

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 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]

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – 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 terapii satralizumabem lub braku możliwości jej zastosowania

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ICD-10: G36.0) ..	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Obraz kliniczny.....	18
2.4 Rozpoznanie	19
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	27
2.6 Epidemiologia	28
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	31
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	35
2.9 Leczenie NMOSD	36
2.9.1 Wytyczne kliniczne	37
2.9.2 Finansowanie leczenia.....	39
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	40
3 Opis ocenianej interwencji – Ultomiris (rawulizumab).....	43
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego	44
3.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	54
4 Wybór populacji docelowej.....	55
5 Liczebność populacji docelowej	56
6 Rekomendacji agencji HTA	60
6.1 Rekomendacje AOTMiT	60
6.2 Rekomendacje zagraniczne	60
7 Dobór komparatorów.....	65
8 Dobór punktów końcowych	68
9 Zakres analiz.....	71
9.1 Analiza kliniczna.....	71
9.2 Analiza ekonomiczna	73
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	74

10	Załączniki.....	76
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	76
10.2	Opis komparatora – IST	77
10.2.1	azatiopryna	77
10.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	83
10.2.2	mykofenolan mofetylu	85
10.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	90
10.2.3	metyloprednizolon.....	94
10.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	102
10.2.4	rytuksymab	103
10.2.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora	107
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu NMOSD.....	108
10.4	Aktualnie obowiązujące programy lekowe.....	112
10.4.1	„Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM)	112
10.4.2	„Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67.)	116
10.5	Wnioskowany program lekowy	120
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	126
	Spis Tabel.....	127
	Spis Wykresów	129
	Piśmiennictwo	130

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQP4-IgG	Przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (z ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimensions</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITS	Leki immunosupresyjne (z ang. <i>Immunosuppressants</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LETM	Podłużnie rozległe zapalenie rdzenia (z ang. <i>Longitudinally Extensive Transverse Myelitis</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NEMOS	<i>The Neuromyelitis Optica Study Group</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMO	Zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (z ang. <i>Neuromyelitis Optica</i>)
NMODS	Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (z ang. <i>Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders</i>)

OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTN	<i>Polskie Towarzystwo Neurologiczne</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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.

Problem zdrowotny

Choroby z grupy spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (z ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) są rzadkimi, poważnymi schorzeniami autoimmunologicznymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującymi się procesami zapalno-demielinizacyjnymi. Zostały one wydzielone jako odrębna jednostka kliniczna po odkryciu przeciwciał immunoglobuliny G skierowanych przeciw akwaporynie-4 (AQP4-IgG). NMOSD stanowi rozszerzony wariant zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (z ang. *neuromyelitis optica*, NMO), znany wcześniej w literaturze jako choroba Devica.

NMOSD charakteryzują się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocypatią, których wynikiem jest powstawanie patologicznych

ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego. Surowica pacjentów z NMOSD zawiera przeciwciała klasy IgG1 skierowane przeciwko akwaporynie-4 (AQP4 Ab), głównemu kanałowi wodnemu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zlokalizowanemu na zakończeniach astrocytów w barierze krew-mózg (z ang. *blood-brain-barrier*, BBB). Przeciwciała te można wykryć u ponad 80% pacjentów z NMOSD i jak się ocenia odgrywają one patogenną rolę w mechanizmie NMOSD. Ich odkrycie znacząco wpłynęło na zrozumienie patologii tej choroby, umożliwiając jednocześnie precyzyjniejszą diagnostykę.

Spektrum kliniczne NMOSD, zwłaszcza po odkryciu przeciwciał AQP4-IgG, okazało się szersze niż wcześniej sądzono. Główną cechą NMOSD są ciężkie rzuty zapalenia nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego, dwóch głównych objawów tej choroby, które prowadzą do nieuchronnego postępu trwałej i nieodwracalnej niepełnosprawności. Charakterystyczne dla NMOSD zapalenie nerwu wzrokowego zazwyczaj powoduje niewyraźne widzenie, obniżenie ostrości wzroku, ból głowy, ból za gałką oczną, fotspsje, defekt względnego odruchu źrenic na światło (objaw Marcus-Gunna), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ubytki pola widzenia oraz zaburzenia widzenia barwnego. Objawom tym często towarzyszą ciężkie zaburzenia ruchowe, w tym utrata czucia, zaburzenia czucia, porażenie mięśni, zaburzenia czynności jelit/pęcherza, uszkodzenia pnia mózgu, zespół uszkodzenia pola najdalszego z występowaniem charakterystycznych, trudnych do uniknięcia nudności, wymiotów i czkawek. U pacjentów ze spektrum NMO często obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych. Często chorobie towarzyszy ból, szczególnie w tułowiu i dolnych częściach kończyn, który jest objawem niezależnym od czasu trwania choroby i liczby rzutów. Ponadto, bolesne skurcze toniczne pojawiają się u około 80%

pacjentów po pierwszym epizodzie zapalenia rdzenia.

Obecnie do diagnozowania NMOSD stosowane są międzynarodowe kryteria diagnostyczne oparte na konsensusie z 2015 r. W celu rozpoznania seropozytywnego NMOSD wymagane jest stwierdzenie co najmniej dwóch z podstawowych objawów choroby (które obligatoryjnie muszą obejmować ostre zapalenie nerwu wzrokowego, ostre zapalenie rdzenia kręgowego z LETM lub zespół uszkodzenia pola najdalejszego, a dodatkowo przynajmniej jedno z wymienionych: objawy świadczące o zapaleniu pnia mózgu inne niż zespół uszkodzenia pola najdalejszego, objawową narkolepsję lub ostry zespół uszkodzenia międzymózgowia wraz z uszkodzeniem wzgórza lub podwzgórza, objawowy zespół półkulowy z typowymi dla NMOSD zmianami w MRI mózgowia) oraz dodatni wynik testu na obecność AQP4-IgG przy zastosowaniu najlepszej dostępnej metody ich wykrywania, jak również wykluczenie innego rozpoznania (np. stwardnienia rozsianego).

Większość badań wskazuje na szczyt zachorowań wśród dorosłych w średnim wieku (średnio 40 lat). Choć NMOSD występuje u obu płci, charakteryzuje się znaczną przewagą kobiet, niezależnie od pochodzenia etnicznego, ze stosunkiem kobiet do mężczyzn 10:1. Zachorowalność na NMOSD wśród osób rasy białej/kaukaskiej wynosi około 1/100 000 osób, z roczną zapadalnością 0,5-0,8/1 000 000 osób. Według informacji przekazanych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, na podstawie szacunków lekarzy, liczebność chorych na NMOSD w Polsce szacowana jest na około 400 osób.

Charakterystyczna dla NMOSD jest wysoka śmiertelność, która w okresie przed poprawą diagnostyki i powszechnym stosowaniem terapii immunosupresyjnych wynosiła 15-32%, a obecnie od około 2-10% rocznie.

W prawie wszystkich przypadkach NMOSD z obecnością AQP4-IgG przebiega w formie nawrotowej (u 80-90% chorych), a występujące w przebiegu choroby objawy prowadzą do nieuchronnego postępu trwałej i nieodwracalnej niepełnosprawności i znacznego upośledzenia jakości życia chorych. Przykładowo, około 60% pacjentów z nawracającą chorobą jest niewidomych – po 5 latach zdolność widzenia na co najmniej jedno z oczu jest ograniczona u 60-70% chorych.

Podstawowym celem leczenia NMOSD jest zmniejszenie ryzyka nawrotów choroby, które powodują postęp choroby prowadzący do ślepoty, paraliżu oraz obniżenia jakości życia pacjentów. Mimo że polscy pacjenci mają obecnie dostęp do klasycznych terapii immunosupresyjnych (IST) oraz refundowanego leczenia biologicznego satralizumabem (a w określonych przypadkach również immunoglobulinami), obecny standard opieki nie gwarantuje pełnej kontroli choroby u wszystkich chorych.

Analiza danych klinicznych dla satralizumabu wskazuje, że pomimo stosowania leku, u części chorych obserwowano utrzymującą się aktywność choroby. Wśród chorych na NMOSD z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 stosujących satralizumab rzut odnotowano u odpowiednio 11% chorych w badaniu *SAkuraSky* (w okresie obserwacji o medianie 107,4 tyg.) i 22% chorych w próbie *SAkura-Star* (w okresie o medianie obserwacji 92,3 tyg.) (*AOTMiT Enspryng 2024a*). Podobnie, w oparciu o dane udostępnione w ramach oceny efektywności terapii satralizumabem prowadzonej w ramach programu lekowego w warunkach polskich, wiadomym jest, że rzut choroby odnotowano u ok. 2% ze wszystkich pacjentów włączonych do programu, którzy przyjęli satralizumab. Należy jednak zauważyć, że obserwacji tej dokonano w bardzo krótkim okresie, którego

mediana wyniosła ok. 29 (zakres: 5-57) tygodni (AOTMiT *Enspryng* 2024), znacznie krótszej niż w przypadku badań rejestracyjnych. Co istotne, łącznie 41% leczonych satralizumabem w badaniu *SAkuraSky* i 31% leczonych w próbie *SAkuraStar* 31% wymagało leczenia z powodu ostrego rzutu choroby (Kleiter 2022). **Dane te jednoznacznie wskazują na istnienie grupy pacjentów, u których terapia satralizumabem nie pozwala na osiągnięcie pełnej remisji, co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.**

Odpowiedzią na tę potrzebę jest rawulizumab – terapia celowana o mechanizmie działania pozwalającym na osiągnięcie niespotykanej dotąd skuteczności. W badaniu rejestracyjnym, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 73,5 tygodnia (ok. 1,5 roku), u żadnego pacjenta leczonego produktem ULTOMIRIS nie odnotowano potwierdzonego rzutu choroby. Dla porównania, w grupie placebo (mediana obserwacji: 36 tygodni) rzut wystąpił u 20 pacjentów (Pittock 2023). Również w długoterminowej fazie przedłużonej badania CHAMPION-NMOSD, w okresie obserwacji o medianie (zakres) 170,3 (11,0-243,0) tygodnia, co odpowiada 189,7 pacjentolat u żadnego pacjenta otrzymującego rawulizumab nie wystąpił potwierdzony rzut, a u większości pacjentów obserwowano stabilizację choroby lub poprawę w zakresie niepełnosprawności (Pittock 2025).

W świetle najnowszych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, rawulizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z AQP4+ NMOSD, u których dotychczasowe leczenie satralizumabem okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do kontynuowania ze względu na suboptymalną odpowiedź kliniczną (Sato 2025). Przesłanki kliniczne, takie jak wystąpienie rzutu mimo leczenia, brak możliwości redukcji dawki kortykosteroidów (<10 mg ekwiwalentu prednizolonu) czy pogorszenie jakości

życia, definiują grupę chorych wymagających zmiany terapii na lek o wyższym potencjale zapobiegania nawrotom.

Oceniana interwencja

U pacjentów z NMOSD aktywacja końcowego układu dopełniacza prowadzi do powstawania kompleksu atakującego błonę (z ang. *membrane attack complex*, MAC) i powstawania stanu zapalnego zależnego od C5a, który skutkuje nekrozą astrocytów i uszkodzeniem otaczających komórek glejowych i neuronów. 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).

Produkt leczniczy został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 2 lipca 2019 r. 5 maja 2023 r. rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych o możliwość stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD.

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw AQP4.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją w ramach programu lekowego są zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego i stanowią jego uszczegółowienie. Kryteria wnioskowanego programu lekowego, które należy spełnić łącznie, obejmują:

1. wiek powyżej 18 roku życia;
2. rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych;
3. potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4;
4. EDSS od 0 do 7 włącznie;
5. wystąpienie rzutu choroby (zgodnie z pkt. 3b Monitorowanie programu) 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 obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego;
lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL;
6. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez

lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

7. brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym;
8. w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji;
9. wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej podkreślają wysoką skuteczność leków biologicznych w porównaniu z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi, co czyni je preferowaną opcją w terapii pierwszej linii u seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+). Wśród nich wymienia się oceniany rawulizumab (*NEMOS 2024*), a także ekulizumab (*NEMOS 2024, PTN 2025, Paul 2023*), inebilizumab (*NEMOS 2024, PTN 2025, Paul 2023*), rytuksymab (*NEMOS 2024, PTN 2025*) i satralizumab (*NEMOS 2024, PTN 2025, Paul 2023*). Jednocześnie wytyczne wskazują, że w przypadku niepowodzenia leczenia należy zaproponować przejście na inne przeciwciało monoklonalne o odmiennym mechanizmie działania (*NEMOS 2024*).

W warunkach polskich finansowane w ramach programu „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM) objęte jest leczenie satralizumabem,

które udostępnia się chorym na NMSOD z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 w wieku powyżej 12 r.ż. z EDSS od 0 do 6,5 włącznie, przy braku wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6 (MZ 18/12/2025).

Wnioskowane warunki refundacji zakładają objęcie finansowaniem produktu leczniczego Ultomiris w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw AQP4, u których wystąpił rzut choroby po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub obraz radiologiczny wskazujący na aktywność choroby (nowe ogniska, aktywności w miejscu starych ognisk lub zanik rdzenia) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL lub obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Tym samym dla wnioskowanej populacji docelowej zakłada się, że terapia rawulizumabem będzie prowadzona wyłącznie w przypadku niepowodzenia terapii satralizumabem lub braku możliwości jej zastosowania. W związku z tym satralizumab nie będzie stanowił komparatora dla wnioskowanej populacji docelowej.

Należy podkreślić, że w obecnym stanie refundacyjnym w Polsce, pacjenci doświadczający niepowodzenia leczenia biologicznego prowadzonego z zastosowaniem satralizumabu lub niekwalifikujący się do jego zastosowania nie mają dostępu do terapii celowanych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (NEMOS 2024, PTN 2025), w takiej sytuacji standardem postępowania ("istniejącą praktyką") staje się powrót do lub kontynuacja najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, z ang. *Best Supportive Care*), gdyż zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej klasyczne terapie

immunosupresyjne, takie jak azatiopryna (NEMOS 2024, PTN 2025), mykofenolan mofetylu (NEMOS 2024, PTN 2025) czy doustne glikokortykosteroidy (NEMOS 2024, PTN 2025) są wskazywane jako leczenie drugiego wyboru ze względu na ich niższą skuteczność w porównaniu do leków biologicznych (NEMOS 2024). Terapie te, choć charakteryzują się niższą skutecznością w porównaniu do leków biologicznych, stanowią jedyną dostępną opcję systemową dla pacjentów po wyczerpaniu możliwości leczenia w ramach istniejącego programu lekowego lub w przypadku niemożności zastosowania satralizumabu z uwagi na przeciwwskazania do tej terapii. Tym samym, to właśnie klasyczne leki immunosupresyjne stanowią właściwy komparator dla ocenianej populacji.

