyko luki terapeutycznej.

W aspekcie skuteczności klinicznej dotyczącej utrwalonych, resztkowych objawów neurologicznych, wyniki samej zamiany na rawulizumab były umiarkowane. U Pacjentki nr 2 odnotowano jedynie łagodną poprawę w zakresie bólu uda (redukcja o 1,5 pkt w skali VAS) i brak poprawy w zakresie sztywności rąk po włączeniu rawulizumabu. Podobnie u Pacjentki nr 3, po przejściu na rawulizumab, zaobserwowano łagodną poprawę objawów dotyczących rąk, bez całkowitego ustąpienia dolegliwości.

Jacob 2025 – opis 2 przypadków zmiany terapii na rawulizumab

Przypadek związany z nietolerancją leczenia: Pacjentka (kobieta, 47 lat) została zakwalifikowana do bezpośredniej zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab ze względów bezpieczeństwa. Terapia skończona satralizumabem i azatiopryną, rozpoczęta w październiku 2021 roku, została przerwana w październiku 2023 roku z powodu wystąpienia hipercholesterolemii – znanego działania niepożądanego satralizumabu. Po przełączeniu na rawulizumab, w dostępnym okresie obserwacji, u pacjentki nie odnotowano nowych rzutów choroby (ARR = 0), co wskazuje na skuteczne utrzymanie remisji przy jednoczesnym wyeliminowaniu czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z poprzednim lekiem.

Przypadek związany z nieskutecznością i planami prokreacyjnymi: Mimo regularnego stosowania satralizumabu (rozpoczętego w listopadzie 2021 r.), pacjentka (kobieta, 40 lat) doświadczyła dwóch kolejnych rzutów choroby: zapalenia nerwu wzrokowego oraz poprzecznego zapalenia rdzenia. Wymusiło to zmianę leczenia na rytuksymab w 2023 roku. Ostateczna decyzja o włączeniu rawulizumabu zapadła w kontekście nieplanowanej ciąży w czerwcu 2024 roku. Ze względu na ryzyko związane z rytuksymabem (przenikanie przez łożysko, ryzyko limfocytopenii u płodu) oraz brak akceptacji pacjentki dla częstych wlewów ekulizumabu, rawulizumab uznano za opcję optymalną. Podobnie jak w przypadku Pacjentki nr 6, leczenie rawulizumabem zapewniło pełną kontrolę choroby (brak rzutów w trakcie ciąży i po porodzie) oraz urodzenie zdrowego dziecka.

Takahashi 2025 – opis 1 przypadku zmiany terapii na rawulizumab

Publikacja *Takahashi 2025* przedstawiała opis pojedynczego przypadku – kobiety w wieku 65 lat (populacja japońska), z NMOSD, u której po terapii satralizumabem rozwinęły się nawracające zakażenia układu moczowego. Około 10 lat od początku choroby (w wieku 63 lat) nastąpił nawrót zapalenia rdzenia przy dawce 10 mg/dobę prednizolonu; w związku z tym wprowadzono satralizumab, a dawkę

prednizolonu redukowano o 0,5 mg/miesiąc. Rok po rozpoczęciu leczenia satralizumabem i po otrzymaniu szczepienia przeciwko COVID-19, pacjentka doświadczyła uogólnionego drętwienia w okolicy pierśsiowej i osłabienia obu kończyn dolnych, co uznano za objawy nawrotu NMOSD. W trakcie leczenia satralizumabem dawkę prednizolonu zredukowano do 7,5 mg/dobę. Pacjentka doświadczała jednak nawracających epizodów zapalenia układu moczowego raz na cztery miesiące. Zdecydowano się na zmianę terapii na rawulizumab, uznając, że satralizumab był nie tylko nieskuteczny w leczeniu NMOSD, ale mógł również wpływać na rozwój zapalenia układu moczowego. Po przejściu na rawulizumab dawkę prednizolonu zredukowano do 4 mg/dobę. W ciągu ośmiu miesięcy od zmiany na rawulizumab wystąpił tylko jeden epizod zapalenia układu moczowego, który leczono cefaleksyną. Częstość występowania stanów zapalnych układu moczowego zmniejszyła się o połowę w okresie leczenia rawulizumabem w porównaniu z okresem leczenia satralizumabem, pomimo braku wyraźnych różnic w dawce prednizolonu, poziomie HbA1c i poziomie glukozy w moczu. Na podstawie przebiegu klinicznego uznano, że nawracające zapalenia układu moczowego były ściśle związane z leczeniem satralizumabem.

12 Dyskusja

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, dawniej choroba Devica) to ciężka, rzadka choroba autoimmunologiczna, w przebiegu której obserwuje się rzuty objawów zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, prowadzącymi do wystąpienia i dalszego nasilania się różnych objawów niepełnosprawności, takich jak upośledzenie wzroku, niedowłady kończyn dolnych i górnych, zaburzenia czucia, dysfunkcja pęcherza moczowego, zaburzenia oddechowe, nudności, uporczywe wymioty oraz czkawka. Progresja choroby następuje w wyniku ataków (rzutów) chorobowych, występujących z różną częstością, w czasie których następują nieodwracalne uszkodzenia nerwów w wyniku pojawienia się ostrych stanów zapalnych. Choroba dotyka znacznie częściej kobiety, niż mężczyzn (nawet w stosunku 9:1). Objawy choroby bardzo przypominają stwardnienie rozsiane, przez co przez lata uważana ona była za podtyp tego schorzenia. Odkrycie istotnego udziału przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4) w mechanizmie powstawania stanu zapalnego prowadzącego do zmian chorobowych stało się istotnym czynnikiem umożliwiającym różnicowanie tych dwóch schorzeń i prawidłową diagnostykę NMOSD, co jest istotne z uwagi na fakt, że leki stosowane w stwardnieniu rozsianym mogą nawet nasilać objawy choroby. Obecnie w ramach NMOSD wyróżnia się postacie zarówno związane z obecnością przeciwciał przeciwko AQP4, jak i postacie nie związane bezpośrednio z obecnością tego czynnika – ogółem, wykrycie przeciwciał przeciwko AQP4 potwierdza diagnozę NMOSD, natomiast brak takich przeciwciał nie wyklucza choroby. Obecnie dostępne oraz opracowywane leki celują głównie w hamowanie aktywności tych dwóch czynników – np. przeciwciała monoklonalne satralizumab (inhibitor interleukiny 6) oraz rawulizumab (inhibitor składnika C5 układu dopełniacza), i są stosowane w zapobieganiu rzutom choroby, co jest głównym celem terapii stosowanych w NMOSD.

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych (*ChPL Ultomiris* 2025).

Ogółem, rawulizumab może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (skuteczna i bezpieczna terapia podtrzymująca zmniejszająca ryzyko rzutu choroby) zwłaszcza w przypadku niepowodzenia refundowanego w polskich warunkach leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego

zastosowania. Ponadto rawulizumab zapewnia rzadsze podawanie leku w stosunku do obecnie finansowanej w Polsce terapii (w leczeniu podtrzymującym co 8 tygodni dla rawulizumabu w porównaniu z co 4 tygodnie dla satralizumabu), co ma szczególne znaczenie dla pacjentów i ich rodzin, wpływając na ich jakość życia (*APD ULTOMIRIS 2026*).

Rawulizumab jest stosunkowo nowym lekiem (otrzymał pozytywną opinię EMA w 2019 roku), co mogło wpływać na dostępność badań odnośnie jego skuteczności i bezpieczeństwa. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne ukierunkowane na ocenę tego leku – badanie *CHAMPION-NMOSD*. Badanie to było otwartą próbą kliniczną, stanowiło jednoramienne badanie, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rawulizumabu u dorosłych pacjentów z NMOSD, z obecnymi przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4. W ramach badania wykonano jednak również analizę porównawczą względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo – zewnętrznej kohorty pochodzącej z badania *PREVENT*, wcześniejszej próby RCT porównującej eculizumab z placebo. Pomimo potencjalnych ograniczeń takiego porównania, autorzy argumentowali to podejście kwestiami etycznymi (podanie placebo pacjentom przy znanej, bardzo znaczącej efektywności eculizumabu byłoby nieetyczne), natomiast brak oceny nie mniejszej skuteczności względem eculizumabu (którą najczęściej stosuje się w przypadku oceny tak podobnych leków) tłumaczono koniecznością uwzględnienia bardzo dużej grupy, by móc wykazać nie mniejszą skuteczność z akceptowalną mocą statystyczną. W celu minimalizacji potencjalnych czynników ograniczających porównanie z grupą kontrolną badania *PREVENT*, autorzy od początku projektowali badanie *CHAMPION-NMOSD* tak, by jak najbardziej odpowiadało temu badaniu.

Ogółem, w badaniu odnotowano znamieny, korzystny terapeutycznie efekt rawulizumabu. Lek ten istotnie zmniejszał ryzyko rzutu choroby względem grupy placebo (o ponad 98%), wydłużając przy tym czas pozostawania pacjenta bez rzutu choroby, tym samym ograniczając postęp tego nieuleczalnego schorzenia. Wynik był istotny również po zawężeniu analizy do pacjentów otrzymujących leczenie w monoterapii (bez dodatkowej terapii immunosupresyjnej, która ogółem była dopuszczana w badaniu), a także wśród chorych otrzymujących terapię skojarzoną rawulizumab + IST. Należy podkreślić, że w całym okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku rzutu choroby w grupie rawulizumabu. Lek również istotnie zmniejszał ogólnie roczną częstość rzutów choroby (względem oczekiwanej częstości w populacji ogólnej), przy czym obserwowano również istotne zahamowanie progresji upośledzenia chodu pacjentów otrzymujących rawulizumab. W przypadku oceny zmian wyniku skali EDSS oraz oceny jakości życia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej. Ogółem, leczenie rawulizumabem było bezpieczne, z niską częstością ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń

o dużym nasileniu, małą liczbą zdarzeń prowadzących do konieczności przerwania leczenia, oraz brakiem zdarzeń zgonu.