W terapii polskich chorych na NMOSD finansowane są również immunoglobuliny. W ramach programu „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67.) leczeniem objęci mogą być chorzy na chorobę Devica (wg kryteriów kwalifikacji do postawienia rozpoznania m.in. wymagane są badania obrazowe i badanie przeciwciał anti-AQP4), w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. Również najnowsze wytyczne NEMOS wskazują, że immunoglobuliny to inna zalecana opcja korzystna szczególnie u dzieci i pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia lub jako terapia uzupełniająca. Zgodnie z kryteriami włączenia oraz wytycznymi klinicznymi (NEMOS) terapia ta stanowi więc przede wszystkim alternatywę dla klasycznego BSC w wąskich grupach pacjentów (np. dzieci, pacjenci z istotnymi przeciwwskazaniami do immunosupresji), u których standardowe postępowanie nie może być wdrożone. Natomiast aktualne polskie

wytyczne PTN 2025 wskazują na zastosowanie dożylnych immunoglobulin jedynie jako składowych leczenia rzutów choroby, a nie długookresowego leczenia podtrzymującego (gdzie wymieniono glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, azatioprynę i rytuksymab, a wśród pacjentów z dodatkowymi przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4 – leczenie celowane). Podobnie ankietowani eksperci nie wskazywali immunoglobulin wśród technologii opcjonalnych w docelowej dla leczenia celowanego populacji chorych (AOTMiT Uplizna 2025). Z uwagi na powyższe przyjęto, że immunoglobuliny nie stanowią właściwego komparatora dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji.

Wśród opcjonalnych terapii można wskazać także rytuksymab, niemniej jak zaznaczono w AWA dla leku Enspryng (AOTMiT Enspryng 2024a) rytuksymab jest refundowany w innych niż oceniane wskazaniach. Niemniej Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniował zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podsumowując, w docelowej populacji jako komparatory należy wskazać standardowe leczenie immunosupresyjne (IST) zalecane polskimi wytycznymi, wskazywane przez ekspertów oraz refundowane w polskich warunkach obejmujące glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, azatioprynę (i potencjalnie rytuksymab refundowany w ramach RDTL) oraz placebo.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat 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

- 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
- brak przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)
- **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), sprawność chodu wg skali HAI, ocena niepełnosprawności pacjenta na podstawie skali EDSS
 - 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 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 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.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Ultomiris w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między

porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Ultomiris w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Ultomiris w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Ultomiris jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Ultomiris w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na NMOSD.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Ultomiris. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia NMOSD. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počąwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ICD-10: G36.0)

Choroby z grupy spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (z ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) są rzadkimi, poważnymi schorzeniami autoimmunologicznymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującymi się procesami zapalno-demielinizacyjnymi. Zostały one wyodrębnione jako odrębna jednostka kliniczna po odkryciu przeciwciał immunoglobuliny G skierowanych przeciw akwaporynie-4 (AQP4-IgG) (NEMOS 2024).

NMOSD stanowi rozszerzony wariant zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (z ang. *neuromyelitis optica*, NMO), znany wcześniej w literaturze jako choroba Devica (Krzyżanowska 2023). W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został opatrzony kodem G36.0 (ICD-10 2019), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 roku jest oznaczony kodem 8E4A.0 (ICD-11 2024).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
G36	Inne rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu
G36.0	Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [zespół Devica]
G36.1	Ostre i podostre krwotoczne zapalenie istoty białej mózgu [Hursta]
G36.8	Inne określone rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu
G36.9	Rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu, nieokreślone

2.2 Etiologia i patofizjologia

NMOSD charakteryzują się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocytopatią, których wynikiem jest powstawanie patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego (PTN 2025).

Surowica pacjentów z NMOSD zawiera przeciwciała klasy IgG1 skierowane przeciwko akwaporynie-4 (AQP4 Ab), głównemu kanałowi wodnemu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zlokalizowanemu na zakończeniach astrocytów w barierze krew-mózg (z ang. *blood-brain-barrier*, BBB). Przeciwciała te można wykryć u ponad 80% pacjentów z NMOSD i jak się ocenia odgrywają one patogenną rolę w mechanizmie NMOSD. Ich odkrycie znacząco wpłynęło na zrozumienie patologii tej choroby, umożliwiając jednocześnie precyzyjniejszą diagnostykę (Selmaj 2019).

Przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 są produkowane przez limfocyty B zależne od limfocytów T-pomocniczych w obwodowym układzie odpornościowym, a następnie przechodzą przez barierę krew-mózg i wiążą się z AQP4 na zakończeniach astrocytów, prowadząc do obrzęku i dysfunkcji astrocytów. W dalszej kolejności proces zapalny obejmuje aktywację układu dopełniacza, zwiększoną przepuszczalność BBB oraz masowy napływ neutrofili i eozynofili (Selmaj 2019).

2.3 Obraz kliniczny

Spektrum kliniczne NMOSD, zwłaszcza po odkryciu przeciwciał AQP4-IgG, okazało się szersze niż wcześniej sądzono (NEMOS 2023). Główną cechą NMOSD są ciężkie rzuty zapalenia nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego, dwóch głównych objawów tej choroby (NEMOS 2023, NEMOS 2024), które prowadzą do nieuchronnego postępu trwałej i nieodwracalnej niepełnosprawności (Krzyżanowska 2023).

Charakterystyczne dla NMOSD zapalenie nerwu wzrokowego zazwyczaj powoduje niewyraźne widzenie, obniżenie ostrości wzroku, ból głowy, ból za gałką oczną, fotopsje, defekt względnego odruchu źrenic na światło (objaw Marcus-Gunna), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ubytki pola widzenia oraz zaburzenia widzenia barwnego (NEMOS 2023). Objawom tym często towarzyszą ciężkie zaburzenia ruchowe, w tym utrata czucia, zaburzenia czucia, porażenie mięśni, zaburzenia czynności jelit/pęcherza, uszkodzenia pnia mózgu (*brainstem attacks*), zespół uszkodzenia pola najdalszego z występowaniem charakterystycznych, trudnych do uniknięcia nudności, wymiotów i czkawek (Selmaj 2019).

U pacjentów ze spektrum NMO często obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych, w tym głównie upośledzenie pamięci długoterminowej, które wynikają z zaniku neuronów w warstwach II, III i IV kory

mózgowej, masywnej aktywacji mikrogleju oraz zmian zapalnych w oponach mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Często chorobie towarzyszy ból, szczególnie w tułowiu i dolnych częściach kończyn, który jest objawem niezależnym od czasu trwania choroby i liczby rzutów. Ponadto, bolesne skurcze toniczne pojawiają się u około 80% pacjentów po pierwszym epizodzie zapalenia rdzenia (*Gospodarczyk-Szot 2016*).

U około 9% pacjentów występują objawy inne niż optyczno-rdzeniowe. Jednocześnie u tych pacjentów choroba zwykle rozpoczyna się w młodszym wieku, występują u nich niższe miana przeciwciał AQP4-IgG, a rokowanie kliniczne jest lepsze (*Siriratnam 2023*). Wśród objawów tej choroby znajdują się również: świąd, zmęczenie, nadmierna senność, depresja i zaburzenia snu. U chorych na NMOSD mogą wystąpić także inne cechy wskazujące na zajęcie OUN, poza nerwem wzrokowym i rdzeniem kręgowym, jak narkolepsja, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, zaburzenia neuroendokrynne i drgawki (zwłaszcza u dzieci) (*Paul 2018*).

2.4 Rozpoznanie

Diagnostyka serologiczna

U pacjentów z objawami sugerującymi NMOSD (tj. zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia lub zespół area postrema, u pacjentów z rozpoznaną chorobą układową [np. toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena]) zaleca się oznaczenie poziomu przeciwciał AQP4-IgG w surowicy. Zalecane metody diagnostyczne to testy oparte na komórkach (z ang. *cell-based assays*, CBA), które charakteryzują się wyższą czułością. Testy immunoenzymatyczne (z ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) są mniej czułe, jednak dodatni wynik testu ELISA nie wymaga potwierdzenia, natomiast w przypadku wyniku ujemnego konieczne jest potwierdzenie go metodą CBA. W przypadku pacjentów, u których z zastosowaniem CBA nie wykryto obecności przeciwciał przeciwko AQP4 zalecane jest oznaczenie miana MOG-Ab metodą CBA (*PTN 2025*).

Diagnostyka obrazowa

Zaleca się, by badanie rezonansu magnetycznego (z ang. *magnetic resonance*, MRI) w diagnostyce NMOSD przeprowadzać zgodnie ze standardowym i powtarzalnym protokołem. W przypadku podejrzenia NMOSD należy wykonać badanie MRI rdzenia kręgowego przed i po podaniu środka kontrastowego, obejmujące przynajmniej dwa odcinki rdzenia (szyjny i piersiowy). W ostrej fazie choroby często obserwuje się zmiany typowe dla NMOSD, takie jak poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (z ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM); obejmujące ≥ 3 segmenty. Również w różnicowaniu NMOSD

i SM zaleca się wykonanie badania MRI mózgu przed i po podaniu środka kontrastowego. Jeśli zmiany są krótkosegmentowe (obejmujące mniej niż 3 segmenty; z ang. *short-segment myelitis*, STM), a obraz MRI mózgu jest prawidłowy lub nie spełnia kryteriów rozpoznania SM, należy przeprowadzić test na obecność przeciwciał AQP4-IgG oraz rozważyć wykonanie kontrolnego badania MRI rdzenia kręgowego (PTN 2025).

U pacjentów z zapaleniem nerwu wzrokowego i podejrzeniem NMOSD należy rozważyć wykonanie badania MRI oczodołów, uwzględniając sekwencje T1 zarówno przed podaniem środka kontrastowego, jak i po jego podaniu. Charakterystycznym obrazem MRI dla NMOSD jest rozległe zajęcie nerwów wzrokowych (> 1/2 ich długości), które może być jedno- lub obustronne, obejmujące część dośrodkową nerwów wzrokowych i/lub skrzyżowanie nerwów wzrokowych (PTN 2025).

Kryteria rozpoznania

Obecnie do diagnozowania NMOSD stosowane są międzynarodowe kryteria diagnostyczne oparte na konsensusie z 2015 r. (NEMOS 2024, PTN 2025, Wingerchuk 2015). Zgodnie z wspomnianą klasyfikacją do chorób wchodzących w skład NMOSD zalicza się:

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

Kryteria rozpoznania NMOSD omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria rozpoznania NMOSD (Wingerchuk 2015, PTN 2025).

Charakterystyka	
Kryteria diagnostyczne dla NMOSD z AQP4-IgG:	1. Co najmniej jedna kluczowa cecha 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 terapii satralizumabem lub braku możliwości jej zastosowania

Charakterystyka	
Kryteria diagnostyczne dla NMOSD bez AQP4-IgG lub z nieznanym statusem AQP4-IgG:	2. Seropozytywność w zakresie AQP4-IgG stwierdzona najlepszą dostępną metodą (rekomendowana metoda komórkowa [z ang. <i>cell-based assay</i> , CBA]) 3. Wykluczenie alternatywnych diagnoz.
	1. Co najmniej dwie kluczowe cechy kliniczne występujące w wyniku jednego lub więcej epizodów (rzutów) oraz są spełnione następujące warunki: - Przynajmniej jedna kluczowa cecha kliniczna musi obejmować zapalenie nerwu wzrokowego, ostre zapalenie rdzenia kręgowego z LETM lub zespół uszkodzenia pola najdalszego (z ang. <i>area postrema syndrome</i>). - Rozsianie w przestrzeni (dotyczące dwóch lub więcej podstawowych cech klinicznych). - Spełnienie dodatkowych wymagań MRI, jeśli dotyczy. 2. Seronegatywność w zakresie AQP4-IgG stwierdzona najlepszą dostępną metodą lub brak możliwości oznaczenia AQP4-IgG. 3. Wykluczenie alternatywnych diagnoz.
Kluczowe cechy kliniczne:	- Ostre zapalenie nerwu wzrokowego - Ostre zapalenie rdzenia kręgowego - Zespół uszkodzenia pola najdalszego: epizod czkawki lub nudności i wymiotów, którego nie można inaczej wyjaśnić - Objawy świadczące o zapaleniu pnia mózgu inne niż zespół uszkodzenia pola najdalszego - Objawowa narkolepsja lub ostry zespół uszkodzenia międzymózgowia wraz z uszkodzeniem wzgórza lub podwzgórza - Objawowy zespół półkulowy z typowymi dla NMOSD zmianami w MRI mózgowia
Dodatkowe wymagania MRI dla NMOSD bez AQP4-IgG i z nieznanym statusem AQP4-IgG:	- Ostre zapalenie nerwu wzrokowego: wymaga MRI mózgu wykazującego (a) prawidłowe wyniki lub tylko niespecyficzne zmiany w istocie białej, LUB (b) MRI nerwu wzrokowego z widoczną zmianą hiperintensywną w T2 lub wzmocnioną gadolinem zmianą w T1, obejmującą >1/2 długości nerwu wzrokowego lub zajmującą skrzyżowanie nerwów wzrokowych - Ostre zapalenie rdzenia kręgowego: wymaga obecności zmiany śródrdzeniowej w MRI obejmującej ≥3 sąsiadujące segmenty (LETM) LUB ≥3 sąsiadujących segmentów ogniskowego zaniku rdzenia u pacjentów z historią zgodną z ostrym zapaleniem rdzenia - zespół uszkodzenia pola najdalszego: wymaga obecności zmian w obszarze grzbietowej części rdzenia przedłużonego/okolicy postremy - Ostry zespół pnia mózgu: wymaga obecności zmian okołokomorowych w obrębie pnia mózgu

AQP4-IgG – przeciwciała immunoglobuliny G skierowane przeciw akwaporynie-4 (z ang. *immunoglobulin G antibodies to aquaporin-4*); **LETM** – poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (z ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*); **NMOSD** – choroby z grupy spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (z ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); **MRI** – rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance*).

Zastosowanie tych kryteriów sprawia, że stosunkowo prosto można zdiagnozować NMOSD z obecnością AQP4-IgG, a jednocześnie możliwe jest również zidentyfikowanie pacjentów z NMOSD bez obecności AQP4-IgG (NEMOS 2024, Wingerchuk 2015).