W ramach badania *CHAMPION-NMOSD* oceniono populację, która w zasadzie nie otrzymywała wcześniej satralizumabu (tylko 1 pacjent [1,7%] w grupie rawulizumabu otrzymywał wcześniej takie leczenie). W celu jak najlepszego ocenienia skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowego leku w populacji zgodnej z proponowanym programem lekowym (tj. u pacjentów leczonych wcześniej satralizumabem) dopuszczono również dowody naukowe opublikowane w formie niepełnotekstowej. Odnaleziono tylko jedno badanie obserwacyjne prowadzące ocenę w takiej populacji, *Sato 2025*, opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego. W czasie trwania obserwacji wynoszącej 12 miesięcy w opisywanej kohorcie pacjentów odnotowano tylko jeden przypadek rzutu choroby, po 2 miesiącach od zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab, w związku z czym roczną częstość rzutów choroby autorzy oszacowali na 0,09, co wciąż świadczy o bardzo niskim ryzyku wystąpienia rzutu choroby podczas terapii rawulizumabem. Dodatkowo, odnaleziono również opisy serii przypadków pacjentów z NMOSD, wśród których przedstawiono również przypadki zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab –w raportowanych seriach przypadków w publikacjach *Amano 2025* oraz *Jacob 2025* były obecne tylko po 2 takie przypadki, niemniej jednak w każdym przypadku odnotowano brak rzutów choroby po wprowadzeniu rawulizumabu. Jednocześnie odnotowano umiarkowany wpływ zmiany terapii na zmniejszenie intensywności utrwalonych, resztkowych objawów neurologicznych. Odnaleziono również opis jednego przypadku (*Takahashi 2025*), w ramach którego obserwowano znaczną poprawę częstości zakażeń układu moczowego po przejściu z satralizumabu na rawulizumab. Niemniej dodatkowe wyniki porównania pośredniego wskazującego na wyższość rawulizumabu nad obecnie refundowanym satralizumabem uzasadniają jego zastosowanie w przypadku nieoptymalnej nieskuteczności dotychczasowego leczenia.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne oceniające rawulizumab (próbę *CHAMPION-NMODS*), co ograniczania najbardziej wiarygodną opartą na podstawie badań eksperymentalnych analizę skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu. Niemniej należy zauważyć, że badanie to dotyczy choroby rzadkiej.
- Jedyne odnalezione dowody na skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu stosowanego w populacji pacjentów po zmianie terapii z satralizumabu pochodziły z małego badania obserwacyjnego, prowadzonego w populacji japońskiej, którego wyniki analizy *interim* przedstawiono w postaci abstraktu z doniesienia konferencyjnego oraz plakatu, ponadto odnaleziono również opisy kilku przypadków pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab w ramach opisów większych serii przypadków – dane odnośnie tych kilku pacjentów również przytoczono w ramach niniejszej analizy.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie *CHAMPION-NMODS*, pomimo przeprowadzenia w jego ramach porównania rawulizumabu z grupą kontrolną placebo, nie było randomizowaną próbą kliniczną z jednoczasową grupą kontrolną, a badaniem otwartym, gdzie wyniki dla ocenianej interwencji porównano z zewnętrzną grupą kontrolną (w tym przypadku, grupą kontrolną placebo innego badania klinicznego, *PREVENT*, oceniającego podobny lek – ekulizumab) – brak równoczesowej, dopasowanej grupy kontrolnej mógł stanowić istotne ograniczenie tak wykonanej analizy, choć autorzy badania od początku projektowali je w sposób pozwalający zminimalizować błędy wynikające z takiego podejścia metodycznego, a do tego przeprowadzono dodatkowe analizy, w ramach których stosowano dodatkowe metody w celu lepszego zbalansowania ocenianych grup;
- Ponadto, w badaniu *CHAMPION-NMODS* (przeciwnie do próby *PREVENT*, z której pochodziła grupa kontrolna) nie zastosowano procedur zaślepienia – zarówno pacjenci, lekarze prowadzący badanie oraz komisja orzekająca o nawrotach choroby byli świadomi otrzymywanej interwencji (co było bezpośrednią konsekwencją przyjętej metodyki badania); w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia ograniczeń w ocenie, autorzy badania wprowadzili szereg procedur, mających na

celu zminimalizowanie różnic w ocenie pacjentów względem badania *PREVENT*: stosowano te same kryteria zgłaszania nawrotów, dodatkowo wprowadzono możliwość co dwutygodniowego kontaktu z pacjentem (kontakt telefoniczny), aby umożliwić chorym zgłaszanie zdarzeń niepożądanych oraz sygnałów rzutu z podobną częstotliwością, co w badaniu *PREVENT* (gdzie monitorowano pacjentów na każdej wizycie dotyczącej 2 tygodniowego podania leku), dodatkowo monitorowano zdarzenia niepożądane w celu identyfikacji sygnałów rzutu choroby, nie wykrytych w trakcie standardowych wizyt;

- Kryteria włączenia różniły się w dwóch aspektach od kryteriów stosowanych w badaniu *PREVENT*, pomimo próby jak najlepszego dopasowania, co mogło ograniczać możliwość porównania rawulizumabu z grupą kontrolną badania *PREVENT*:
 - w badaniu *CHAMPION-NMOSD* zastosowano zaktualizowane kryteria diagnostyczne NMOSD z 2015 roku, podczas gdy w badaniu *PREVENT* używano kryteriów z 2006/2007 roku (jednak wszyscy uczestnicy *PREVENT* byli serododatni dla przeciwciał anty-AQP4, więc spełniliby kryteria z 2015 roku),
 - w badaniu *PREVENT* wymagano od kwalifikujących się pacjentów wystąpienia co najmniej 2 rzutów w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem lub co najmniej 3 rzutów w ciągu 24 miesięcy przed skryningiem, z których co najmniej 1 wystąpił w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem. W próbie *CHAMPION-NMOSD* złagodzone to kryterium na podstawie danych opublikowanych po zaprojektowaniu badania *PREVENT*, które wykazały jedynie umiarkowaną redukcję (4-8%) ryzyka przyszłych rzutów między pacjentami z 1 vs 2 rzutami w poprzednich 24 miesiącach;
- Autorzy badania wskazywali również na pewne ograniczenie zastosowania skali EDSS w celu oceny niepełnosprawności pacjenta – skala ta nie została opracowana specjalnie dla NMOSD, a wynik oceny zależał w dużej mierze od subiektywnej oceny lekarza, co może ograniczać wnioskowanie na temat wyników tej oceny, szczególnie że zmiany w EDSS nie zawsze odzwierciedlały faktyczne postępy choroby u pacjentów, ulegały wahaniom i nie świadczyły o faktycznej obecności rzutu choroby u pacjenta;
- W badaniu *CHAMPION-NMOSD* wykluczano wcześniejsze lub aktualne leczenie inhibitorami dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab), nie wykluczano możliwości stosowania satralizumabu (ale takie leczenie wcześniej otrzymał tylko 1 chory [0,95%]), można więc uznać, że próba ta dotyczyła chorych nieleczonych wcześniej satralizumabem, a zatem odpowiadając populacji z obecnymi przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego;

- Terapię IST (obejmującą glikokortykosteroidy w monoterapii lub w połączeniu z azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, metotreksatem, cyklofosfamidem lub inhibitorami kalcyneuryny) razem z leczeniem stosowanym w ramach badania otrzymywało 28 (48,3%) chorych z grupy rawulizumabu (30 [51,7%] chorych otrzymywało lek w monoterapii) oraz 34 (72,3%) w grupie placebo, co stanowiło pewną różnicę (SMD = -0,51), mogącą wpływać na uzyskane wyniki porównania – niemniej jednak, autorzy analizy przeprowadzili dodatkową analizę w podgrupie chorych, którzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia immunosupresyjnego;
- Jedyne odnalezione badanie ukierunkowane na ocenę pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab (*Sato 2025*) było bardzo małym badaniem obserwacyjnym (N = 11 pacjentów), prowadzonym wyłącznie w populacji japońskiej, i dodatkowo badanie to nie zostało dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej, a jedyne dostępne wyniki pochodziły z doniesienia konferencyjnego prezentującego wyniki analizy *interim*, co znacznie ogranicza możliwość wnioskowania na podstawie dostępnych wyników;
- Odnalezione serie przypadków (*Amano 2025, Jacob 2025*, obejmowały jedynie po 2 przypadki pacjentów) oraz opis pojedynczego przypadku (*Takahashi 2025*) pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab, źródła te stanowiły więc ograniczone źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie rawulizumabu po zmianie terapii z satralizumabu.

14 Wnioski końcowe

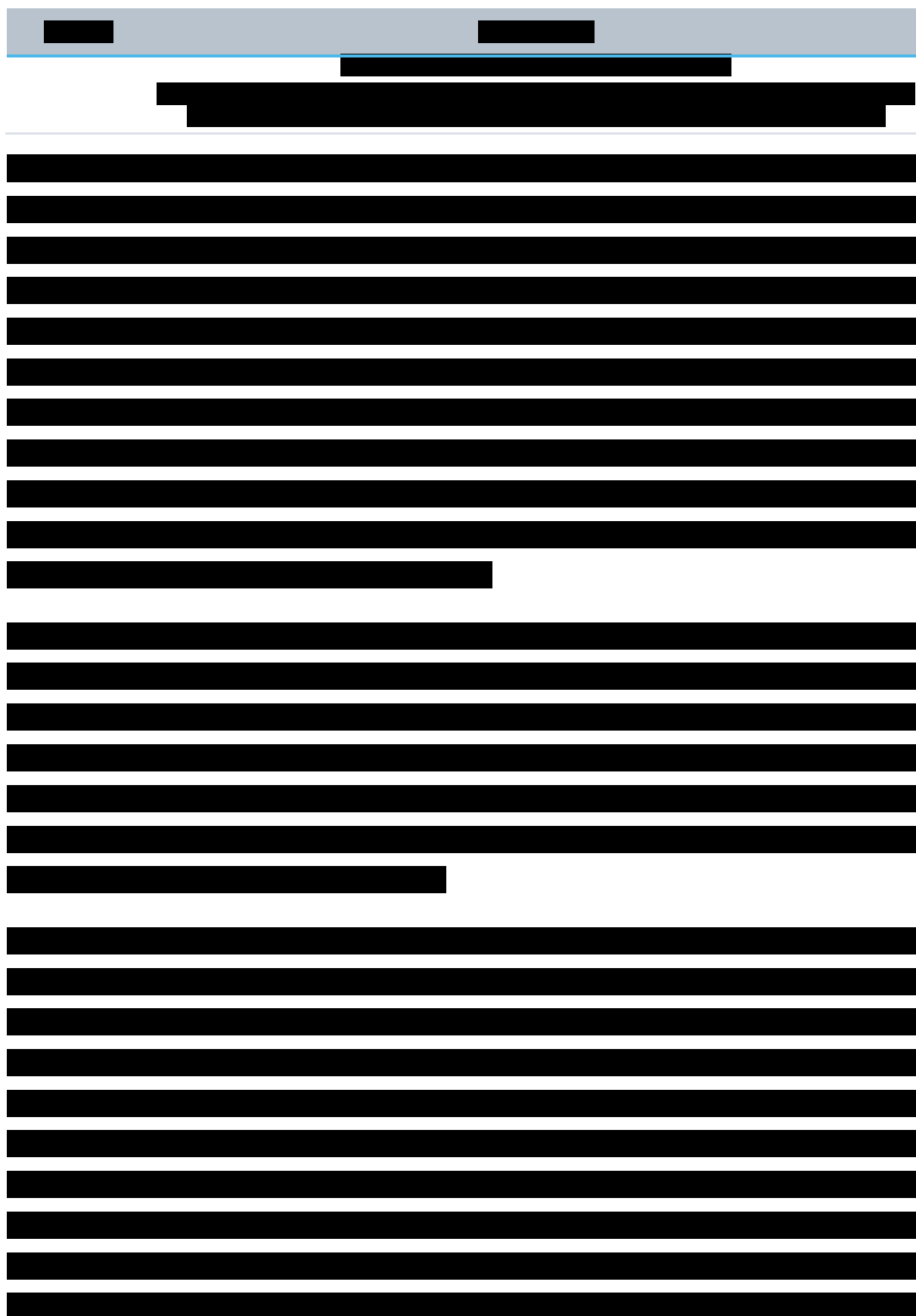
Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym celowanym na składnik C5 układu dopełniacza, który może być stosowany w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NMOSD, mającym celu ograniczenie ryzyka wystąpienia rzutów choroby, a tym samym hamując progresję tej neurodegeneracyjnej choroby.

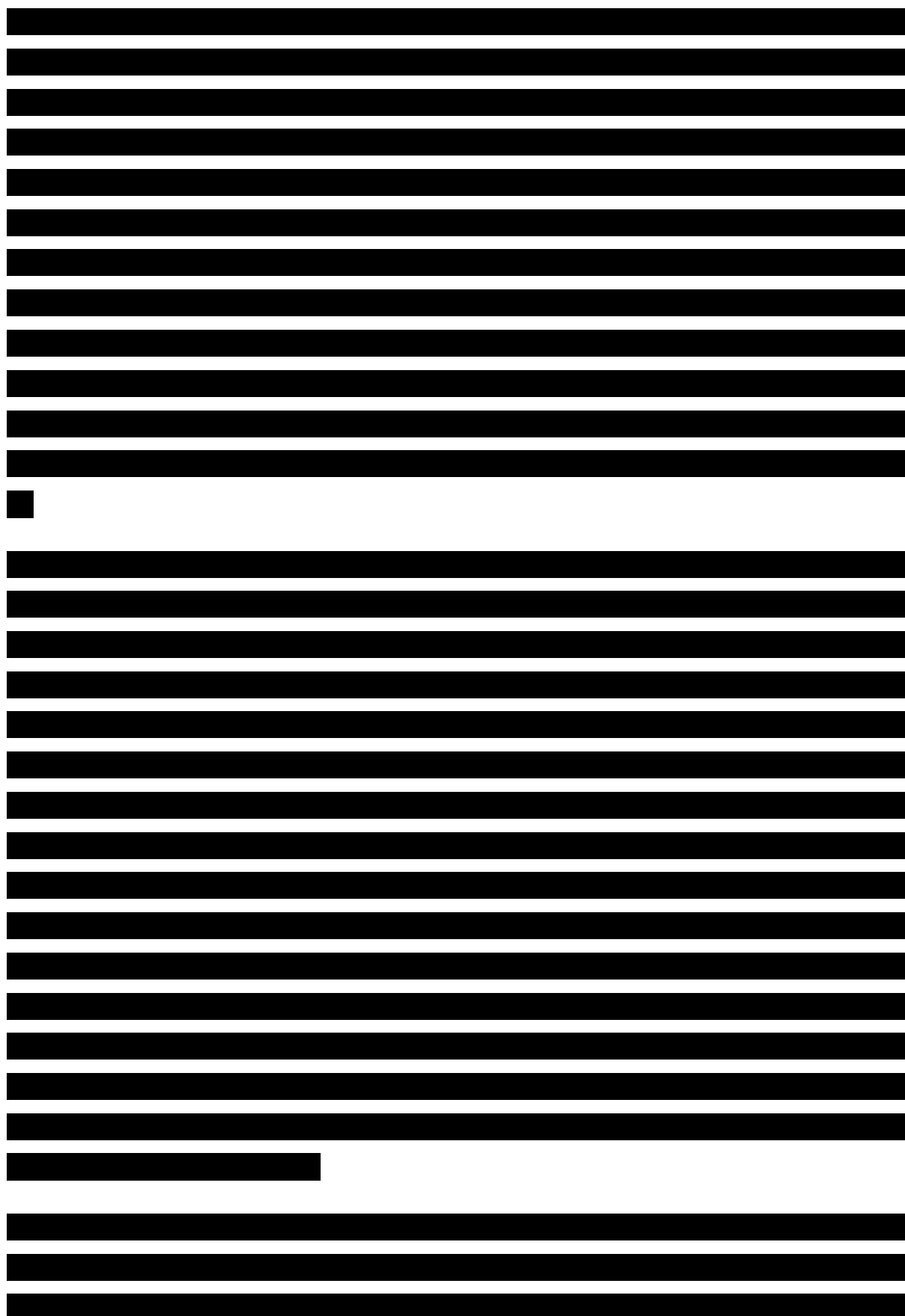
Ocenę rawulizumabu w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono z zapewnieniem możliwie najszerszego spektrum dowodów naukowych:

- badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w populacji chorych z NMOSD,
- uzupełniających dowodów potwierdzających skuteczność rawulizumabu w populacji wcześniej leczonej (nieoptymalnie) satralizumabem,
- dodatkowo całość uzupełniono porównaniem pośrednim rawulizumabu i satralizumabu, wskazującym na przewagę ocenianego produktu leczniczego względem obecnie refundowanego leczenia.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów choroby wśród chorych otrzymujących leczenie rawulizumabem w porównaniu z placebo +/- leczenie immunosupresyjne, w tym rzutów wymagających hospitalizacji oraz klinicznie istotnego pogorszenia chodu, jednocześnie umożliwiając zmniejszenie stosowanego towarzyszącego leczenia immunosupresyjnego, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że w całym okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku rzutu choroby, co – w połączeniu z wynikami porównania pośredniego wskazującego na wyższość nad obecnie refundowanym satralizumabem, – uzasadnia zastosowanie rawulizumabu w przypadku nieoptymalnej nieskuteczności tego leczenia. W takiej populacji także potwierdzono wysoką skuteczność ocenianej terapii. Dodatkowym atutem leczenia rawulizumabem jest stosunkowo długi czas pomiędzy kolejnymi dawkami leku (8 tygodni), co poprawia komfort pacjentów, zmuszonych stosować leczenie przewlekłe z uwagi na charakter NMOSD.

Ogółem, rawulizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, który może stanowić odpowiedź na potrzebę leczniczą (skuteczna i bezpieczna terapia podtrzymująca znamienne zmniejszająca ryzyko rzutu choroby) w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania. Refundacja leku umożliwi poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z NMOSD.