Przed definitywnym rozpoznaniem NMOSD należy uwzględnić „czerwone flagi” (*red flags*), które są czynnikami sugerującymi większą czujność diagnostyczną. Podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 3. „Czerwone flagi” – objawy/wyniki badań atypowe dla NMOSD (NEMOS 2023, Wingerchuk 2015).

„Czerwone flagi”	
Cechy kliniczne:	• postępujące pogorszenie niezwiązane z rzutami; • nietypowy upływ czasu od zera do napadu (4 tygodnie od początku rzutu);
Cechy laboratoryjne:	• obecność prążków oligoklonalnych (z ang. <i>oligoclonal bands</i>, OCB) w płynie mózgowo-rdzeniowym; • dodatnia reakcja skierowana przeciwko wirusom: odry (M), różyczki (R) i ospy wietrznej i półpaśca (Z) (z ang. <i>measles, rubella and varicella zoster reaction</i>, MRZR); • obecność zarówno AQP4-IgG, jak i MOG-IgG; graniczne lub bardzo niskie miano AQP4-IgG
Choroby współistniejące, które mogą powodować fenotyp NMO	• ustalona lub możliwa sarkoidoza, rak, chłoniak lub paranowotworowe zespoły neurologiczne, kiła, HIV i inne przewlekłe infekcje
Cechy w MR	• mózg: cechy obrazowania sugerujące SM (zmiany o orientacji prostopadłej do bocznej powierzchni komory – palce Dawsona, zmiany przylegające do komory bocznej w dolnym płacie skroniowym, zmiany przy korze mózgowej obejmujące włókna kojarzeniowe); • rdzeń kręgowy: zmiany bardziej sugerujące SM niż NMOSD, takie jak zmiany zlokalizowane głównie w rdzeniu obwodowym na osiowych sekwencjach T2-zależnych; rozproszona, niewyraźna zmiana sygnału w sekwencjach T2-zależnych

AQP4-IgG – przeciwciała immunoglobuliny G skierowane przeciw akwaporynie-4 (z ang. *immunoglobulin G antibodies to aquaporin-4*); **MOG-IgG** – przeciwciała immunoglobuliny G skierowane przeciw (z ang. *immunoglobulin G antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein*); **NMO** – zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (z ang. *neuromyelitis optica*); **NMOSD** – choroby z grupy spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (z ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); **SM** – stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*).

Diagnostyka różnicowa

W ramach diagnostyki różnicowej należy przede wszystkim wykluczyć SM oraz choroby o podobnym obrazie klinicznym np. chorobę z obecnością MOG-Ab (z ang. *MOG-associated disease*, MOGAD) (PTN 2023, PTN 2025), co podsumowują Tabela 4 i Tabela 5.

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa NMOSD (PTN 2023, PTN 2025).

	NMOSD	MOGAD	SM
Chorobowość/mln	12	20	1342
Zapadalność/mln	2	3,4	68
Wiek	Głównie dorośli, średnio początek ok. 40 r.ż.	Często dzieci, młodzi dorośli	Dorośli, średnio początek ok. 30 r.ż.
Płeć (stosunek kobiet do mężczyzn)	9:1	1:1	3:1
Inne choroby autoimmunologiczne	30-50% klinicznie lub serologicznie	Niezbyt często, zapalenie mózgu NMDA+/ /drgawki	Niezbyt często
Pozagałkowe zapalenie nerwu II	Rozległe zmiany, tylna część nerwu II, skrzyżowanie nerwów wzrokowych	Rozległe zmiany, przednia część nerwu II, często obrzęk tarczy nerwu II	Drobne ogniska

	NMOSD	MOGAD	SM
Zapalenie rdzenia kręgowego	85% LETM (szyjny i/lub piersiowy odcinek rdzenia)	Zwykle LETM (szyjny i/lub piersiowy odcinek rdzenia oraz często stożek rdzenia), 40% STM	Zwykle STM
Zapalenie rdzenia — obraz przekroju rdzenia	Środkowa część rdzenia, obwodowo	Środkowa część rdzenia, istota szara	Obwodowo
Objawy mózdkowe	+	++	+++
Area postrema	20%	Rzadko	„Nigdy”
Przebieg	Rzutowy	Jednofazowy, rzutowy	Rzutowy, postępujący
Ciężkość rzutów	++	++	+
Poprawa po rzucie	Brak lub niewielka	Zwykle wyraźna, ale często pozostają zaburzenia funkcji zwieraczy	Zwykle znaczna
Obecne białko oligo-klonalne w CSF	10-20%	10-20%	>90%

CSF — płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. *cerebrospinal fluid*); LETM — poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (z ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*); MOGAD — choroba z obecnością MOG-Ab (z ang. *MOG-associated disease*); NMDA — kwas N-metylo-D-asparaginowy (z ang. *N-methyl-D-aspartic acid*); NMOSD — choroby z grupy spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (z ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); SM — stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*); STM — krótkosegmentowe zapalenie rdzenia kręgowego (z ang. *short-segment myelitis*).

Tabela 5. Choroby imitujące NMOSD (PTN 2025).

Rozpoznanie	Objawy sugerujące rozpoznanie	Badania diagnostyczne
Choroby autoimmunologiczne zapalne		
Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM)	Objawy kliniczne: - gorączka, zespół oponowy, drgawki, zaburzenia świadomości - wiek <18 lat - wywiad infekcyjny poprzedzający chorobę	Brak specyficznych testów różnicujących - zwrócić uwagę na nieprawidłowości w MRI (patrz kolumna obok) - obserwacja kliniczna i radiologiczna w czasie
	Objawy radiologiczne: - jednoczesne wzmacnianie wielu zmian w MRI po podaniu kontrastu - zmiany w obrębie jąder podstawy	
Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)	Objawy kliniczne: - nefropatia - zapalenie stawów - rumień twarzy - zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość) • przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) w surowicy • przeciwciała anty-dsDNA w surowicy	
Zespół Sjögrena	Objawy kliniczne: zapalenie rogówki i spojówki oraz suchość jamy ustnej, szczególnie w obecności innej autoimmunologicznej choroby tkanki łącznej	Przeciwciała anty-Ro (SS-A) i/lub anty-La (SS-B)

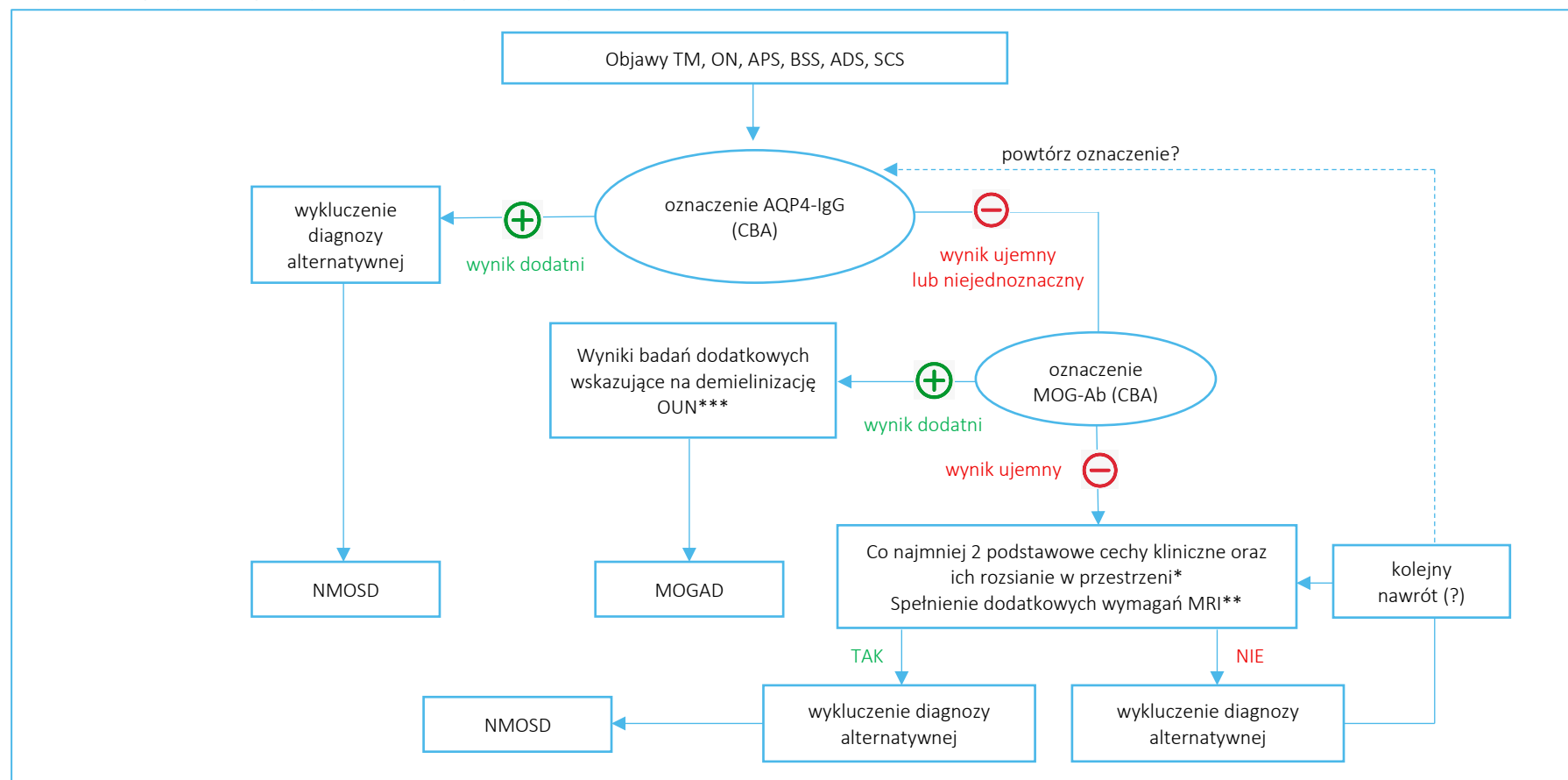
Rozpoznanie	Objawy sugerujące rozpoznanie	Badania diagnostyczne
	(najczęściej reumatoidalne zapalenie stawów)	
	• polineuropatia lub miopatia	
Choroba Behçeta	Objawy kliniczne: • owrzodzenia jamy ustnej i narządów płciowych • zapalenie błony naczyniowej oka Objawy radiologiczne: • zmiany w obrębie jąder podstawy	
Neurosarkoidoza	Objawy kliniczne: • zapalenie błony naczyniowej oka • zajęcie nerwu wzrokowego i twarzowego • polineuropatia lub wieloogniskowa mononeuropatia Objawy radiologiczne: • ogniskowe zmiany w płucach (RTG, TK) • wzmocnienie opon w MRI po podaniu kontrastu • jednoczesne wzmacnianie wielu zmian w MRI po podaniu kontrastu	• RTG klatki piersiowej lub TK • ocena stężenia ACE w surowicy i PMR • scyntygrafia całego ciała z gallem • FDG-PET • ENG • biopsja
Autoimmunologiczna astrocytopatia GFAP	• gorączka, • zapalenie rdzenia (<i>myelitis</i>), • zapalenie opon, • zapalenie mózgu, • ruchy mimowolne, • psychoza, • drgawki, • zaburzenia zwieraczy, • hiponatremia	• GFAP-IgG w PMR • w PMR pleocytoza i podwyższone stężenie białka • w MRI liniowe promieniste okołona-czyniowe wzmocnienie po kontraście; okołokomorowe • zespół paranowotworowy (guz jajnika — potworniak) w 20-25%
Nowotwory		
Rakowatość opon (<i>carcinomatosis meningialis</i>)	• objawy podrażnienia opon, bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, bóle korzeniowe	• liniowe wzmocnienie opon w MRI • immunofenotypowanie komórek płynu mózgowo-rdzeniowego
Chłoniaki	• bóle głowy, zaburzenia świadomości, zmiany zachowania, objawy ogniskowe	• duża zmienność radiologiczna (MRI) • immunofenotypowanie komórek płynu mózgowo-rdzeniowego
Zespoły paranowotworowe		
Zapalenie mózgu związane z białkiem CRMP5	• zaburzenia psychotyczne, polineuropatia, dysautonomia	• przeciwciała anti-CRMP5 (przeciwciała anti-CV2) • rak drobnokomórkowy płuca
Zaburzenia metaboliczne		
Niedobór witaminy B12	Objawy kliniczne: • współistniejąca polineuropatia • objawy żołądkowo-jelitowe • niedokrwistość megaloblastyczna Objawy radiologiczne:	• oznaczenie poziomu witaminy B12 w surowic • przy granicznych wartościach B12 oznaczenie poziomu kwasu metylo-malonowego (MMA) i homocysteiny

Rozpoznanie	Objawy sugerujące rozpoznanie	Badania diagnostyczne
	w przypadku mielopatii typowe zajęcie odcinka piersiowego rdzenia kręgowego (sznury tylne) z hiperintensywnymi zmianami w sekwencjach T2 i FLAIR, często z zanikiem w MRI	- przeciwciała przeciw czynnikowi wewnętrznemu - test Schillinga
Zaburzenia genetyczne		
Adrenomieloneuropatia	Objawy kliniczne:	- oznaczenie VLCFA (bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe) - badania genetyczne - ENG
	Objawy radiologiczne:	
Dziedziczna spastyczna parapareza	współistniejąca polineuropatia	- badania genetyczne - MRI mózgu i rdzenia kręgowego
	symetryczne zmiany okołokomrowe	
Dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (LHON)	- postępująca spastyczna parapareza kończyn dolnych, - zaburzenia zwieraczy	badania genetyczne
	powolna, bezbolesna utrata wzroku; możliwość zaburzeń rozpoznawania barw oraz nieprawidłowej reakcji źrenic na światło	

ADEM — ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (z ang. *acute disseminated encephalomyelitis*); **ANA** — przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. *antinuclear antibodies*); **anty-dsDNA** — przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (z ang. *anti-(double stranded)-DNA antibodies*); **CRMP5** — białko mediatora odpowiedzi kolapsyny 5 (z ang. *collapsin response mediator protein 5*); **CT** — tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*); **ENG** — elektroneurografia (z ang. *electroneurography*); **FDG-PET** — pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozą (z ang. *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*); **GFAP-IgG** — immunoglobulina G przeciw kwaśnemu białku włóknienkowego gleju (z ang. *glial fibrillary acidic protein immunoglobulin*); **MMA** — kwas metylomalony (z ang. *methylmalonic acid*); **MRI** — rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*); **SLE** — toczeń rumieniowaty układowy (z ang. *systemic lupus erythematosus*); **VLCFA** — bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (z ang. *very long chain fatty acids*).