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 34. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 35.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Date		Time		Location		Activity		Remarks	
2023-10-27		08:00		Campsite		Arrival		Set up tent and gear.	
2023-10-27		09:00		Campsite		Breakfast		Eaten pre-packed breakfast.	
2023-10-27		10:00		Campsite		Hike		Hiked to the lake.	
2023-10-27		11:00		Lake		Picnic		Picnicked by the lake.	
2023-10-27		12:00		Campsite		Lunch		Eaten pre-packed lunch.	
2023-10-27		13:00		Campsite		Hike		Hiked to the waterfall.	
2023-10-27		14:00		Waterfall		Picnic		Picnicked by the waterfall.	
2023-10-27		15:00		Campsite		Hike		Hiked to the mountain peak.	
2023-10-27		16:00		Mountain Peak		Picnic		Picnicked on the mountain peak.	
2023-10-27		17:00		Campsite		Hike		Hiked back to the campsite.	
2023-10-27		18:00		Campsite		Dinner		Eaten pre-packed dinner.	
2023-10-27		19:00		Campsite		Hike		Hiked to the lake.	
2023-10-27		20:00		Lake		Picnic		Picnicked by the lake.	
2023-10-27		21:00		Campsite		Hike		Hiked to the mountain peak.	
2023-10-27		22:00		Mountain Peak		Picnic		Picnicked on the mountain peak.	
2023-10-27		23:00		Campsite		Hike		Hiked back to the campsite.	
2023-10-27		00:00		Campsite		Dinner		Eaten pre-packed dinner.	
2023-10-27		01:00		Campsite		Hike		Hiked to the lake.	
2023-10-27		02:00		Lake		Picnic		Picnicked by the lake.	
2023-10-27		03:00		Campsite		Hike		Hiked to the mountain peak.	
2023-10-27		04:00		Mountain Peak		Picnic		Picnicked on the mountain peak.	
2023-10-27		05:00		Campsite		Hike		Hiked back to the campsite.	
2023-10-27		06:00		Campsite		Dinner		Eaten pre-packed dinner.	
2023-10-27		07:00		Campsite		Hike		Hiked to the lake.	
2023-10-27		08:00		Lake		Picnic		Picnicked by the lake.	
2023-10-27		09:00		Campsite		Hike		Hiked to the mountain peak.	
2023-10-27		10:00		Mountain Peak		Picnic		Picnicked on the mountain peak.	
2023-10-27		11:00							

Tabela 37.

Category	Sub-category	Item	Value
Category 1	Sub-category 1.1	Item 1.1.1	100
		Item 1.1.2	200
	Sub-category 1.2	Item 1.2.1	300
		Item 1.2.2	400
Category 2	Sub-category 2.1	Item 2.1.1	500
		Item 2.1.2	600
	Sub-category 2.2	Item 2.2.1	700
		Item 2.2.2	800
Category 3	Sub-category 3.1	Item 3.1.1	900
		Item 3.1.2	1000
	Sub-category 3.2	Item 3.2.1	1100
		Item 3.2.2	1200

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.1.2.2 Roczna częstość rzutów choroby (ARR)

[REDACTED]

Tabela 39

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.1.2.3 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku EDSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 40.

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.1.2.4 Zmiana wyniku EQ-5D VAS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.1.3 Bezpieczeństwo

[REDACTED]

15.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.2.1 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 43. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

15.2.2 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domenę w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 44. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <i>Komentarz:</i> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>		uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>)

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		ramy czasowe okresu obserwacji	
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	RCTs	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – ROBINS-I.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2.3 Skala EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

15.2.4 Skala HAI

Skala HAI (*Hauser Ambulation Index*) to 10-stopniowa skala oceny stopnia niepełnosprawności ruchowej, w ramach której przypisuje się pacjentowi ocenę od 0 (brak objawów upośledzenia ruchowego, pełna sprawność), do 9 (pacjent na wózku inwalidzkim, bez samodzielnej możliwości poruszania się). Ogółem, definicje poszczególnych stopni niepełnosprawności są następujące (*Hauser 1983*):

- 0 – pełna aktywność pacjenta
- 1 – chód normalny, ale zgłaszane zmęczenie przy bardziej wymagających aktywnościach
- 2 – nieprawidłowości chodu lub krótkotrwałe zaburzenia równowagi, zauważalne przez rodzinę lub znajomych, zdolność do przejścia dystansu 8 metrów w ciągu 10 sekund (lub krócej)
- 3 – możliwość niezależnego poruszania się, zdolność do przejścia dystansu 8 metrów w 20 sekund lub krócej
- 4 – wymaga wsparcia jednostronnego (laska lub pojedyncza kula) , zdolność do przejścia dystansu 8 metrów w 20 sekund lub krócej

- 5 – wymaga obustronnego wsparcia (laski, kule, lub balkonik), zdolność do przejścia dystansu 8 metrów w 25 sekund lub krócej, lub wymaga jednostronnego wsparcia, ale potrzebuje > 20 sekund na przejście dystansu 8 metrów
- 6 – wymaga obustronnego wsparcia, czas przejścia 8 metrów wynosi > 20 sekund, okazynie może stosować wózek inwalidzki
- 7 – chód ograniczony do kilku kroków z wykorzystaniem obustronnego wsparcia, nie może pokonać dystansu 8 metrów, większość aktywności wymaga użycia wózka inwalidzkiego
- 8 – wymaga korzystania z wózka inwalidzkiego, możliwość samodzielnego przemieszczania się
- 9 – wymaga korzystania z wózka inwalidzkiego, brak możliwości samodzielnego poruszania się

15.2.5 Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkego

Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności, EDSS, (z ang. *Expanded Disability Status Scale*) wykorzystywana w czasie badania neurologicznego, służy do oceny stopnia zaawansowania niepełnosprawności pacjenta wynikającej z SM.

Ocenie podlega 8 układów czynnościowych (UC) mózgu (z ang. *Functional Systems*): piramidowy, mózdkowy, pień mózgu, czucie, kontrola czynności jelit i pęcherza, wzrokowy, psychiczny (np. zaburzenia nastroju, zmiany osobowości) i dotyczący innych czynności. Skala jest 20-stopniowa (zakres 0-10, krok: 0,5), 0 oznacza brak niesprawności, a 10 pkt. zgon w wyniku SM, tzn. wraz ze wzrostem liczby punktów wzrasta stopień niesprawności neurologicznej.

Układy czynnościowe przyporządkowane są do wzajemnie wykluczających się obszarów anatomicznych, a w ich obrębie możliwe jest wyodrębnienie wszystkich negatywnych zmian związanych z SM (Kurtzke 1983).

Tabela 45. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (Członkowska 2017).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC

Punkty	Ocena niesprawności
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/połykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 46. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Clardy 2024</i>	<i>Makkawi 2024</i>	<i>John 2025</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań (włączono jedynie badania umożliwiające wykonanie zakładanego porównania pośredniego)	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przejrzano bazy Embase, MEDLINE, Cochrane, wykonano przegląd szarej literatury, nie podano stosowanej kwerendy wyszukiwania	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przejrzano bazy Embase, MEDLINE, Cochrane, Web of Science, przejrano referencje odnalezionych badań, podano stosowanej kwerendy wyszukiwania	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przejrzano bazy Embase, MEDLINE, SCOPUS, clinicaltrials.gov, przejrano referencje odnalezionych badań, podano stosowanej kwerendy wyszukiwania
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu przy udziale 3 osoby	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu przy udziale 3 osoby	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu przy udziale 3 osoby
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu przy udziale 3 osoby	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu przy udziale 3 osoby	NIE SPEŁNIONO Nie podano szczegółów ekstrakcji danych
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	SPEŁNIONO Włączono wszystkie badania analizowane w pełnym tekście
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u>		

Clardy 2024	Makkawi 2024	John 2025
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji		
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono wyników RoB	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedyskutowano najważniejsze zidentyfikowane ograniczenia analizy	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedyskutowano najważniejsze zidentyfikowane ograniczenia analizy	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedyskutowano najważniejsze zidentyfikowane ograniczenia analizy
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Pittock 2023	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. <i>Ann Neurol</i> 2023; 93(6):1053-1068. DOI:10.1002/ana.26626
Pittock 2022 (doniesienie konferencyjne)	Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, De Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Allen K, Mashhoon Y, Yountz M, Kim HJ. Efficacy subgroup analyses from the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Mult Scler J</i> 2022; 28(3):136-137. DOI:10.1177/13524585221123687
Pittock 2024 (doniesienie konferencyjne)	Pittock S, Barnett M, Bennett J, Berthele A, De Seze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Mashhoon Y, Allen K. Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With AntiAquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (AQP4+ NMOSD): Interim Analysis From the Ongoing Phase 3 CHAMPION-NMOSD Trial. <i>Neurology</i> 2024; 102(17). DOI:10.1212/WNL.0000000000204564
Pittock 2025 (doniesienie konferencyjne)	Pittock S, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Seze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Allen K, Parks B, Kim HJ. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: final analysis of the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial. <i>Mult Scler J</i> . 2025;31(3_suppl). doi: 10.1177/13524585251358339.
Berthele 2024 (doniesienie konferencyjne)	Berthele A, Barnett M, Parks B, Kielhorn A, Allen K, Fam S, Kim H. Ravulizumab Treatment in Adults with Anti-Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Hospitalization Outcomes from the Phase 3 CHAMPION-NMOSD Trial. <i>Mult Scler J</i> 2024; 30:53. DOI:10.1177/13524585241248739
Sato 2025 (doniesienie konferencyjne i plakat)	Sato W, Amano E, Okamoto T, Lin Y, Katsumoto A, Saika R, Takahashi Y, Oi H, Inoue N, Fam S, Yamamura T. A real-world study of the effectiveness and safety of ravulizumab in AQP4+ NMOSD patients with suboptimal response to satralizumab in Japan - interim analysis. Abstract nr 519/Poster: P867. ECTRIMS 2025, <i>Mult Scler J</i> 2025; 31:3_suppl
Amano 2025	Amano R. Ravulizumab is Effective and Safe for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients in Various Clinical Settings: A Single-Center Case Series with Concomitant Use of Rituximab. <i>Cureus</i> 2025; 17(5):e84703. DOI:10.7759/cureus.84703
Jacob 2025	Jacob A, Mahmoud A, Saab RR, Deif AA, Lee G, Elhabet S, Eldweik L, Mifsud V, Benedetti B, Shatila A. Post marketing real-world experience of ravulizumab in NMOSD. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2025; 104:106747. DOI:10.1016/j.msard.2025.106747
Takahashi 2025	Takahashi S, Yasumoto T, Futamura A, Kinno R. Decrease in Urinary Tract Infections Following Switch From Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody to Ravulizumab in a Patient With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): A Case Report. <i>Cureus</i> 2025; 17(9):e92891. DOI:10.7759/cureus.92891