Algorytm diagnostyczny NMOSD przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 1. Algorytm diagnostyczny NMOSD (PTN 2025).



ADS — ostre zapalenie podwzgórza (z ang. *acute diencephalic syndrome*); **APS** — zespół area postrema; **AQP4-IgG** — przeciwciała przeciw akwaporynie 4; **BSS** — zespół pnia mózgu (z ang. *brainstem syndrome*); **LETM** — podłużnie rozległe poprzeczne zapalenie rdzenia (z ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*); **MOG-Ab** — przeciwciała przeciw glikoproteinie oligodendrocytów mieliny; **MOGAD** — choroba związana z przeciwciałami przeciw MOG (z ang. *MOG antibody-associated disease*); **ON** — zapalenie nerwu wzrokowego (z ang. *optic neuritis*); **SCS** — objawowy zespół mózgowy (z ang. *symptomatic cerebral syndrome*); **TM** — poprzeczne zapalenie rdzenia (z ang. *transverse myelitis*);

* co najmniej dwie podstawowe cechy kliniczne występujące w wyniku jednego lub więcej rzutów choroby i spełniające wszystkie następujące wymagania: ON, TM z LETM lub APS; rozsiew w przestrzeni (dwie lub więcej różnych podstawowych cech klinicznych); ** zgodnie z Tabela 2; *** wyniki badań MRI lub badań elektrofizjologicznych (VEP u pacjentów z izolowanym ON).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Większość badań wskazuje na szczyt zachorowań wśród dorosłych w średnim wieku (średnio 40 lat u pacjentów AQP4-IgG-dodatnich i 38,5 lat u AQP4-IgG-ujemnych). NMOSD o późnym początku (z ang. *late-onset* [LO] NMOSD, LO-NMOSD) z zachorowaniem u osób >60 lat stanowiło 20-28% wszystkich przypadków zachorowań w niektórych kohortach mieszanych (AQP4-IgG-dodatnich i AQP4-IgG-ujemnych), a choroba może rozpoczynać się nawet w bardzo podeszłym wieku (>75 lat). LO-NMOSD wiąże się z mniej korzystnym rokowaniem (*NEMOS 2023*, *Siriratnam 2023*, *Zwiernik 2022*). Wykazano, że istnieje znamieny ($p < 0,001$) związek pomiędzy średnim wiekiem wystąpienia choroby a średnią oczekiwaną długością życia chorych na NMOSD. Średni wiek wystąpienia choroby u kobiet z krajów, gdzie oczekiwana długość życia wynosi ≥ 80 lat wynosił 41,7 (95% CI: 39,1; 44,3) lat, a dla oczekiwanej długości życia <80 lat 33,5 lat (95% CI: 30,1; 36,8) (*Arnett 2024*). Pomimo zdefiniowanych kryteriów diagnostycznych w praktyce klinicznej wczesne i prawidłowe rozpoznanie NMOSD pozostaje trudne (*PTN 2023*). Średni wiek wystąpienia klinicznego NMOSD wynosi około 30 lat (*NEMOS 2023*).

Choć NMOSD występuje u obu płci, charakteryzuje się znaczną przewagą kobiet, niezależnie od pochodzenia etnicznego. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosi do 10:1 wśród pacjentów AQP4-IgG-dodatnich, którzy stanowią większość przypadków NMOSD, oraz do 3:1 wśród pacjentów seronegatywnych. Wśród pacjentek AQP4-IgG-dodatnich w wieku rozrodczym stosunek płci może przekraczać 20:1 (*NEMOS 2023*).

W prawie wszystkich przypadkach NMOSD z obecnością AQP4-IgG przebiega w formie nawrotowej (u 80-90% chorych) (*NEMOS 2024*, *Shumway 2024*), a pacjenci są szczególnie narażeni na ataki w pierwszym roku od wystąpienia choroby lub po każdym kolejnym ataku. Niemniej jednak, niektórzy pacjenci mogą doświadczać kilku lat, a nawet dekad bez ataków. Każdy atak/rzut może prowadzić do trwałej niepełnosprawności i pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem (*NEMOS 2024*).

W badaniach wykazano, że nawet 22% pacjentów całkowicie wraca do zdrowia po wystąpieniu rzutu, podczas gdy u 7% nie występuje żadna poprawa. Osoby z nawracającą postacią NMOSD mają gorsze rokowania – paraplegia lub monoplegia występuje u około 52% pacjentów z nawracającą chorobą w porównaniu do 31% pacjentów z jednofazowym przebiegiem choroby (*Shumway 2024*). W przypadku około połowy chorych z NMO i chorób ze spektrum NMO po 7 latach trwania choroby pojawiają się znaczne zaburzenia funkcji ruchowych, z powodu których zachodzi konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego (*Gospodarczyk-Szot 2016*). Około 60% pacjentów z nawracającą chorobą jest niewidomych

na jedno lub oboje oczu, w porównaniu do 22% pacjentów z jednofazowym przebiegiem choroby (Shumway 2024). Po 5-latach zdolność widzenia na co najmniej jedno z oczu jest ograniczona u 60-70% chorych (Gospodarczyk-Szot 2016).

Czynniki ryzyka ataków i niepełnosprawności w NMOSD z AQP4-IgG obejmują wiek wystąpienia choroby, płeć, pochodzenie etniczne, fenotyp ataku początkowego oraz sposób leczenia. Bez odpowiedniego leczenia pacjenci z NMOSD mogą z czasem rozwinąć znaczną niepełnosprawność z powodu nawrotów rzutów oraz niewystarczającego powrotu do zdrowia po ciężkich epizodach choroby (NEMOS 2024).

Do czynników predykcyjnych wskazujących na niekorzystne rokowanie należą: liczba nawrotów NMOSD w czasie pierwszych dwóch lat (większa liczba predysponuje do gorszego rokowania), stopień ciężkości pierwszego rzutu (rzut o cięższym stopniu nasilenia predysponuje do gorszego rokowania), wiek chorego w momencie pojawienia się NMOSD (negatywnym czynnikiem predykcyjnym jest początek choroby w wieku starszym) a także najprawdopodobniej związek z innymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, w tym ze statusem przeciwciał (NEMOS 2024).

Przed poprawą diagnostyki i powszechnym stosowaniem terapii immunosupresyjnych NMOSD wiązało się z wysoką śmiertelnością (Francis 2024), na poziomie 15-32% z medianą czasu przeżycia 17,5 lat (Carnero Contentti 2023, Du 2021). Współcześnie szacuje się, że wskaźniki śmiertelności wynoszą od około 2% do 9,8% rocznie (Du 2021, Francis 2024), z medianą czasu trwania choroby 6,8 lat (Carnero Contentti 2023).

2.6 Epidemiologia

Choroby z grupy spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Świat i Europa

Badanie epidemiologiczne dotyczące NMOSD charakteryzują się znaczącą heterogenicznością dotyczących kryteriów włączenia i metodologii, a w szczególności należy podkreślić, że nie wszystkie z nich różnicowały pacjentów AQP4-IgG-dodatnich od AQP4-IgG-ujemnych (NEMOS 2023).

Zachorowania na NMOSD stanowią do 1-2% wszystkich przypadków chorób demielinizacyjnych OUN w Europie i Stanach Zjednoczonych (Siriratnam 2023). Uważa się, że ogólna zapadalność i częstota występowania NMOSD są wyższe wśród osób nienależących do rasy białej niż wśród osób rasy białej.

Najwyższe wskaźniki zachorowań odnotowano w niektórych badaniach u pacjentów pochodzenia afrykańskiego (*NEMOS 2023*). Zachorowalność na NMOSD wśród osób rasy białej/kaukaskiej wynosi około 1/100 000 osób, z roczną zapadalnością 0,5-0,8/1 000 000 osób. W krajach Azji Wschodniej zachorowalność jest wyższa, z wartościami około 3,5/100 000 osób, natomiast wśród rasy czarnej może wynosić do 10/100 000 osób (*EPAR Ultomiris 2023*).

Szacowane wskaźniki zapadalności i częstości występowania NMOSD różnią się znacznie między badaniami z różnych regionów świata i przyjmują wartości od 0,28 do 0,73/100 000 osobolat i od 0,52 do 10/100 000 osób. Wskazuje to na potencjalne różnice w podłożu genetycznym oraz czynnikach środowiskowych w analizowanych populacjach (*NEMOS 2023*). W przeglądzie systematycznym literatury *Bagherieh 2023* wskazano, że przy zastosowaniu najbardziej aktualnych kryteriów z 2015 r. przewidywana ogólna częstość występowania NMOSD/NMO wynosi 1,51 (95% CI: 1,21; 1,8)/100 000 osób. Roczną zapadalność na NMOSD/NMO oszacowano na 0,278 (95% CI: 0,135; 0,420)/100 000 osób ogółem i była ona wyższa wśród kobiet niż wśród mężczyzn – 0,351 vs. 0,042/100 000 osób (*Bagherieh 2023*).

Polska

Według informacji przekazanych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, na podstawie szacunków lekarzy, liczebność chorych na NMOSD w Polsce szacowana jest na około 400 osób (*PTSR 2024*).

Na podstawie danych NFZ wiadomym jest, że w okresie 2014-2024 rocznie rozpoznawano od 219 do 2 716 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z kodem ICD-10 G36.0 (*AOTMiT Uplizna 2025*).

Tabela 6. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10 G36.0 w latach 2014-2024. [Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 09.04.2025] (*AOTMiT Uplizna 2025*).

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów rozpoznaniem głównym G36.0	219	4091	975	1 190	1 340	2 716	1 222	1 760	1 439	1 714	1 695

W Polsce realizowany jest program lekowy dla chorych cierpiących na NMOSD „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM. do Obwieszczenia MZ 18/12/2025). W okresie do 9 kwietnia 2025 r. w programie tym leczonych było 73 chorych w 2023 r. i 110 chorych w 2024 r. (*AOTMiT Uplizna 2025*).

Tabela 7. Liczebność pacjentów w programie lekowym B.138.FM w podziale na lata [Zintegrowany Model Analityczny Cez, data odcięcia: 09.04.2025] (AOTMiT Uplizna 2025).

Rok	Liczba pacjentów w PL B.138.FM (unikatowe ID)
2023	73
2024	110

W opracowaniu analitycznym stanowiącym raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego dla leku Enspryng zamieszczono charakterystyki chorych na NMOSD leczonych w ramach programu lekowego B.138.FM. W okresie od 1 listopada 2022 r. do 28 czerwca 2024 r. zgłoszono 68 pacjentów (w tym 67 dorosłych), a 60 otrzymało leczenie satralizumabem.

Tabela 8. Charakterystyka chorych na NMOSD leczonych w programie lekowym „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM. do Obwieszczenia MZ 18/12/2025) (AOTMiT Enspryng 2024).

Płeć	kobiety, n (%)	65 (95%)
	mężczyźni, n (%)	3 (4%)
Wiek	mediana (min; max) [lata]	48 (16; 74)
	średnia (SD) [lata]	48 (13,1)
	<18 lat n (%)	1 (1%)
	≥18 lat n (%)	67 (99%)
Wyjściowe EDSS	mediana (min; max)	3,5 (0; 6,5)
	średnia (SD)	3,5 (1,7)

Chorzy na NMOSD mogą być także leczeni immunoglobulinami w ramach programu lekowego „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67. do Obwieszczenia MZ 18/12/2025), do którego w okresie od września 2015 r. do kwietnia 2024 r. leczonych było 87 pacjentów (w tym 82 dorosłych).

Tabela 9. Charakterystyka chorych na NMOSD leczonych w programie lekowym „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67. do Obwieszczenia MZ 18/12/2025) (AOTMiT Enspryng 2024).

Charakterystyka chorych na NMOSD leczonych w programie lekowym B.67		
Płeć	kobiety, n (%)	73 (84%)
	mężczyźni, n (%)	14 (16%)

Charakterystyka chorych na NMOSD leczonych w programie lekowym B.67		
Wiek	mediana (min; max) [lata]	36 (13; 83)
	średnia (SD) [lata]	38 (18,8)
	<18 lat, n (%)	5 (6)
	≥18 lat, n (%)	82 (94)

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na NMOSD stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego.

Koszty pośrednie

NMOSD jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Chociaż niewiele badań oceniło straty w produktywności związane z NMOSD, ich skala może być znaczna, biorąc pod uwagę zakres niepełnosprawności, która dotyczy głównie osoby w wieku produkcyjnym (*Siriratnam 2023*). Większość badań wskazuje na szczyt zachorowań wśród dorosłych w średnim wieku (średnio 40 lat) (*NEMOS 2023*, *Siriratnam 2023*, *Zwiernik 2022*). W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród 193 pacjentów z NMOSD jedynie 35% pozostawało aktywnych zawodowo (*Siriratnam 2023*).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania ICD-10 G.36 (Inne rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu), do których zalicza się NMOSD w 2024 roku wydano 563 zaświadczenia o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 7 224. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2025*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G.36 (*ZUS 2025*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	7 224	563
2023	8 060	546
2022	6 768	500
2021	7 434	492
2020	6 098	377

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	8 384	531
2018	7 202	434

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2024 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania G.36 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 11 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 17 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem G.36 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 G.36 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	11	3	8	-	17	4	13	-
2023	15	8	7	-	13	5	8	-
2022	9	3	6	-	8	3	5	-
2021	12	5	7	-	9	3	6	-
2020	12	2	10	-	6	2	4	-
2019	9	3	6	-	4	2	2	-
2018	9	2	7	-	11	1	10	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2024 ogółem wydano 10 pierwszorazowych i 47 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 G.36 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2024	10	1	9	-	47	12	35	-
2023	12	6	6	-	31	9	22	-
2022	6	4	2	0	33	11	22	-
2021	14	5	9	-	25	5	20	-
2020	8	4	4	-	32	6	26	-
2019	11	1	8	2	28	9	19	-
2018	11	3	8	-	24	5	19	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	2	-	2	-	11	2	9	-
2023	-	-	-	-	10	3	7	-
2022	1	1	-	-	6	1	5	-
2021	2	1	1	-	6	-	6	-
2020	-	-	-	-	7	1	6	-
2019	1	-	-	1	11	2	9	-
2018	-	-	-	-	7	-	7	-
całkowita niezdolność do pracy								
2024	2	-	2	-	13	2	11	-
2023	5	3	2	-	8	2	6	-
2022	5	3	2	-	12	4	8	-
2021	6	1	5	-	9	2	7	-
2020	1	1	-	-	10	1	9	-
2019	3	-	2	1	7	2	5	-
2018	5	2	3	-	10	2	8	-
częściowa niezdolność do pracy								
2024	6	1	5	-	23	8	15	-
2023	7	3	4	-	13	4	9	-
2022	-	-	-	-	15	6	9	-
2021	6	3	3	-	10	3	7	-
2020	7	3	4	-	15	4	11	-
2019	7	1	6	-	10	5	5	-
2018	6	1	5	-	7	3	4	-

Chorzy z rozpoznaniem ICD-10 G.36 mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu tego rozpoznania przyznano 4 osobom, w tym 3 kobietom i 1 mężczyźnie. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2023, gdzie rentę przyznano 5 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G.36 (ZUS 2025).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	4	1	3	-
2023	5	1	4	-
2022	2	2	-	-
2021	7	1	6	-
2020	4	1	3	-
2019	2	-	2	-
2018	5	1	4	-

Ze względu na rosnące potrzeby wielu pacjentów z NMOSD również ich opiekunowie mają trudności z pogodzeniem pracy zawodowej i obowiązków opiekuńczych. Partnerzy pacjentów często muszą pracować więcej z powodów finansowych lub mniej, by sprostać obowiązkom opiekuńczym (Mutch 2017). Obciążenie to może również negatywnie wpływać na ich wkład ekonomiczny w formie ograniczonej aktywności zawodowej i utraconej produktywności. W jednym z badań ponad 1/3 opiekunów zgłaszała, że obowiązki opiekuńcze wpływają na ich zatrudnienie (np. redukcja liczby godzin pracy lub utrata pracy). W rezultacie obciążenie to dodatkowo zwiększa społeczne koszty choroby (Hughes 2022). W innym badaniu wskazano na trzy główne obszary najbardziej dotknięte przez NMOSD u opiekunów chorych: sen, planowanie i autonomię oraz sferę zawodową (Osborne 2025). Szacuje się, że opiekunowie związani z pacjentami, u których wystąpił rzut choroby, tracili średnio o około 171 USD więcej tygodniowo na godzinę sprawowanej opieki niż opiekunowie pacjentów bez rzutu, co przekładało się na średnią roczną utratę dochodu w wysokości 7079 USD (Bernitsas 2025).