15.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Matsuyoshi A, Shinoda K, Takeuchi H, Mizutani K, Kira Y-I, Iwao K, Watanabe M, Masaki K, Isobe N. The real-world experience of biologics for neuromyelitis optica spectrum disorders as first-line and switched therapy. *J Neuroimmunol* 2026; 410. DOI:10.1016/j.jneuroim.2025.578799

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w jednym ośrodku klinicznym w Japonii; oceniano dwie kohorty pacjentów - otrzymującą leki biologiczne (w tym 9 pacjentów otrzymujących rawulizumab), oraz leczenie immunosupresyjne; wyniki oceny skuteczności podano dla ogólnie kohorty otrzymującej leki biologiczne, natomiast wyniki oceny bezpieczeństwa podano co prawda osobno dla rawulizumabu, ale kohorta ta objęła pacjentów zmieniających leczenie z różnych terapii (n = 20), i nie można było

Ortiz S, Pittock SJ, Berthele A, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Allen K, Mashhoon Y, Parks B, Kim HJ. Immediate and sustained terminal complement inhibition with ravulizumab in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2024; 15:1332890. DOI:10.3389/fneur.2024.1332890

Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman MR, De Seze J, Patti F, Lobo P, von Büdingen HC, Kou X, Weber K, Greenberg B. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 66:104025. DOI:10.1016/j.msard.2022.104025

uzyskać wyników dla pacjentów po niepowodzeniu, lub nie kwalifikujących się do leczenia satralizumabem, którzy otrzymaliby następnie rawulizumab

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza farmakokinetyczna/farmakodynamiczna dla rawulizumabu w populacji pacjentów z badania *CHAMPION-NMOSD*; analizy farmakokinetyki nie były uwzględniane w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawiająca ogółem długoterminowe wyniki oceny satralizumabu w badaniach SAKuraSky oraz SAKuraStar, nie przedstawiono dodatkowych, nieopublikowanych wyników w głównych publikacjach dla tych badań, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim

15.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Clardy 2024** Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, Nakahara J, Isobe N, Centonze D, Fam S, Kielhorn A, Yu JC, Jansen J, Zhang I. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther* 2024; 13(3):535-549. DOI:10.1007/s40120-024-00597-7
- John 2025** John N, Lim A, Sunthar SR, Zhang L, Cheng J, Boktor J, Chong V, Ma H, Phan TG. Immunotherapies in neuromyelitis optica: Bayesian network meta-analysis. *J Neurol* 2025; 272(9):563. DOI:10.1007/s00415-025-13279-7
- Makkawi 2024** Makkawi S, Salamatullah HK, Alkhiri A, Faidah DE, Afif LM, Bukhari JI, Abulaban A, Al Malik Y, Levy M. Role of C5 inhibitors in neuromyelitis optica spectrum disorders with seropositive anti-aquaporin-4 antibody: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 85:105524. DOI:10.1016/j.msard.2024.105524

15.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Balaban DT, Levy M, Borrow R, Anderson MR. An evaluation of ravulizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Opin Biol Ther* 2024; 24(11):1193-1198. DOI:10.1080/14712598.2024.2423002

Stathopoulos P, Dalakas MC. The role of complement and complement therapeutics in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(9):933-945. DOI:10.1080/1744666X.2022.2105205

Tisavipat N, Juan HY, Chen JJ. Monoclonal antibody therapies for aquaporin-4-immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Saudi J Ophthalmol* 2024; 38(1):2-12. DOI:10.4103/sjopt.sjopt_102_23

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia monografię na temat roli rawulizumabu w leczeniu chorych z NMOSD, opisano w niej mechanizm działania leku oraz omówiono badanie *CHAMPION-NMOSD*, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawiająca obecne terapie oparte na hamowaniu aktywności układu dopełniacza w leczeniu schorzeń ze spektrum NMOSD - autorzy przytaczają w opisie rawulizumab, ale nie podano żadnych informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne poświęcone opisowi zastosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko AQP4 - autorzy przytaczają rawulizumab oraz badanie *CHAMPION-NMOSD*, ale nie przedstawili żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 19 stycznia 2025 roku.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	ravulizumab[nm] OR ravulizumab[all]	421
2	neuromyelitis optica spectrum disorder[all] OR "neuromyelitis optica"[mh] OR nmosd[tw]	7918
3	#1 AND #2	46

Tabela 48. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab') AND [embase]/lim	1499
2	(neuromyelitis AND optica AND spectrum AND disorder OR 'myelooptic neuropathy'/de OR nmosd) AND [embase]/lim	15875
3	#1 AND #2	161

Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	ravulizumab	281
2	(neuromyelitis optica spectrum disorder) OR [mh "neuromyelitis optica"] OR nmosd	392
3	#1 AND #2	28

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.9.1 Badanie CHAMPION-NMOSD

Tabela 50. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CHAMPION-NMOSD.

Metodyka			
Rodzaj badania	badanie fazy 3, otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne z porównaniem z zewnętrzną grupą kontrolną		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIC
Liczba ośrodków	36 w 11 krajach	Sponsor	Alexion (AstraZeneca)
Okres obserwacji	Do 2,5 roku faza podstawowa badania, do 2 lat faza długoterminowej obserwacji; ogółem, dla analizy raportowanej w publikacji <i>Pittock 2023</i> , mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła 73,5 (11,0-117,7) tygodni w grupie rawulizumabu oraz 36,0 (1,9-117,7) tygodni w grupie kontrolnej z badania <i>PREVENT</i> . W doniesieniu konferencyjnym <i>Pittock 2024</i> podano wyniki z dłuższego okresu obserwacji, z odcięciem danych 16 czerwca 2023 roku, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 138,4 (zakres: 11,0-183,1) tygodni (n = 58, 153,9 pacjento-lat obserwacji), natomiast w doniesieniu <i>Pittock 2025</i> podano końcowe wyniki fazy LTE badania, z medianą okresu obserwacji 170,3 (zakres: 11,0-243,0) tygodni, co stanowiło o ekspozycji wynoszącej 189,7 pacjento-lat.		
Oszacowanie wielkości próby	Badanie CHAMPION-NMOSD zostało zaprojektowane tak, aby wykryć różnice względem zewnętrznej kohorty placebo w głównym punkcie końcowym (czas do rzutu choroby) z mocą statystyczną $\geq 90\%$, przy założeniu poziomu istotności $\alpha=0,05$, przeżycia bez rzutów choroby po 12 miesiącach wynoszącego odpowiednio 0,92 i 0,63 w grupach rawulizumabu i placebo, oraz przy założeniu utraty pacjentów na poziomie 2-10%.		
Analiza statystyczna	- W analizie typu czas do zdarzenia wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Cox'a, różnice między grupami oceniając testem log-rank i podsumowując je w postaci hazardu względnego (HR) oraz redukcji ryzyka - Roczną częstość zdarzeń analizowano przy pomocy regresji Poisson'a, z częstością zdarzeń przed badaniem jako zmienną objaśniającą - Dane dichotomiczne analizowano w modelu regresji logistycznej, z wyjściowymi wartościami danego parametru jako zmienny objaśniającymi - Pozostałe punkty końcowe (np. średnie wyniki skal) podsumowano jako średnie zmiany wyniku od wartości wyjściowej - Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$ i punkty końcowe analizowano hierarchicznie, aby utrzymać ten poziom istotności dla całego badania		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby w grupie rawulizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną badania <i>PREVENT</i> Drugorzędowe punkty końcowe: - roczna częstość potwierdzonych rzutów (adjudicated on-trial annualized relapse rate, ARR), w ramach tego punktu przeprowadzono porównanie z predefiniowaną wartością 0,25 (1 potwierdzony rzut na 4 pacjento-lata – konserwatywne założenie częstości występowania rzutów choroby w populacji chorych z NMOSD) - klinicznie istotna zmiana wyniku w skali HAI (Hauser Ambulation Index) względem wartości wyjściowej - zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku wskaźnika kwestionariusza EQ-5D (European Quality of Life-5 Dimensions index) - zmiana względem wartości wyjściowej w skali VAS kwestionariusza EQ-5D (visual analog scale)		
Ultomiris (rawulizumab)	w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania		

CHAMPION-NMOSD (NCT04201262), publikacja *Pittock 2023* oraz doniesienia konferencyjne *Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024* oraz *Pittock 2025*)

- klinicznie istotne pogorszenie wyniku w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale) względem wartości wyjściowej

Interwencja i komparatory

Rawulizumab

- Lek podawano drogą infuzji dożylną, w dawce ustalonej względem masy ciała pacjenta
- 1 dnia podawano dawkę nasycającą rawulizumabu, około 2400-3000 mg
- 15 dnia stosowano pierwszą z dawek podtrzymujących, 3000-3600 mg, następnie leczenie podtrzymujące kontynuowano podając rawulizumab co 8 tygodni

Kohorta PBO z badania *PREVENT*

- Placebo podawane dożylnie w sposób dopasowany do dawkowania ekulizumabu stosowanego w grupie interwencji badania *PREVENT*; pierwsze 4 podania stosowano co tydzień, następnie placebo podawano co 2 tygodnie

Dodatkowe informacje

- Wszyscy pacjenci otrzymali szczepienie przeciwko meningokokom na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia
- Pacjenci mogli kontynuować w trakcie badania stosowaną wcześniej terapię immunosupresyjną (IST), pod warunkiem jej stabilnego stosowania (tzn. brak zmian w składzie terapii od ostatniego rzutu choroby – dawki mogły być dostosowywane); kontynuowanie leczenia rytuksymabem nie było dozwolone (wykluczano pacjentów otrzymujących rytuksymab w ciągu 3 miesięcy przed badaniem)