Koszty bezpośrednie

Wykazano, że wśród pacjentów z NMOSD z bardzo aktywną chorobą (zdefiniowaną jako ≥ 2 nawroty w ciągu 12 miesięcy) zachodzi konieczność częstych i długich hospitalizacji (średni czas hospitalizacji 10 dni; całkowity czas hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy: 27 dni) oraz częściej wymagają oni udzielania pomocy na oddziałach ratunkowych w porównaniu z pacjentami z NMOSD, ale bez bardzo aktywnej

choroby oraz osobami bez NMOSD (*Ajmera 2018*). Przekłada się to na koszty opieki nad chorymi na NMOSD. Analiza danych dotyczących chorych na NMOSD z USA wykazała, że koszty hospitalizacji wyniosły średnio rocznie 29 054 \$ dla pacjentów z NMOSD w porównaniu do 1521 \$ w grupie kontrolnej, koszty usług ambulatoryjnych 24 881 \$ vs. 4761 \$, a koszty wizyt na oddziale ratunkowym 2400 \$ w porównaniu do 408 \$ (*Exuzides 2021*).

Wykazano, że średnie roczne całkowite koszty opieki zdrowotnej dla pacjentów z NMOSD wynosiły 60 599 \$ w porównaniu do 8912 \$ dla osób bez NMOSD. Wyższe koszty były związane z większą częstotliwością hospitalizacji, dłuższym czasem pobytu w szpitalu, zwiększoną liczbą wizyt ambulatoryjnych i recept na leki w aptekach zewnętrznych. Roczne wydatki na opiekę zdrowotną wzrastały wraz z roczną liczbą nawrotów. Pacjenci z trzema lub więcej nawrotami w ciągu roku mieli średni roczny koszt opieki zdrowotnej przekraczający 83 000 \$ (*Royston 2021*).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

NMOSD znacząco obniża jakość życia chorych, a dodatkowo powszechnie występujące dolegliwości bólowe negatywnie wpływają na proces rehabilitacji (*Gospodarczyk-Szot 2016*).

Literatura dotycząca jakości życia chorych na NMOSD jest ograniczona, jednak wskazuje, że ponad 2/3 chorych odczuwa silnie negatywny wpływ choroby, szczególnie na zdrowie fizyczne. Do najczęściej zgłaszanych problemów należą ból oraz dysfunkcje jelit i pęcherza, które w największym stopniu przyczyniają się do obniżenia jakości życia fizycznego. Pacjenci z niższą jakością życia wykazują również mniejsze wskaźniki zatrudnienia, a choroba wiąże się z istotnym obciążeniem finansowym i ekonomicznym (*Siriratnam 2023*). Przewlekły ból dotyka ponad 80% pacjentów z NMOSD, także w przypadku chorych bez niedawnych rzutów choroby. Nasilenie bólu jest najsilniejszym negatywnym czynnikiem wpływającym na jakość życia i jest najczęściej zgłaszanym objawem przez pacjentów (*Esiason 2024*). Pacjenci, u których w ciągu roku wystąpił ≥ 1 rzut choroby zgłaszali większe nasilenie wpływu choroby w 76% z ocenianych w badaniu elementów w porównaniu z pacjentami bez rzutu, w tym częstsze doświadczanie odczucia smutku i beznadziejności oraz złości, frustracji lub lęku (*Osborne 2025*).

Ocenia się, że pacjenci z NMOSD są dwukrotnie bardziej narażeni na wystąpienie depresji oraz mają wyższe ryzyko samobójstwa w porównaniu z pacjentami z stwardnieniem rozsianym. Podwyższony poziom lęku u pacjentów z NMOSD jest związany z gorszą jakością snu oraz ogólnie niższą jakością życia. Czynniki takie jak ból, dysfunkcje seksualne (zgłaszane przez $\frac{3}{4}$ chorych) oraz stygmatyzacja istotnie wpływają na samopoczucie emocjonalne i jakość życia tych pacjentów. Stygmatyzacja związana

z NMOSD dotyczy około 60% pacjentów, co znacząco przyczynia się do obciążeń psychologicznych. Do najczęstszych przejawów stygmatyzacji należą: poczucie wstydu z powodu ograniczeń fizycznych, odczucie wykluczenia, unikanie przez innych oraz obwinianie za chorobę. Wszystkie te czynniki korelują z obniżoną jakością życia pacjentów (*Esiason 2024*).

Ze względu na niepełnosprawność związaną z NMOSD pacjenci często stają się coraz bardziej zależni od swojej rodziny i bliskich przyjaciół. Wykazano, że niemal wszyscy pacjenci z NMOSD wskazywali na potrzebę wsparcia opiekunów (82,4%), przy czym 56,5% pacjentów potrzebowało codziennej pomocy w czynnościach życiowych, transporcie lub prowadzeniu samochodu oraz wsparcia w zakresie mobilności (*Osborne 2022*). Obowiązki związane z opieką mogą negatywnie wpływać na zdrowie fizyczne i psychiczne opiekunów, prowadząc do wypalenia lub chorób np. objawów lęku i depresji czy problemów ze snem (*Esiason 2024, Mutch 2017*).

2.9 Leczenie NMOSD

Leczenie NMOSD dzieli się na dwa główne etapy: leczenie rzutów i leczenie profilaktyczne (*Siriratnam 2023*).

W przypadku ostrych rzutów NMOSD najczęściej stosuje się wysokie dawki kortykosteroidów podawane dożylnie np. metyloprednizolon. Jeśli leczenie sterydami okaże się nieskuteczne, można zastosować plazmaferezę w celu usunięcia szkodliwych przeciwciał z krwioobiegu. Brak jest badań RCT oceniających skuteczność dożylniej immunoglobuliny (IVIG) w leczeniu ostrych rzutów NMOSD, gdy leczenie metyloprednizolonem jest nieskuteczne. Ogólnie jednak dostępne dowody nie są wystarczająco silne, aby zalecać IVIG zamiast plazmaferezy (*Siriratnam 2023*).

Leczenie profilaktyczne ma na celu zapobieganie wystąpieniu kolejnych rzutów. Obecnie nie ma leku, który całkowicie wyleczyłby NMOSD, ale istnieją leki immunosupresyjne, które mogą zmniejszyć częstość i nasilenie rzutów (*Siriratnam 2023*). Przez wiele lat leczenie farmakologiczne NMOSD opierało się głównie na empirycznym stosowaniu klasycznych leków immunosupresyjnych lub przeciwciał terapeutycznych skierowanych przeciwko CD20 lub IL-6 (*Giglhuder 2022*). Do najczęściej stosowanych leków należą: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab (*Siriratnam 2023*) czy tocilizumab (*Giglhuder 2022*). Brak randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) dotyczących skuteczności tych leków sprawił, że były one stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (*Giglhuder 2022*). Należy jednak pamiętać, że wszystkie leki immunosupresyjne niosą ze sobą ryzyko działań niepożądanych, takich jak np. zwiększona podatność na zakażenia (*Siriratnam 2023*) nadciśnienie, cukrzyca (w przypadku kortykosteroidów)

(Chan 2021). W ostatnich latach pojawiły się nowe terapie, takie jak ekulizumab, inebilizumab, rawulizumab i satralizumab, które są przeciwciałami monoklonalnymi. Leki te wykazały obiecujące wyniki w badaniach klinicznych, zmniejszając liczbę rzutów i poprawiając jakość życia pacjentów (Siriratnam 2023).

2.9.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 19.01.2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia NMOSD. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2021-2026 przez wiodące polskie lub zagraniczne (europejskie, północnoamerykańskie lub międzynarodowe) organizacje.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2025 (PTN 2025);*
- *The Neuromyelitis Optica Study Group, 2024 (NEMOS 2024);*
- *International Delphi Consensus, 2023 (Paul 2023);*

Rekomendacje dotyczące terapii pierwszej linii u seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+) różnią się w zależności od organizacji i opublikowanych zaleceń.

- Zgodnie z wytycznymi *NEMOS 2024*, w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie przeciwciał monoklonalnych takich jak ekulizumab, rawulizumab, inebilizumab, rytuksymab i satralizumab jako terapię długoterminową. Immunoterapię przeciwciałami monoklonalnymi rekomenduje się stosować w monoterapii, chyba że choroby współistniejące uzasadniają skojarzenie z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi **a w przypadku niepowodzenia leczenia, proponuje się przejście na inne przeciwciało monoklonalne o odmiennym mechanizmie działania**. Natomiast klasyczne terapie immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu czy doustne glikokortykosteroidy, są wskazane jako leczenie drugiego wyboru ze względu na ich niższą skuteczność w porównaniu do leków biologicznych. Leczenie immunoglobulinami zostało wskazane jako opcja terapeutyczna korzystna dla dzieci i pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia lub jako terapia uzupełniająca (*NEMOS 2024*).
- W algorytmie terapeutycznym *Polskiego Towarzystwa Neurologicznego* wyróżnia dwie główne kategorie interwencji farmakologicznych, zależne od profilu serologicznego pacjenta oraz mechanizmu działania leku:

- Terapie celowane o wysokiej skuteczności mogące stanowić leczenie I rzutu w populacji seropoztywnej AQP4-IgG+: podawane w monoterapii ekulizumab i inebilizumab oraz stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu satralizumab
- Terapie stosowane w seropozytywnym i seronegatywnym NMOSD, czyli w szerszej populacji pacjentów: rytuksymab, nieselektywne leki immunosupresyjne – azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), glikokortykosteroidy (PTN 2025).
- Wytyczne *International Delphi Consensus* koncentrują się głównie na zaleceniach dotyczących stosowania ekulizumabu, inebilizumabu i satralizumabu, które mogą być włączone do leczenia już od momentu rozpoznania choroby, po wystąpieniu rzutu lub w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii. Chociaż preferowana jest monoterapia, możliwe jest łączenie ekulizumabu lub satralizumabu z immunosupresją, jeśli pacjent już stosuje taką terapię (Paul 2023).

Wszystkie organizacje podkreślają wysoką skuteczność leków biologicznych w porównaniu z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi, co czyni je preferowaną opcją w terapii pierwszej linii u pacjentów z NMOSD.

Szczegółowo rekomendacje podsumowano w tabeli poniżej, natomiast w załączniku 10.1 zamieszczono klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji zastosowaną w poszczególnych dokumentach.

Tabela 14. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<u>Rekomendacje dla seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+):</u>
<i>The Neuromyelitis Optica Study Group, 2024 (NEMOS 2024)</i>	• Terapia długoterminowa terapia: – <u>leczenie pierwszego wyboru</u>: ekulizumab, rawulizumab, inebilizumab, rytuksymab, satralizumab, – <u>leczenie drugiego wyboru</u>: immunoterapia – azatiopryna, mykofenolan mofetylu, doustne glikokortykosteroidy (uważane za mniej skuteczne niż leki biologiczne), tocilizumab; – <u>dodatkowo</u>: terapia skojarzona z azatiopryną, mykofenolanem mofetylu lub doustnymi glikokortykosteroidami; – <u>terapię eksperymentalne</u>. • Immunoterapię przeciwciałami monoklonalnymi należy rozpocząć jako monoterapię, chyba że choroby współistniejące uzasadniają skojarzenie z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi. W przypadku niepowodzenia leczenia klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi należy zmienić leczenie na przeciwciało monoklonalne. Z kolei w przypadku niepowodzenia leczenia przeciwciałem monoklonalnym należy zmienić leczenie na inne przeciwciało monoklonalne, najlepiej o innym mechanizmie działania. • <u>Terapia rzutu choroby</u>: glikokortykosteroidy, afereza (wymiana osocza i immunoadsorpcja). • Terapia aferezą może być opcją leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z: niewystarczającą odpowiedzią na glikokortykosteroidy podczas poprzednich rzutów; wystarczającą odpowiedzią na terapię aferezą podczas poprzednich rzutów; ciężkim zapaleniem rdzenia kręgowego. • U pacjentów z ciężkimi rzutami można stosować jednocześnie leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów i aferezę.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	Inne zalecane interwencje: dożylne immunoglobuliny (IVIG) – korzystne szczególnie u dzieci i pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia lub jako terapia uzupełniająca.
	Rekomendacje dotyczące leczenia seropozytywnych pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+: Po rozpoznaniu NMOSD leczenie przewlekłe powinno zostać rozpoczęte tak wcześnie, jak to możliwe, aby zmniejszyć ryzyko nawrotów, ponieważ w NMOSD każdy nawrót wiąże się z wysokim ryzykiem nieodwracalnych deficytów neurologicznych. Zalecane są następujące rodzaje immunoterapii w NMOSD: I. Leki stosowane w seropozytywnym i seronegatywnym NMOSD: - niselektywne leki immunosupresyjne, takie jak: - azatiopryna (AZA); - mykofenolan mofetylu (MMF); - długotrwałe doustne kortykosteroidy lub leczenie skojarzone (immunosupresanty + kortykosteroidy); - przeciwciała monoklonalne: dożylne cykle rytuksymabu (RTX), również w terapii skojarzonej. II. Leki stosowane w seropozytywnym NMOSD, w którym następujące przeciwciała wykazują wysoką skuteczność (mogą być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu): - ekulizumab (ECZ) podawany dożylnie jako monoterapia; - inebilizumab (IBZ) podawany dożylnie jako monoterapia; - satralizumab (STZ) podawany podskórnie jako monoterapia lub w terapii skojarzonej z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. kortykosteroidami, AZA lub MMF).
	Zalecenia dotyczące ekulizumabu, inebilizumabu i satralizumabu. Leczenie seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+):
<i>Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2025 (PTN 2025)</i>	- W momencie rozpoznania, po wystąpieniu rzutu lub po niepowodzeniu istniejących terapii: ekulizumab [konsensus 77,8%], inebilizumab [konsensus 100%], satralizumab – u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż. [konsensus 94,4%]. - Pomimo zaleceń dotyczących monoterapii, ekulizumab lub satralizumab mogą być stosowane w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną, jeśli pacjent obecnie ją przyjmuje [konsensus 85,7%].
<i>International Delphi Consensus, 2023 (Paul 2023)</i>	

2.9.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ 18/12/2025 finansowaniem, spośród leków rekomendowanych wytycznymi klinicznymi do terapii chorych na NMOSD objęte są:

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

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

Leczenie satralizumabem w ramach programu „*Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)*” (załącznik B.138.FM) udostępniane jest chorym na NMSOD z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 w wieku powyżej 12 r.ż. Leczeniem immunoglobulinami w ramach programu „*Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)*” (załącznik B.67.) objęci są chorzy na chorobę Devica (wg kryteriów kwalifikacji do postawienia rozpoznania m.in. wymagane jest badanie przeciwciał anty-AQP4), w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. Pełną treść tych programów lekowych przedstawiono w załącznikach 10.4.1 i 10.4.2.

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego zaliczają się do rzadkich schorzeń o zwykle ciężkim przebiegu naturalnym. NMOSD charakteryzuje się najczęściej nawrotowym przebiegiem (stwierdzanym u 80-90% chorych). W trakcie jej rozwoju dochodzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego, rdzenia kręgowego oraz mózgu, czemu towarzyszy szereg objawów, które prowadzą do nieuchronnego postępu trwałej i nieodwracalnej niepełnosprawności i znacznego upośledzenia jakości życia chorych. Charakterystyczna dla NMOSD jest wysoka śmiertelność, która w okresie przed poprawą diagnostyki i powszechnym stosowaniem terapii immunosupresyjnych wynosiła 15-32%, a obecnie od około 2-10% rocznie.

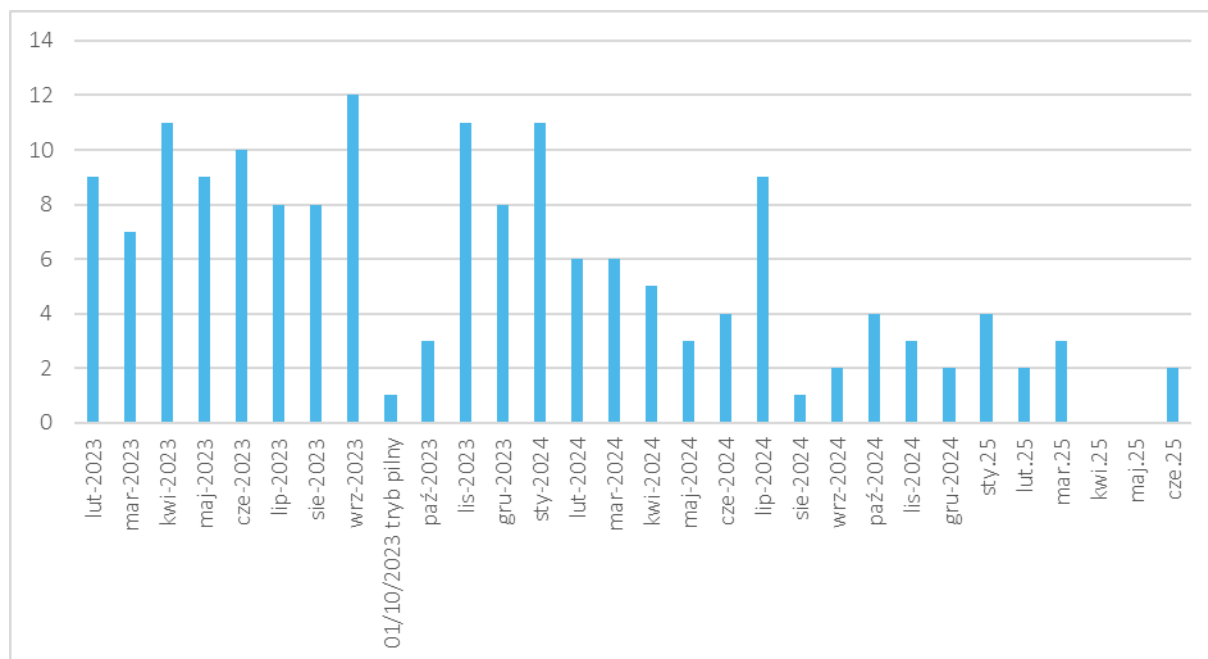
Podstawowym celem leczenia NMSOD jest zmniejszenie ryzyka nawrotów choroby, które powodują postęp choroby prowadzący do ślepoty, paraliżu oraz obniżenia jakości życia pacjentów. Mimo że polscy pacjenci mają obecnie dostęp do klasycznych terapii immunosupresyjnych (IST) oraz refundowanego leczenia biologicznego satralizumabem (w przypadku obecności przeciwciał przeciwko akwaporynie 4), obecny standard opieki nie gwarantuje pełnej kontroli choroby.

Analiza danych klinicznych dla satralizumabu wskazuje, że pomimo stosowania leku, u części chorych obserwowano utrzymującą się aktywność choroby. Wśród chorych na NMOSD z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 stosujących satralizumab rzut odnotowano u odpowiednio 11% chorych w badaniu *SAkuraSky* (w okresie obserwacji o medianie 107,4 tyg.) i 22% chorych w próbie *SAkuraStar* (w okresie o medianie obserwacji 92,3 tyg.) (*AOTMiT Enspryng 2024a*). Podobnie,

w oparciu o dane udostępnione w ramach oceny efektywności terapii satralizumabem prowadzonej w ramach programu lekowego w warunkach polskich, wiadomym jest, że rzut choroby odnotowano u ok. 2% ze wszystkich pacjentów włączonych do programu, którzy przyjęli satralizumab. Należy jednak zauważyć, że obserwacji tej dokonano w bardzo krótkim okresie, którego mediana wyniosła ok. 29 (zakres: 5-57) tygodni (*AOTMiT Enspryng 2024*), znacznie krótszej niż w przypadku badań rejestracyjnych. Co istotne, łącznie 41% leczonych satralizumabem w badaniu *SAkuraSky* i 31% leczonych w próbie *SAkuraStar* 31% wymagało leczenia z powodu ostrego rzutu choroby (*Kleiter 2022*). **Dane te jednoznacznie wskazują na istnienie grupy pacjentów, u których terapia satralizumabem nie pozwala na osiągnięcie trwałej remisji, co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.** Jednocześnie najnowsze wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku niepowodzenia leczenia wskazane jest przejście na inne przeciwciało monoklonalne o odmiennym mechanizmie działania (*NEMOS 2024*).

Warto także zwrócić uwagę na sytuację w programie lekowym w Polsce. Na wykresie poniżej przedstawiono nowo włączanych pacjentów do programu lekowego na podstawie danych przedstawionych w protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego NMOSD. Kształt przedstawionej krzywej sugeruje, że populacja chorych z NMOSD wynikająca z rozpowszechnienia (z ang. *prevalance*) została już włączona do programu lekowego – do terapii satralizumabem, a w ostatnich miesiącach dołączają wyłącznie pacjenci nowo rozpoznani. Wzmacnia to potrzebę udostępnienia tym pacjentom leku z innym mechanizmem leczenia, w przypadku niepowodzenia obecną terapią.

Wykres 2. Liczba nowo włączanych pacjentów do programu lekowego B.138.FM na podstawie danych przedstawionych w protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego NMOSD.



Odpowiedzią na tę potrzebę jest rawulizumab – terapia celowana o mechanizmie działania pozwalającym na osiągnięcie niespotykanej dotąd skuteczności. W badaniu rejestracyjnym, CHAMPION-NMOSD, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 73,5 tygodnia (ok. 1,5 roku), u żadnego pacjenta leczonego produktem ULTOMIRIS nie odnotowano potwierdzonego rzutu choroby. Dla porównania, w grupie placebo (mediana obserwacji: 36 tygodni) rzut wystąpił u 20 pacjentów (*Pittock 2023*). Również w długoterminowej fazie przedłużonej badania CHAMPION-NMOSD, w okresie obserwacji o medianie (zakres) 170,3 (11,0-243,0) tygodnia, co odpowiada 189,7 pacjentolat u żadnego pacjenta otrzymującego rawulizumab nie wystąpił potwierdzony nawrót, a u większości pacjentów obserwowano stabilizację choroby lub poprawę w zakresie niepełnosprawności (*Pittock 2025*).

W świetle najnowszych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, rawulizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z AQP4+ NMOSD, u których dotychczasowe leczenie satralizumabem okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do kontynuowania ze względu na suboptymalną odpowiedź kliniczną (*Sato 2025*). Przesłanki kliniczne, takie jak wystąpienie rzutu mimo leczenia, brak możliwości redukcji dawki kortykosteroidów (<10 mg ekwiwalentu prednizolonu) czy pogorszenie jakości życia, definiują grupę chorych wymagających zmiany terapii na lek o wyższym potencjale zapobiegania nawrotom.

3 Opis ocenianej interwencji – Ultomiris (rawulizumab)

U pacjentów z NMOSD aktywacja końcowego układu dopełniacza prowadzi do powstawania kompleksu atakującego błonę (z ang. *membrane attack complex*, MAC) i powstawania stanu zapalnego zależnego od C5a, który skutkuje nekrozą astrocytów i uszkodzeniem otaczających komórek glejowych i neuronów. 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*).

Produkt leczniczy został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 2 lipca 2019 r. (*KE Ultomiris 2019*). 5 maja 2023 r. rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych o możliwość zastosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4) (*KE Ultomiris 2023*).

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 11 września 2025 r. (*ChPL Ultomiris 2025*).

Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Ultomiris (rawulizumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Alexion Europe SAS 103-105, rue Anatole France 92300 Levallois-Perret FRANCJA
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu • EU/1/19/1371/001 • EU/1/19/1371/002 • EU/1/19/1371/003
	Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2024 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 września 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna Leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza
	Kod ATC L04A J02
	Dostępne preparaty • Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji • Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji • Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	
Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> 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 [ang. <i>membrane attack complex</i> , MAC lub C5b-9]) i	

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach III fazy u pacjentów dorosłych, jak również u dzieci i młodzieży z PNH leczonych rawulizumabem, zarówno wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza, jak i otrzymujących uprzednio ekulizumab, obserwowano natychmiastowe, całkowite i utrzymujące się zahamowanie wolnej postaci białka C5 w surowicy (stężenie < 0,5 µg/ml) przed końcem pierwszej infuzji, które utrzymywało się przez cały 26-tygodniowy okres leczenia u wszystkich pacjentów. Obserwowano także natychmiastowe, całkowite zahamowanie wolnej postaci białka C5 w surowicy u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z aHUS, u dorosłych pacjentów z gMG i u dorosłych pacjentów z NMOSD przed końcem pierwszej infuzji, które utrzymywało się przez cały główny okres leczenia. Zakres i czas trwania odpowiedzi farmakodynamicznej u pacjentów z PNH, aHUS, gMG i NMOSD zależały od ekspozycji na rawulizumab. Obserwowano korelację między wartością stężenia wolnej postaci białka C5 poniżej 0,5 µg/ml a maksymalną kontrolą hemolizy wewnątrznaczyniowej i całkowitym hamowaniem końcowej fazy aktywacji dopełniacza. U pacjentów z gMG aktywacja końcowego układu dopełniacza prowadzi do powstawania kompleksu atakującego błonę (MAC) na połączeniu nerwowo-mięśniowym i do upośledzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego. U pacjentów z NMOSD aktywacja końcowego układu dopełniacza prowadzi do powstawania kompleksu atakującego błonę (MAC) i powstawania stanu zapalnego zależnego od C5a, który skutkuje nekrozą astrocytów i uszkodzeniem otaczających komórek glejowych i neuronów.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jako że droga podania rawulizumabu to infuzja dożylna, a postać farmaceutyczna produktu to roztwór, uważa się, że dostępność biologiczna dawki wynosi 100%. Oczekiwany czas do maksymalnego obserwowanego stężenia (t_{max}) zbiega się z końcem infuzji (ang. *end of infusion*, EOI) lub jest nieco dłuższy od czasu trwania infuzji. Terapeutyczne stężenia leku w stanie stacjonarnym osiąga się po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Średnią (odchylenie standardowe [ang. *standard deviation*, SD]) centralną objętość dystrybucji i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS oraz u dorosłych pacjentów z gMG lub NMOSD przedstawiono w tabeli poniżej.

Metabolizm i eliminacja

Jako że przeciwciało monoklonalne rawulizumab jest immunoglobuliną gamma (IgG), oczekuje się, że związek ten jest metabolizowany w taki sam sposób, jak wszystkie endogenne cząsteczki IgG (ulega degradacji do niewielkich peptydów i aminokwasów w szlakach katabolicznych) i podlega podobnemu procesowi eliminacji. Rawulizumab zawiera jedynie naturalnie występujące aminokwasy i nie ma znanych czynnych metabolitów. Średnie (SD) wartości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i klirensu rawulizumabu u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z PNH, pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z aHUS oraz dorosłych pacjentów z gMG lub NMOSD przedstawiono w tabeli poniżej.