Populacja

Kryteria włączenia	Populacja				
	Kryteria włączenia				
	▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza AQP4+ NMOSD zgodnie z międzynarodowymi kryteriami diagnostycznymi z 2015 roku ▪ Status przeciwciał anty-AQP4 potwierdzony przy użyciu testu komórkowego w akredytowanym laboratorium ▪ Historia co najmniej 1 rzutu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem ▪ Wynik w skali EDSS ≤ 7 ▪ Pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne (IST) w celu zapobiegania rzutom byli kwalifikowani, jeśli otrzymywali stabilne dawki takiego leczenia (nie dopuszczono stosowania rytuksymabu jako IST)				
Kryteria wykluczenia	Kryteria wykluczenia				
	▪ Wcześniejsze lub aktualne leczenie inhibitorem dopełniacza ▪ Dowody na aktywne zakażenie układowe ▪ Historia zakażenia <i>Neisseria meningitidis</i> ▪ Wcześniejszy udział w badaniu <i>PREVENT</i> ▪ W celu zachowania spójności z kryteriami wykluczenia z badania <i>PREVENT</i>: • Stosowanie mitoksantronu lub rytuksymabu w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem • Stosowanie immunoglobulin dożylnych w ciągu 3 tygodni przed skryningiem				
Charakterystyka populacji	Liczba kobiet, n (%)	Średni wiek (SD) [lata] w momencie otrzymania leczenia w ramach badania	Czas od ostatniego rzutu choroby, średnia (SD) [miesiące]	IST stosowana wyjściowo, n (%)	Wcześniejsze leczenie rytuksymabem, n (%)
Rawulizumab (N = 58)	52 (89,7%)	47,4 (13,8)	6,6 (3,1)	28 (48,3%)	21 (36,2%)
Kohorta PBO z badania <i>PREVENT</i> (N = 47)	42 (89,4%)	45,0 (13,3)	4,7 (2,8)	34 (72,3%)	20 (42,6%)
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe w większości przypadków były zbliżone w grupie rawulizumabu do zewnętrznej kohorty wykorzystanej w porównaniu; dodatkowo wykonano również analizę z dopasowaniem obu kohort				

Ultomiris (rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

CHAMPION-NMOSD (NCT04201262), publikacja *Pittock 2023* oraz doniesienia konferencyjne *Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024* oraz *Pittock 2025*)

- Przebieg chorych**
- Pacjenci oceniani w kierunku włączenia do badania: 78
 - Pacjenci wykluczeni na etapie skryningu: 20 (26%)
 - 9 nie miało dodatniego wyniku przeciwciał przeciwko APQ4
 - 1 nie spełnił kryteriów szczepienia przeciw meningokokom
 - 1 miał aktywne zakażenie (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku
 - 1 miał niewyjaśnione zakażenia w wywiadzie
 - 3 charakteryzowało się występowaniem stanów medycznych mogących utrudniać ich bezpieczny udział w badaniu
 - 2 nie spełniło kryteriów odnośnie stosowania kortykosteroidów
 - 1 nie wyraził zgody na udział w badaniu
 - 3 spełniło wszystkie kryteria, ale wycofali się z badania przed otrzymaniem leczenia
 - Otrzymanie leczenia rawulizumabem: 58 (74%)
 - Planowe zakończenie podstawowego okresu leczenia (50 tyg.): 56 (97%)
 - wcześniejsze zakończenie: 2 (3%), oba przypadki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Wyniki

Analiza skuteczności (rawulizumab vs PBO, n = 58 vs n = 47)

- Czas do potwierdzonego rzutu choroby: **HR = 0,014 (0,000; 0,103), p < 0,0001**
 - Podgrupa chorych nie stosujących dodatkowo IST (n = 30 vs n = 13): **HR = 0,021 (0,000; 0,176), p < 0,0001**
 - Podgrupa chorych stosujących dodatkowo IST (*Pittock 2022*) (n = 28 vs n = 34): **HR = 0,031 (0,000; 0,234), p < 0,0001**
 - Podgrupa chorych otrzymujących rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem (n = 20 vs n = 17): **HR = 0,063 (0,000; 0,562), p = 0,0078**
 - Podgrupa chorych nie otrzymujących rytuksymabu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem (n = 38 vs n = 30): **HR = 0,019 (0,000; 0,142), p = 0,0001**
 - Analiza z dopasowaniem populacji metodą IPTW (ESS = 62,7 vs ESS = 43,7): **HR = 0,014 (0,000; 0,101), p < 0,0001**
 - Analiza wszystkich zdarzeń rzutu (również nie potwierdzonych przez niezależną komisję) (n = 58 vs n = 47): **HR = 0,039 (0,009; 0,164), p < 0,0001**
- Średnia roczna częstość zaostrzeń ARR (górna granica 95% przedziału ufności): 0,000 (0,044), **p < 0,0001 (dla hipotezy ARR = 0,25)**
- Klinicznie istotne pogorszenie wyniku HAI: **OR = 0,155 (p = 0,0228)**
- Klinicznie istotne pogorszenie wyniku EDSS: **OR = 0,332 (p = 0,0588)**
- Zamiana od wartości wyjściowej wyniku wskaźnika EQ-5D (index): 0,005 (0,1522) vs -0,043 (0,2115)
- Zamiana od wartości wyjściowej wyniku skali VAS kwestionariusza EQ-5D: 2,60 (14,10) vs 0,60 (16,40)
- W doniesieniu konferencyjnym *Pittock 2025*, prezentującym końcowe wyniki fazy LTE badania podano, że w trakcie okresu obserwacji o medianie 170,3 tygodni (ekspozycja 189,7 pacjento-lat) nie odnotowano w dalszym ciągu żadnego zdarzenia potwierdzonego rzutu choroby: względne zmniejszenie ryzyka rzutu choroby względem grupy placebo wynosiło 98,9% (95% CI: 91,8%; 100%), p < 0,0001.

Analiza bezpieczeństwa: liczba zdarzeń, pacjenci ze zdarzeniem (%)

Zdarzenia obserwowane w okresie leczenia ogółem (TEAEs)

- Jakiegokolwiek TEAEs: 328; 53 (91,4%)
- TEAEs uznane za związane z leczeniem w ocenie badaczy: 38; 26 (44,8%)
- Ciężkie (serious) TEAEs: 8; 8 (13,8%)
- Ciężkie (serious) TEAEs uznane za związane z leczeniem: 3; 3 (5,2%)

CHAMPION-NMOSD (NCT04201262), publikacja *Pittock 2023* oraz doniesienia konferencyjne *Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024* oraz *Pittock 2025*)

- Ciężkie (serious) zakażenia meningokokowe: 2; 2 (3,4%)
- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia: 3; 1 (1,7%)
- Zgony: 0; 0 (0,0%)

TEAEs w podziale na stopień nasilenia

- O poważnym nasileniu (*severe*): 13; 9 (15,5%)
- O umiarkowanym nasileniu (*moderate*): 71; 29 (50,0%)
- O łagodnym nasileniu (*mild*): 244; 48 (82,8%)

Poszczególne TEAEs raportowane u >10% pacjentów

- COVID-19: 14; 14 (24,1%)
- Ból głowy: 24; 14 (24,1%)
- Ból pleców: 8; 7 (12,1%)
- Bóle stawów: 6; 6 (10,3%)
- Zakażenia dróg moczowych: 7; 6 (10,3%)

Ciężkie (*serious*) TEAEs uznane za związane z leczeniem

- Zapalenie płuc: 1; 1 (1,7%)
- Sepsa wywołana meningokokami: 1; 1 (1,7%)
- Meningokokowe zapalenie mózgu (ang. *meningococcal encephalitis*): 1; 1 (1,7%)

W ramach doniesienia konferencyjnego *Pittock 2025* raportowano końcowe wyniki długookresowej obserwacji prowadzonej w ramach badania (faza LTE). Ogółem, ekspozycja na leczenie w przypadku tej analizy wyniosła 189,7 pacjento-lat. Większość pacjentów doświadczyła zdarzeń niepożądanych jedynie o nasileniu 1 stopnia (86,2% pacjentów) i ogólnie zdarzenia te uznawano za niezwiązane z rawulizumabem (94,8%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału w badaniu odnotowano u 1 pacjenta. W fazie podstawowej badania obserwowano dwa przypadki zakażeń meningokokowych, jednak w fazie LTE nie zaobserwowano żadnego takiego zdarzenia. W trakcie fazy LTE odnotowano 1 przypadek zgonu (z przyczyn sercowo-naczyniowych), który został uznany za niezwiązany z rawulizumabem.

Uwagi

- Badanie w istocie było jednoramienną próbą kliniczną, w ramach której wykonano porównanie z zewnętrzną (z badania *PREVENT*) grupą kontrolną; niemniej jednak, badanie zostało zaprojektowane dla takiego porównania i starano się utrzymać jak najbardziej zgodną populację z populacją badania *PREVENT*, z którego pochodziła grupa kontrolna (badanie RCT porównujące podobny lek, ekulizumab, z placebo)
- Z uwagi na brak zdarzeń rzutu choroby w ramieniu rawulizumabu, w obliczeniach HR autorzy posłużyli się korektą statystyczną (tzw. korekta Firth'a), aby móc wyznaczyć wartość HR – raportowane wyniki oraz przedziały ufności dla analizy czasu do rzutu choroby, gdy w ramieniu rawulizumabu nie obserwowano zdarzeń, pochodzą właśnie z takiej analizy. Przedstawiane przedziały ufności dla takich wyników nie pozwalają na odtworzenie błędu standardowego dla estymowanego efektu

15.9.2 Badanie Sato 2025

Tabela 51. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Sato 2025*.