Szacowana centralna objętość dystrybucji oraz parametry dystrybucji, metabolizmu i eliminacji po podaniu rawulizumabu

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

	Dorośli oraz dzieci i młodzież z PNH	Dorośli oraz dzieci i młodzież z aHUS	Dorośli pacjenci z gMG	Dorośli pacjenci z NMOSD
Szacowana centralna objętość dystrybucji (litry) Średnia (SD)	Dorośli: 3,44 (0,66) Dzieci i młodzież: 2,87 (0,60)	Dorośli: 3,25 (0,61) Dzieci i młodzież: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (litry) Średnia (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji (dni) Średnia (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Klirens (litry/dzień) Średnia (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Skróty: aHUS – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*); gMG – uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*); NMOSD – choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); PNH – napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Liniowość lub nieliniowość

W badanych zakresach dawek i schematach rawulizumab charakteryzował się farmakokinetyką proporcjonalną do dawki i liniową w czasie.

Szczególne grupy pacjentów**Masa ciała**

Masa ciała jest istotną zmienną towarzyszącą u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD — u pacjentów o większej masie ciała obserwuje się niższą ekspozycję. Proponowane dawkowanie w oparciu o masę ciała przedstawiono w punkcie 4.2 ChPL, w Tabeli 1, w Tabeli 3 i w Tabeli 4.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań wpływu płci, rasy, wieku (pacjenci w podeszłym wieku) bądź zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę rawulizumabu. W populacyjnej ocenie farmakokinetyki nie stwierdzono jednak wpływu płci, wieku, rasy ani czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę rawulizumabu u badanych zdrowych ochotników ani u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD. Dlatego nie uważa się, by konieczne było dostosowywanie dawki.

Farmakokinetykę rawulizumabu badano u pacjentów z aHUS z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych. Nie zaobserwowano żadnych różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych w tych podgrupach pacjentów, w tym wśród pacjentów z białkomoczem.

Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH)

- Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:
 - o u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;

Wskazanie**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

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

- o u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS)

- Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*, gMG)

- Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR).

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)

- Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. *aquaporin-4*, AQP4) (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie***Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD***

Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.

Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

Tabela 1. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥ 40 do < 60	2400	3000	Co 8 tygodni
od ≥ 60 do < 100	2700	3300	Co 8 tygodni
≥ 100	3000	3600	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy przechodzą z leczenia ekulizumabem, znajdują się w Tabeli 2.

Dawkowanie i sposób podawania

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

Tabela 2. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem.

Populacja	Dawka nasycająca rawulizumabu w oparciu o masę ciała	Czas podania pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu w oparciu o masę ciała
Pacjenci obecnie nieleczeni rawulizumabem lub ekulizumabem	Na początku leczenia	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu
Pacjenci obecnie leczeni ekulizumabem	W porze przyjęcia następnej zaplanowanej dawki ekulizumabu	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu

U pacjentów dorosłych z gMG lub NMOSD leczenie rawulizumabem badano wyłącznie w przypadku podawania przewlekłego (patrz punkt 4.4 ChPL).

Rawulizumabu nie badano u pacjentów z gMG klasy V wg MGFA.

Dawkowanie uzupełniające po leczeniu z zastosowaniem wymiany osocza (ang. plasma exchange, PE), plazmaferezy (ang. plasmapheresis, PP) lub dożylnego preparatu immunoglobulin (ang. intravenous immunoglobulin, IVIg)

Wykazano, że wymiana osocza (PE), plazmafereza (PP) i dożylny preparat immunoglobulin (IVIg) zmniejszają stężenie rawulizumabu w surowicy. W przypadku PE, PP lub IVIg wymagana jest uzupełniająca dawka rawulizumabu (Tabela 4).

Tabela 4. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg

Zakres masy ciała (kg)	Ostatnia dawka rawulizumabu (mg)	Dawka uzupełniająca (mg) po każdym zabiegu PE lub PP	Dawka uzupełniająca (mg) po zakończeniu cyklu IVIg
od ≥40 do <60	2400	1200	600
	3000	1500	
od ≥60 do <100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥100	3000	1500	600
	3600	1800	
Czas podania uzupełniającej dawki rawulizumabu		W ciągu 4 godzin po każdym zabiegu PE lub PP	W ciągu 4 godzin po zakończeniu cyklu IVIg

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

Skróty: IVlg = dożylny preparat immunoglobulin, kg = kilogram, PE = wymiana osocza, PP = plazmafereza

Szczególne grupy pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie ze stosowania rawulizumabu w badaniach klinicznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku z PNH, aHUS lub NMOSD jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 10 kg. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 ChPL, ale nie jest możliwe sformułowanie zaleceń.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z gMG ani NMOSD. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do infuzji dożylniej. Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Nie mieszać produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z produktami leczniczymi Ultomiris 300 mg/3 ml lub 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostarczany w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml (100 mg/ml) i konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożylniej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała (patrz Tabela 5 i Tabela 6 poniżej).

Tabela 5. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka nasycająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)	Dawka podtrzymująca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥10 do <20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

od ≥20 do <30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
od ≥30 do <40 ^b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
od ≥40 do <60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
od ≥60 do <100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

a – Masa ciała w czasie leczenia; b – Wyłącznie dla wskazań PNH i aHUS.

Tabela 6. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka uzupełniająca ^b (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥40 do <60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,50)
od ≥60 do <100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

a – Masa ciała w czasie leczenia; b – Dobór uzupełniającej dawki rawulizumabu – patrz Tabela 4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed podaniem produktu leczniczego Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dostarczanego w fiolce o pojemności 30 ml (10 mg/ml) drogą infuzji dożylną za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 5 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożylną. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,4 do 3,3 godziny (od 22 do 194 minut) w zależności od masy ciała (patrz Tabela 7 i Tabela 8 poniżej).

Tabela 7. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka nasycająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)	Dawka podtrzymująca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥10 do <20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
od ≥20 do <30 ^b	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
od ≥30 do <40 ^b	1200	77 (1,3)	2700	167 (2,8)
od ≥40 do <60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,3)
od ≥60 do <100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

a – Masa ciała w czasie leczenia; b – Wyłącznie dla wskazań PNH i aHUS.

Tabela 8. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka uzupełniająca ^b (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥40 do <60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
od ≥60 do <100	600	23 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)
≥100	600	22 (0,4)
	1500	60 (1,0)

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

1800

65 (1,1)

a – Masa ciała w czasie leczenia; b – Dobór uzupełniającej dawki rawulizumabu – patrz Tabela 4.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis* w momencie rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL).
- Pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu (patrz punkt 4.4 ChPL).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocnicę meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną (patrz punkt 4.8 ChPL). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych rawulizumabem i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi broszurę dla pacjenta oraz kartę bezpieczeństwa pacjenta.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych.

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Ultomiris (rawulizumab)

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie *Haemophilus influenzae* i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.

Inne zakażenia układowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe. Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

Reakcje związane z infuzją

Podanie rawulizumabu może wywołać ogólnoustrojowe reakcje związane z infuzją oraz reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku ogólnoustrojowych reakcji związanych z infuzją, jeżeli dojdzie do wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego, należy przerwać podawanie rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające.

Przerwanie leczenia u pacjentów z NMOSD

Biorąc pod uwagę, że NMOSD jest chorobą przewlekłą, pacjentów osiągających korzyść z leczenia rawulizumabem, którzy przerywają leczenie, należy monitorować pod kątem nawrotu NMOSD. Jeśli objawy nawrotu NMOSD wystąpią po przerwaniu leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

Zmiana leczenia ekulizumabem na leczenie rawulizumabem

U pacjentów z gMG, którzy nie wykazują odpowiedzi na zatwierdzony schemat dawkowania ekulizumabu, leczenie rawulizumabem nie jest zalecane.

Zawartość sodu

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 2,65 g sodu w 720 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 133% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

3.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Ultomiris jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, nocną napadową hemoglobinurię i z uogólnioną postacią miastonii (MZ 18/12/2025).

Tabela 16. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ravulizumabum	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	1 fiol. 11 ml	05391527740162	1285.0, Rawulizumab	71401,00	77113,08	79273,08	79273,08	<1>B.95.; B.96.;<2>B.157.	bezpłatny	0
Ravulizumabum	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 3 ml	05391527740179	1285.0, Rawulizumab	19473,00	21030,84	22292,69	22292,69	<1>B.95.; B.96.;<2>B.157.	bezpłatny	0

B.95 – Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) (ICD-10: D59.3);

B.96 – Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5);

B.157 – Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0).

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

4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw AQP4 (*ChPL Ultomiris 2025*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją w ramach programu lekowego są zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego i stanowią jego uszczegółowienie. Kryteria wnioskowanego programu lekowego, które należy spełnić łącznie, obejmują:

1. wiek powyżej 18 roku życia;
2. rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych;
3. potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4;
4. EDSS od 0 do 7 włącznie;
5. wystąpienie rzutu choroby (zgodnie z pkt. 3b Monitorowanie programu) 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 obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego;
lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL;
6. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
7. brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym;
8. w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji;
9. wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia.

5 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia terapii satralizumabem lub braku możliwości jej zastosowania.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Ultomiris 2026*), najważniejsze kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem obejmują:

- 1) wiek powyżej 18 roku życia;
- 2) rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych;
- 3) potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4;
- 4) EDSS od 0 do 7 włącznie;
- 5) 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 obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego;

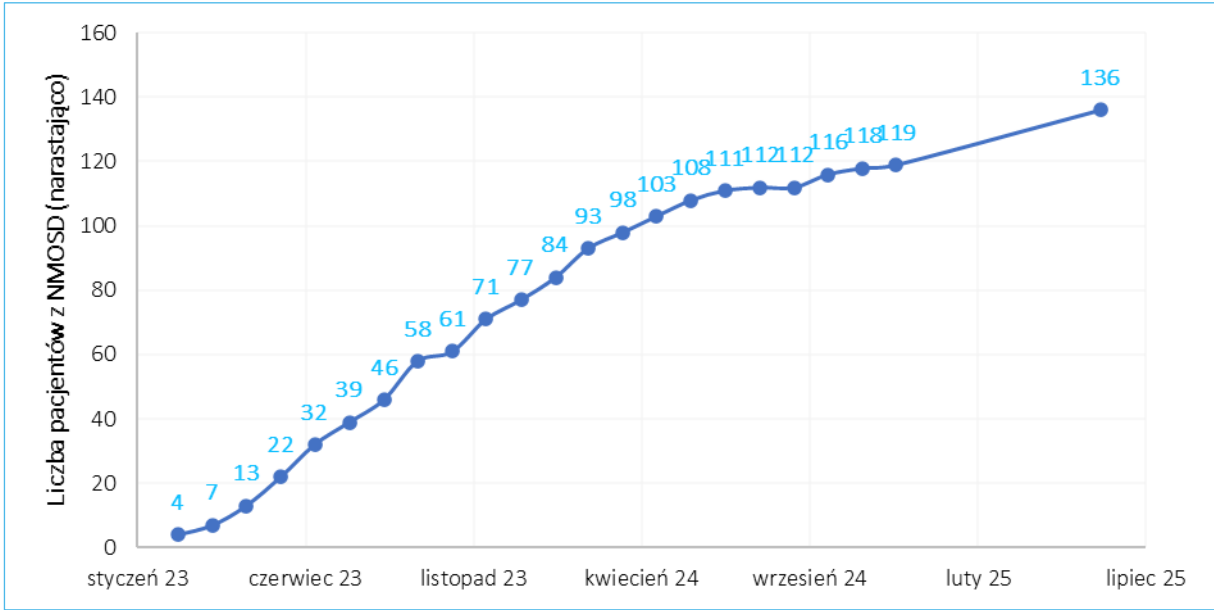
 lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL;
- 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.

Rozważana populacja docelowa w zakresie pacjentów z niepowodzeniem terapii satralizumabem pokrywa się z populacją prezentowaną w publikacji *Sato 2025*, w której przedstawiono rzeczywiste dane dotyczące leczenia pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie satralizumabem, u których zastosowano leczenie rawulizumabem.

Wyjściowe dane do oszacowania populacji zaczerpnięto z danych statystycznych Narodowego Funduszu Zdrowia prezentowanych na portalu statystyki.nfz.gov.pl oraz uchwały rady NFZ w sprawie przyjęcia

okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r. (UR NFZ 5/2025/V) o liczbie pacjentów otrzymujących leczenie satralizumabem w ramach programu lekowego B.138.FM. Jako że produkt leczniczy Ultomiris stosowany będzie wyłącznie u dorosłych pacjentów, od łącznej liczby pacjentów odjęto chorych poniżej 18 roku życia. Uzyskane dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Liczba pacjentów otrzymujących satralizumab w ramach PL B.138.FM (statystyki.nfz.gov.pl, UR NFZ 5/2025/V).



W kolejnym kroku do uzyskanych danych dopasowano trend logarytmiczny. W oparciu o wizualną ocenę stwierdzono, że od czerwca 2024 r. nastąpiła stabilizacja liczby pacjentów leczonych satralizumabem, z tego względu ekstrapolację przeprowadzono na podstawie danych z okresu czerwiec 2024 – czerwiec 2025. Następnie bazując na uzyskanej liczebności obliczono liczbę nowych pacjentów leczonych satralizumabem w latach 2023-2028. Otrzymane dane prezentuje Tabela 17.

Tabela 17. Liczba pacjentów leczonych SAT w ramach programu lekowego.

Rok	Liczba pacjentów leczonych SAT (narastająco)	Nowi pacjenci leczeni SAT	Źródło
2023	71	71	Dane NFZ
2024	119	48	
█	█	█	Dane NFZ + ekstrapolacja
█	█	█	
█	█	█	Ekstrapolacja
█	█	█	

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

Rok	Liczba pacjentów leczonych SAT (narastająco)	Nowi pacjenci leczeni SAT	Źródło
■	■	■	
■	■	■	

Liczba pacjentów otrzymujących leczenie satralizumabem, którzy otrzymają przynajmniej jedną dawkę leku w danym roku kalendarzowym, wynosi ■ w 2027 r. i ■ w 2028 r.

Zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia rawulizumabem będą kwalifikowani pacjenci z niepowodzeniem leczenia satralizumabem. W celu określenia liczby pacjentów spełniających niniejsze kryterium wykorzystano dane z publikacji *Yamamura 2019*, która prezentuje wyniki z podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy RCT z randomizacją *SakuraSky* dotyczącego zastosowania satralizumabu w leczeniu NMOSD AQP4-IgG+. Do badania włączono 83 pacjentów, z czego 41 otrzymało leczenie satralizumabem. W ciągu pierwszych 2 lat terapii u pacjentów w ramieniu satralizumabu rzut choroby wystąpił u 8% chorych oraz łącznie u 15% chorych w ciągu w trakcie obserwacji. W oparciu o powyższe dane obliczono liczbę pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem, którzy kwalifikowaliby się do leczenia rawulizumabem w latach 2027-2028. Uzyskane liczebności przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 18. Liczba pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem.