Sato 2025 (doniesienie konferencyjne i plakat <i>Sato 2025</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne jednoramienne przeprowadzone w warunkach rzeczywistych		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	7/9 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5.-; 6. +; 7. +; 8.-; 9. +]	Klasyfikacja AOTMiT	IVA

Ultomiris
(rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Sato 2025 (doniesienie konferencyjne i plakat Sato 2025)

Liczba ośrodków	5 ośrodków w Japonii	Sponsor	Alexion Pharmaceuticals, Inc.
Okres obserwacji	12 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Skriningowi poddano 30 pacjentów z NMOSD AQP4-Ab+ leczonych satralizumabem przez co najmniej 3 miesiące, następnie spośród nich oceniano 11, którzy spełniali pozostałe warunki, m. in. wykazali suboptymalną odpowiedź na satralizumab i nastąpiła u nich zmiana terapii na rawulizumab		
Analiza statystyczna	Nie podano szczegółów, opisowo scharakteryzowano populację i punkty końcowe.		

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Brak nawrotów choroby przez 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia

Drugorzędowe punkty końcowe:**Punkty końcowe**

- Zmniejszenie dawki doustnych sterydów
- Nowe zmiany w MRI kręgosłupa i głowy, stopień zaniku mózgu (atrofii)
- Zmiana w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowych
- Zmiany w PRO w stosunku do wartości wyjściowych: Ból (BPI), zmęczenie (FACIT), jakość życia (EQ-5D-5L)
- Zmiany w biomarkerach krwi (NFL, GFAP, podgrupy komórek B/T, białka dopełniacza)

Interwencja i komparatory

Pacjenci zmienili leczenie na rawulizumab w ciągu 3 miesięcy od ostatniej dawki satralizumabu. Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie leki immunosupresyjne (IS) przy średniej dawce PSL wynoszącej 7,2 mg/dobę. W dostępnych materiałach nie przedstawiono informacji o dawkowaniu rawulizumabu w trakcie badania, ani informacji o dawkowaniu satralizumabu przed zmianą terapii.

Populacja**Kryteria włączenia**

- Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat w momencie uzyskania zgody
- Pacjenci z rozpoznaniem NMOSD z przeciwciałami AQP4-Ab+
- Pacjenci leczeni satralizumabem przez co najmniej 3 miesiące, którzy chcą zmienić leczenie na rawulizumab w oparciu o opinię lekarzy i pacjentów, że poprawa kliniczna po satralizumabie jest nieoptymalna
- Pacjenci z obrazami MRI głowy i kręgosłupa wykonanymi w ciągu ostatniego roku i leczeni satralizumabem
- Pacjenci, którzy mogą samodzielnie wypełnić kwestionariusz jakości życia (jeśli pacjent ma upośledzenie wzroku lub utracił sprawność ręki dominującej, dopuszczalne jest pisanie przez kogoś innego)
- Pacjenci w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia satralizumabem
- Pacjenci, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

- Pacjenci leczeni satralizumabem przez < 3 miesiące
- Pacjenci wcześniej leczeni ekulizumabem lub rawulizumabem, którzy przerwali leczenie z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności
- Pacjenci obecnie cierpiący na zakażenie meningokokowe
- Pacjenci uczestniczący w innym badaniu klinicznym z interwencją
- Pacjenci będący w ciąży lub planujący ciążę w trakcie badania, lub karmiący piersią
- Pacjenci z przeciwwskazaniami do MRI
- Zgodnie z innymi kryteriami, pacjenci uznani przez badacza za nieodpowiednich do udziału w badaniu

Charakterystyka włączonej populacji

Wszyscy pacjenci w momencie włączenia otrzymywali jednocześnie leki immunosupresyjne (IS), natomiast średni czas trwania terapii satralizumabem wynosił 32,2 miesiąca (zakres: 10–49). Średni roczny wskaźnik rzutów (ARR) wynosił 0,72 (zakres: 0 do

Ultomiris (rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Sato 2025 (doniesienie konferencyjne i plakat Sato 2025)

1,5) podczas terapii satralizumabem; a średni wynik EDSS w momencie rozpoczęcia podawania rawulizumabu wynosił 4,05 (zakres: 2 do 7). Ogółem, powody zmiany terapii (satralizumabem na rawulizumab) były następujące:

- Rzut choroby (n=4)
- Działania niepożądane sterydów (n=3)
- Postępujące objawy neurologiczne (n=2)
- Częste infekcje dróg moczowych (n=1)
- Wytworzenie przeciwciał neutralizujących satralizumab (n=1)

Numer pacjenta	Wiek	Płeć	Wiek na początku choroby	Rodzaj ataku na początku choroby	WSAT	CLSTR	LRSAT	ARR-SAT	LRRPZ	EDDS PRTR	LIND	PZT
1	55	K	36	Zapalenie rdzenia kręgowego (Th3-9)	52	39	2	0,6	0	5,5	PSL: 8 mg	Postępująca atakcja tułowa, pogorszenie funkcji poznawczych i ból
2	59	K	39	Zapalenie rdzenia kręgowego	57	27	1	0,4	1	7	PSL: 12 mg, TAC: 1 mg	Zmniejszenie dawki PSL (ciężkie odleżyny stóp)
3	78	K	67	Zapalenie rdzenia kręgowego (Th1-4)	75	49	3	0,9	0	7	PSL: 5 mg	Częste zakażenia dróg moczowych, ból
4	50	K	43	Obustronne zapalenie nerwu wzrokowego	49	10	1	1,2	1	5,5	PSL: 7 mg	Postępujące pogorszenie pola widzenia
5	55	K	21	Zapalenie rdzenia kręgowego (Th4-6)	52	27	0	0,0	0	4	PSL: 9 mg, AZA: 75 mg, MTX: 6 mg/tydz.	Zmniejszenie dawki PSL (cułkrzyca niekontrolowana)
6	48	K	24	Zapalenie rdzenia kręgowego (Th10-11)	45	40	2	0,6	0	2	PSL: 3 mg, TAC: 2 mg	Nasilenie nietrzymania moczu, ból
7	51	K	46	Zapalenie rdzenia kręgowego	47	40	5	1,5	0	2	PSL: 10 mg, TAC: 2 mg	Nawrót, zmniejszenie dawki PSL

**Ultomiris
(rawulizumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Sato 2025 (doniesienie konferencyjne i plakat Sato 2025)

8	55	K	31	Zapalenie nerwu wzrokowego + Zapalenie rdzenia kręgowego	52	30	3	1,2	1	3,5	PSL: 2,5 mg	Nawrót
9	51	K	42	Zapalenie nerwu wzrokowego lewego	47	42	1	0,3	0	2	PSL: 5 mg	Niekontrolowane mioklonie, atopowe zapalenie skóry
10	63	K	54	Zapalenie rdzenia kręgowego (Th4-8)	60	41	4	1,2	1	3	PSL: 10 mg	Nawrót (zapalenie rdzenia kręgowego) z bólem
11	57	M	41	Zapalenie rdzenia kręgowego	53	42	0	0,0	0	3	cyklosporyna: 150 mg, bucillamina: 200 mg	Reakcja na wlew satralizumabu (ból nóg)

- WSAT- wiek w czasie rozpoczęcia leczenia SAT
- CLSTR – czas trwania terapii SAT (mies.)
- LRSAT – liczba rzutów na SAT
- ARRSAT – ARR (roczna częstość rzutów na SAT)
- LRRPZ – liczba rzutów w ciągu roku przed zmianą terapii
- EDSS PRTR – EDSS przy rozpoczęciu terapii RAW
- LIND- leki immunosupresyjne (na dobę)
- PZT – powód zmiany terapii

Wyniki

Analiza skuteczności

Numer pacjenta	Liczba nawrotów	Nowe zmiany w obrazie MRI mózgu i rdzenia kręgowego (po 6 i 12 miesiącach)	Kluczowe obserwacje kliniczne	Leki immunosupresyjne przed badaniem	Leki immunosupresyjne po 12 miesiącach
1	0	-	Zmniejszenie bólu (BPI-I: 7,3 → 5.4)	PSL: 8 mg	PSL: 6 mg
2	0	-	Poprawa owrzodzenia stopy	PSL: 12 mg, TAC: 1 mg	PSL: 9 mg

Ultomiris
(rawulizumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania

Sato 2025 (doniesienie konferencyjne i plakat Sato 2025)

3	0	-	Poprawa jakości życia (EQ-5D: 50% → 60%)	PSL: 5 mg	PSL: 2,5 mg
4	0	-	Poprawa pola widzenia	PSL: 7 mg	PSL: 1,5mg
5	0	-	Cukrzyca kontrolowana	PSL: 9 mg, AZA: 75 mg, MTX: 6 mg/tydz.	PSL: 4,5mg, AZA: 50 mg
6	1	- (przy nawrocie)	Nawrót po 1 miesiącu, wznowienie leczenia satralizumabem, nawrót ponownie rozpoczęty, przeciwciała anty-CD19	PSL: 3 mg, TAC: 2 mg	PSL: 4 mg, TAC: 2 mg
7	0	-	Stabilny przebieg	PSL: 10 mg, TAC: 2 mg	PSL: 6 mg
8	0	1	Poprawa ostrości wzroku (0,5 → 1,0)	PSL: 2,5 mg	PSL: 1,5 mg
9	0	-	Poprawa jakości życia (EQ-5D: 55% → 75%)	PSL: 5 mg	PSL: 2,5 mg
10	0	-	Poprawa ostrości wzroku	PSL: 10 mg	PSL: 6 mg
11	0	-	Zmniejszenie bólu (BPI-1: 9,4 → 7)	cyklosporyna: 150 mg, bucillamina: 200 mg	cyklosporyna: 50 mg, bucillamina: 200 mg

Bezpieczeństwo

Numer pacjenta	Zdarzenie	Ciężkie (tak/nie)
1	Zmęczenie, zakażenia dróg moczowych	Nie
2	Zakażenia dróg moczowych, gorączka (3 razy)	Nie
3	Zakażenie COVID-19, podejrzwane zakażenie	Nie
4	Przeziębienie	Nie

Sato 2025 (doniesienie konferencyjne i plakat Sato 2025)

5	Przeziębienie	Nie
6	Poważny ból głowy, owrzodzenie jamy ustnej (oba związane z wlewem),	Nie
7	Ból prawego barku, zakażenie norowirusowe	Nie
8	Opryszczka sromu, opryszczka warg, zakażenie COVID-19, nadciśnienie tętnicze (związane z wlewem)	Nie
9	Opryszczka warg, zapalenie oskrzeli	Nie
10	Zapalenie oskrzeli	Nie
11	Zapalenie ucha zewnętrznego	Nie

Nie zaobserwowano zakażeń meningokokami

Uwagi

- Nie podano szczegółów interwencji, analizy statystycznej ani nie oszacowano wstępnie wielkości próby badawczej

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań pierwotnych, opis badań wtórnych, opis porównania pośredniego, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	20
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	21
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	25
Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego prezentującego samodzielną metaanalizę sieciową z uwzględnieniem rawulizumabu.....	27
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>CHAMPION-NMOSD</i>	31
Tabela 8. Przepływ pacjentów w ramach badania <i>CHAMPION-NMOSD</i>	34
Tabela 9. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>CHAMPION-NMOSD</i>	35
Tabela 10. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>CHAMPION-NMOSD</i>	36
Tabela 11. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>CHAMPION-NMOSD</i>	40
Tabela 12. Charakterystyka populacji pod względem wcześniejszego oraz dodatkowego, stosowanego jednocześnie z interwencją ocenianą leczenia immunosupresyjnego w badaniu <i>CHAMPION-NMOSD</i>	41
Tabela 13. Analiza czasu do potwierdzonego rzutu choroby, badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i> , publikacja <i>Pittock 2023</i> oraz doniesienie <i>Pittock 2022</i>	43
Tabela 14. Roczna częstość rzutów choroby (ARR), badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i>	45
Tabela 15. Ocena ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia sprawności chodu, badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i>	46
Tabela 16. Ocena średniej zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali HAI, badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i>	47
Tabela 17. Ocena ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia oceny niepełnosprawności wg skali EDSS, badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i>	48
Tabela 18. Ocena średniej zmiany od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza EQ-5D, badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i>	49
Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa w grupie rawulizumabu, badanie <i>CHAMPION-NMOSD</i>	50
Tabela 20. Charakterystyka metodyki badania <i>Sato 2025</i>	52
Tabela 21. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przyjęte w badaniu <i>Sato 2025</i>	54
Tabela 22. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów ocenianych w badaniu <i>Sato 2025</i>	55
Tabela 23. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia rzutu choroby w badaniu <i>Sato 2025</i>	57
Tabela 24. Wyniki oceny zmiany w dawkowaniu leczenia immunosupresyjnego w badaniu <i>Sato 2025</i>	59
Tabela 25. Kluczowe obserwacje kliniczne dla pacjentów biorących udział w badaniu <i>Sato 2025</i>	59
Tabela 26. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>Sato 2025</i>	61

Tabela 27. Podsumowanie profilu pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab opisanych w badaniu <i>Amano 2025</i> .	63
Tabela 28. Podsumowanie profilu pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab opisanych w badaniu <i>Jacob 2025</i> .	65
Tabela 29. Podsumowanie częstości zdarzeń zakażeń układu moczowego oraz wybranych parametrów laboratoryjnych podczas terapii satralizumabem oraz rawulizumabem pacjentki opisanej w publikacji <i>Takahashi 2025</i> .	67
Tabela 30. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Ultomiris (<i>ChPL Ultomiris 2025</i>).	69
Tabela 31. Podsumowanie informacji z posiedzeń komisji PRAC dotyczących bezpieczeństwa leku Ultomiris.	72
Tabela 32. Badania w toku oceniające rawulizumab w populacji chorych z NMOSD.	75
Tabela 33. [REDACTED]	91
Tabela 34. [REDACTED]	94
Tabela 35. [REDACTED]	95
Tabela 36. [REDACTED]	96
Tabela 37. [REDACTED]	97
Tabela 38. [REDACTED]	99
Tabela 39. [REDACTED]	100
Tabela 40. [REDACTED]	101
Tabela 41. [REDACTED]	102
Tabela 42. [REDACTED]	102
Tabela 43. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	104
Tabela 44. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	106
Tabela 45. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (<i>Członkowska 2017</i>).	112
Tabela 46. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	114

Tabela 47. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	118
Tabela 48. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	118
Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	118
Tabela 50. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania CHAMPION-NMOSD.	119
Tabela 51. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Sato 2025.	122

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	30
Wykres 2. Prawdopodobieństwo pozostania bez rzutu choroby (estymacja Kaplan-Meiera).....	58

Piśmiennictwo

- ALEXION 2023** Network meta-analysis of ravulizumab, eculizumab, satralizumab and inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Technical report, 30 June 2023. Data on file
- Amano 2025** Amano R. Ravulizumab is Effective and Safe for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients in Various Clinical Settings: A Single-Center Case Series with Concomitant Use of Rituximab. *Cureus* 2025; 17(5):e84703. DOI:10.7759/cureus.84703
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD ULTOMIRIS 2026** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: ULTOMIRIS (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia terapii satralizumabem lub braku możliwości jej zastosowania. Kraków 2026
- Berthele 2024** Berthele A, Barnett M, Parks B, Kielhorn A, Allen K, Fam S, Kim H. Ravulizumab Treatment in Adults with Anti-Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Hospitalization Outcomes from the Phase 3 CHAMPION-NMOSD Trial. *Mult Scler J* 2024; 30:53. DOI:10.1177/13524585241248739
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- ChPL Ultomiris 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris z dnia 22 października 2025 roku. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris#product-info>
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- Clardy 2024** Clardy SL, Pittcock SJ, Aktas O, Nakahara J, Isobe N, Centonze D, Fam S, Kielhorn A, Yu JC, Jansen J, Zhang I. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther* 2024; 13(3):535-549. DOI:10.1007/s40120-024-00597-7
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cree 2019** Cree BAC, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial. Lancet.* 10 12 2019;394(10206):1352-1363. doi:[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3)
- Członkowska 2017** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- EMA 2026** European Medicines Agency. Ultomiris (ravulizumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- EudraVigilance 2026** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.

- FAERS 2026** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- FDA 2026** Highlights of prescribing information Ultomiris (ravulizumab).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761108s041lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- Hauser 1983** Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med.* 1983 Jan 27;308(4):173-80.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jacob 2025** Jacob A, Mahmoud A, Saab RR, Deif AA, Lee G, Elhabet S, Eldweik L, Mifsud V, Benedetti B, Shatila A. Post marketing real-world experience of ravulizumab in NMOSD. *Mult Scler Relat Disord* 2025; 104:106747. DOI:10.1016/j.msard.2025.106747
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- John 2025** John N, Lim A, Sunthar SR, Zhang L, Cheng J, Boktor J, Chong V, Ma H, Phan TG. Immunotherapies in neuromyelitis optica: Bayesian network meta-analysis. *J Neurol* 2025; 272(9):563. DOI:10.1007/s00415-025-13279-7
- Kurtzke 1983** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-1444. doi:10.1212/WNL.33.11.1444.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Makkawi 2024** Makkawi S, Salamatullah HK, Alkhiri A, Faidah DE, Afif LM, Bukhari JI, Abulaban A, Al Malik Y, Levy M. Role of C5 inhibitors in neuromyelitis optica spectrum disorders with seropositive anti-aquaporin-4 antibody: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 85:105524. DOI:10.1016/j.msard.2024.105524
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Pittock 2019** Pittock SJ, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* Aug 15 2019;381(7):614-625. doi:10.1056/NEJMoa1900866

- Pittock 2022** Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, De Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Allen K, Mashhoon Y, Yountz M, Kim HJ. Efficacy subgroup analyses from the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler J* 2022; 28(3):136-137. DOI:10.1177/13524585221123687
- Pittock 2023** 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; 93(6):1053-1068. DOI:10.1002/ana.26626
- Pittock 2024** Pittock S, Barnett M, Bennett J, Berthele A, De Seze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Mashhoon Y, Allen K. Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With AntiAquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (AQP4+ NMOSD): Interim Analysis From the Ongoing Phase 3 CHAMPION-NMOSD Trial. *Neurology* 2024; 102(17). DOI:10.1212/WNL.0000000000204564
- Pittock 2025** Pittock S, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Seze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Allen K, Parks B, Kim HJ. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: final analysis of the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial. *Mult Scler J*. 2025;31(3_suppl). doi: 10.1177/13524585251358339.
- PRAC 2021** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- PRAC 2021a** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27-30 September 2021. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-september-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- PRAC 2022** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 January 2022. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- PRAC 2025** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 September – 2 October 2025. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-september-2-october-2025_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- Sato 2025** Sato W, Amano E, Okamoto T, Lin Y, Katsumoto A, Saika R, Takahashi Y, Oi H, Inoue N, Fam S, Yamamura T. A real-world study of the effectiveness and safety of ravulizumab in AQP4+ NMOSD patients with suboptimal response to satralizumab in Japan - interim analysis. Abstract nr 519/Poster: P867. *ECTRIMS 2025, Mult Scler J* 2025; 31:3_suppl
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

- Takahashi 2025** Takahashi S, Yasumoto T, Futamura A, Kinno R. Decrease in Urinary Tract Infections Following Switch From Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody to Ravulizumab in a Patient With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): A Case Report. *Cureus* 2025; 17(9):e92891. DOI:10.7759/cureus.92891
- Traboulsee 2020** 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; 19(5):402-412. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30078-8
- URPL 2026** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl>
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- VigiAccess 2026** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wingerchuk 2015** Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–189.
- Yamamura 2019** Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuro-myelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381(22):2114-2124. DOI:10.1056/NEJMoa1901747