Rok rozpoczęcia terapii SAT	Odsetek pacjentów z niepowodzeniem SAT	Liczba pacjentów z niepowodzeniem SAT	
		2027 r.	2028 r.
2024	Po 1 roku terapii	■	■
	8%		
2025	Po 2 latach terapii	■	■
	8%		
2026	Po 3 latach terapii	■	■
	15%		
2027		■	■
Łączna liczba pacjentów z niepowodzeniem SAT		■	■

Oszacowano, że liczba pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem wyniesie ■ w 2027 r. oraz ■ w 2028 r.

Poza chorymi z niepowodzeniem terapii SAT, do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji mogą zostać zakwalifikowani pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia satralizumabem w ramach programu lekowego. W oparciu o ■ określono, że rocznie ■ pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ nie będzie spełniało kryteriów do leczenia satralizumabem. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.

Kryterium	Rok 1	Rok 2
Liczba dorosłych pacjentów leczonych SAT w ramach PL B.138	■	■
Liczba pacjentów z niepowodzeniem SAT	■	■
Liczba nowych pacjentów niekwalifikujących się do leczenia SAT	■	■
Łączna liczba nowych pacjentów	■	■

Łączna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia rawulizumabem wynosi ■ w Roku 1 oraz ■ w Roku 2.

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Ultomiris nie podlegał ocenie AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Ultomiris w leczeniu NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania rawulizumabu odnaleziono na stronach: AWTTC (AWTTC 2023), CADTH/CDA-AMC (CADTH/CDA-AMC 2024), HAS (HAS 2023, HAS 2023a), IQWiG (IQWiG 2023), NCPE (NCPE 2025), NICE (NICE 2023), PBAC (PBAC 2024), SMC (SMC 2024). Żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosił się do sytuacji, gdy leczenie rawulizumabem prowadzone było po nieskuteczności terapii satralizumabem lub w przypadku przeciwwskazań do jej zastosowania. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2026 r.

Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ultomiris w leczeniu NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2025		<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2024	pozytywna	<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+ z nawrotem, pomimo leczenia rytuksymabem lub z nietolerancją rytuksymabu.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	2024	pozytywna, warunkowa	<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2024	negatywna	<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+. Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył dokumentacji.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023	pozytywna	<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+ oraz po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnych (rytuksymab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu).
		2023	negatywna (wczesny dostęp)	<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2023	negatywna	<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2023		<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+. Wniosek wycofany przez podmiot odpowiedzialny.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	2023		<u>Wskazanie</u> : leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+. Agencja odstąpiła od przeprowadzenia własnej oceny z uwagi na rozpoczęcie oceny przed NICE.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	—	—	—

Eksperti australijskiej agencji PBAC zalecili umieszczenie rawulizumabu na liście leków stosowanych w leczeniu NMOSD, pod warunkiem, że będzie on dostępny wyłącznie w ramach specjalnych ustaleń zgodnie z Sekcją 100. PBAC uznał, że istnieje bardzo duże, niezaspokojone zapotrzebowanie na terapię NMOSD, które jest rzadkim schorzeniem znacząco wpływającym na jakość życia. PBAC stwierdził, że

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

rawulizumab zapewnia, u części pacjentów, istotną poprawę skuteczności w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą. Komitet uznał, że przedstawiony w dokumentacji model ekonomiczny nie jest wystarczająco wiarygodny do podejmowania decyzji, częściowo ze względu na ograniczoną dostępność długoterminowych danych oraz złożony i nieprzewidywalny charakter tego schorzenia. Podsumowując, PBAC uznał, że w kontekście tej rzadkiej i ciężkiej choroby rawulizumab można uznać za kosztowo efektywny, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, co pozwoli osiągnąć akceptowalny koszt unikniętego nawrotu choroby. PBAC wskazał, że pozostałe niepewności powinny zostać rozwiązane poprzez zastosowanie mechanizmu podziału ryzyka (PBAC 2024).

Irlandzka agencja HTA po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) dla oceny finansowania leczenia rawulizumabu dla dorosłych chorych na NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 wydała decyzję o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2025).

Eksperci CADTH wydali pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leczenia rawulizumabem dla dorosłych chorych na NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, po spełnieniu warunków opisanych poniżej (CADTH/CDA-AMC 2024).

Tabela 21. Warunki objęcia refundacją wg rekomendacji CADTH/CDA-AMC (CADTH/CDA-AMC 2024).

Warunek	Uzasadnienie	Warunki wdrożenia
Rozpoczęcie leczenia refundowanego		
1. Pacjent musi mieć co najmniej 1 „atak” lub nawrót NMOSD w ciągu ostatnich 12 miesięcy.	W badaniu <i>CHAMPION-NMOSD</i> wykazano korzyści stosowania rawulizumabu u pacjentów z NMOSD, którzy mieli co najmniej 1 epizod nawrotu w ciągu ostatnich 12 miesięcy.	Eksperci CDEC zauważyli, że „atak” i „nawrót” są używane zamiennie w praktyce klinicznej NMOSD.
2. Pacjenci muszą mieć wynik EDSS na poziomie ≤ 7 punktów.	Pacjenci biorący udział w badaniu <i>CHAMPION-NMOSD</i> musieli mieć wynik EDSS na poziomie ≤ 7 punktów na początku badania.	—
3. Maksymalny czas trwania początkowego leczenia wynosi 12 miesięcy.	Zatwierdzenie finansowania na 12 miesięcy zapewnia elastyczność, aby sprostać wyzwaniom oceny odpowiedzi klinicznej po rozpoczęciu leczenia, biorąc pod uwagę naturalny przebieg NMOSD.	—
Odnowienie refundacji		
4. Lekarz powinien mierzyć i dostarczać wyniki EDSS co 12 miesięcy po początkowym zatwierdzeniu, aby ustalić, czy należy kontynuować refundację leczenia rawulizumabem.	Coroczne oceny pomogą zapewnić, że terapia jest stosowana u osób, które odnoszą korzyści z leczenia, i zmniejszą ryzyko niepotrzebnego leczenia. Dodatkowo coroczne oceny są uzasadnione dla pacjentów stabilnych na podstawie opinii ekspertów klinicznych.	—
Przerwanie refundacji		
5. Refundacja leczenia rawulizumabem powinna zostać	W badaniu <i>CHAMPION-NMOSD</i> nie określano jasno kryteriów przerwania leczenia. Biorąc pod uwagę naturalny przebieg NMOSD, eksperci CDEC uznali, że	—

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

Warunek	Uzasadnienie	Warunki wdrożenia
przerwana, jeśli wynik EDSS pacjenta przekracza 8 punktów.	zapobieganie nawrotom jest prawdopodobnie ograniczone u pacjentów poważnie niepełnosprawnych, z wynikiem EDSS przekraczającym 8 punktów.	
Przepisywanie leczenia		
6. Przepisywanie rawulizumabu w leczeniu NMOSD powinno być ograniczone do neurologów z doświadczeniem w leczeniu NMOSD.	Dokładna diagnoza NMOSD jest ważna, aby zapewnić, że rawulizumab jest przepisywany odpowiednim pacjentom. Dodatkowo należy rozważyć alternatywne opcje leczenia przy wyborze najbardziej odpowiedniej terapii dla pacjentów z NMOSD.	—
7. Rawulizumab nie powinien być inicjowany podczas nawrotu NMOSD.	Rawulizumab działa w celu zapobiegania — a nie leczenia — nawrotów NMOSD. Brak dowodów wspierających rozpoczęcie leczenia rawulizumabem podczas nawrotu NMOSD.	—
8. Rawulizumab nie powinien być refundowany w połączeniu z innymi terapiami, takimi jak rytuksymab, satralizumab, ekulizumab lub inebilizumab.	Brak dowodów potwierdzających stosowanie rawulizumabu w skojarzeniu z rytuksymabem, satralizumabem, ekulizumabem lub inebilizumabem.	—
Cena leku		
9. Obniżenie ceny leku	ICER dla rawulizumabu vs. Satralizumab wynosi 2 386 625 \$. Obniżenie ceny rawulizumabu o $\geq 73\%$ pozwoliłoby na osiągnięcie wartości ICER 50 000 \$/QALY.	—

W sierpniu 2023 r. eksperci francuskiego HAS wydali decyzję odmowną dla pozwolenia na wcześniejszy dostęp do terapii produktem Ultomiris stosowanym we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (HAS 2023). We wrześniu tego samego roku wydano pozytywną rekomendację dla finansowania leku Ultomiris w leczeniu dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+ po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnych (rytuksymab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) (HAS 2023a).

Szkocka agencja HTA SMC wydała negatywną rekomendację dla leczenia produktem leczniczym Ultomiris dorosłych chorych na NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, co było spowodowane nieprzedłożeniem dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (SMC 2024).

Eksperti niemieckiego IQWiG nie stwierdzili dodatkowych korzyści z zastosowania rawulizumabu w leczeniu dorosłych chorych na NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 w porównaniu do ekulizumabu i satralizumabu (IQWiG 2023).

Brytyjska agencja NICE prowadziła ocenę leku Ultomiris we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+. Ocena nie zakończyła się wydaniem rekomendacji z uwagi na fakt, że wniosek został

wycofany przez podmiot odpowiedzialny (*NICE 2023*). Z uwagi na rozpoczęcie oceny przed NICE walijska agencja AWTC odstępowała od przeprowadzenia własnej oceny (*AWTC 2023*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej podkreślają wysoką skuteczność leków biologicznych w porównaniu z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi, co czyni je preferowaną opcją w terapii pierwszej linii u seropozytywnych pacjentów z NMOSD (AQP4-IgG+). Wśród nich wymienia się oceniany rawulizumab (NEMOS 2024), a także ekulizumab (NEMOS 2024, PTN 2025, Paul 2023), inebilizumab (NEMOS 2024, PTN 2025, Paul 2023), rytuksymab (NEMOS 2024, PTN 2025) i satralizumab (NEMOS 2024, PTN 2025, Paul 2023). W warunkach polskich finansowane w ramach programu „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM) objęte jest leczenie satralizumabem, które udostępnia się chorym na NMSOD z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 w wieku powyżej 12 r.ż. z EDSS od 0 do 6,5 włącznie, bez wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6 (MZ 18/12/2025).

Wnioskowane warunki refundacji zakładają objęcie finansowaniem produktu leczniczego Ultomiris w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw AQP4, u których wystąpił rzut choroby po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub obraz radiologiczny wskazujący na aktywność choroby (nowe ogniska, aktywności w miejscu starych ognisk lub zanik rdzenia) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL lub obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Tym samym dla wnioskowanej populacji docelowej zakłada się, że terapia rawulizumabem będzie prowadzona wyłącznie w przypadku niepowodzenia terapii satralizumabem lub braku możliwości jej zastosowania. W związku z tym satralizumab nie będzie stanowił komparatora dla wnioskowanej populacji docelowej.

Należy podkreślić, że w obecnym stanie refundacyjnym w Polsce, pacjenci doświadczający niepowodzenia leczenia biologicznego prowadzonego z zastosowaniem satralizumabu lub niekwalifikujący się do jego zastosowania nie mają dostępu do terapii celowanych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (*NEMOS 2024, PTN 2025*), w takiej sytuacji standardem postępowania ("istniejącą praktyką") staje się powrót do lub kontynuacja najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, z ang. *Best Supportive Care*), gdyż zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej klasyczne terapie immunosupresyjne, takie jak azatiopryna (*NEMOS 2024, PTN 2025*), mykofenolan mofetylu (*NEMOS 2024, PTN 2025*) czy doustne glikokortykosteroidy (*NEMOS 2024, PTN 2025*) są wskazywane jako leczenie drugiego wyboru ze względu na ich niższą skuteczność w porównaniu do leków biologicznych (*NEMOS 2024*). Terapie te, choć charakteryzują się niższą skutecznością w porównaniu do leków biologicznych, stanowią jedyną dostępną opcję systemową dla pacjentów po wyczerpaniu możliwości leczenia w ramach istniejącego programu lekowego lub w przypadku niemożności zastosowania satralizumabu z uwagi na przeciwwskazania do tej terapii. Tym samym, to właśnie klasyczne leki immunosupresyjne stanowią właściwy komparator dla ocenianej populacji.

W terapii polskich chorych na NMOSD finansowane są również immunoglobuliny. W ramach programu „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67.) leczeniem objęci mogą być chorzy na chorobę Devica (wg kryteriów kwalifikacji do postawienia rozpoznania m.in. wymagane są badania obrazowe i badanie przeciwciał anty-AQP4), w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. Również najnowsze wytyczne NEMOS wskazują, immunoglobuliny to inna zalecana opcja korzystna szczególnie u dzieci i pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia lub jako terapia uzupełniająca. Zgodnie z kryteriami włączenia oraz wytycznymi klinicznymi (NEMOS) terapia ta stanowi więc przede wszystkim alternatywę dla klasycznego BSC w wąskich grupach pacjentów (np. dzieci, pacjenci z istotnymi przeciwwskazaniami do immunosupresji), u których standardowe postępowanie nie może być wdrożone. Natomiast aktualne polskie wytyczne PTN 2025 wskazują na zastosowanie dożylnych immunoglobulin jedynie jako składowych leczenia rzutów choroby, a nie długookresowego leczenia podtrzymującego (gdzie wymieniono glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, azatioprynę i rytuksymab, a wśród pacjentów z dodatnimi przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4 – leczenie celowane). Podobnie ankietowani eksperci nie wskazywali immunoglobulin wśród technologii opcjonalnych w docelowej dla leczenia celowanego populacji chorych (*AOTMiT Uplizna 2025*). Z uwagi na powyższe przyjęto, że immunoglobuliny nie stanowią właściwego komparatora dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji.

Wśród opcjonalnych terapii można wskazać także rytuksymab, niemniej jak zaznaczono w AWA dla leku Enspryng (*AOTMiT Enspryng 2024a*) rytuksymab jest refundowany w innych niż oceniane wskazaniach. Niemniej Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniował zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podsumowując, w docelowej populacji jako komparatory należy wskazać standardowe leczenie immunosupresyjne (IST) zalecane polskimi wytycznymi, wskazywane przez ekspertów oraz refundowane w polskich warunkach obejmujące glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, azatioprynę (i potencjalnie rytuksymab refundowany w ramach RDTL) oraz placebo.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę nawracający przebieg choroby oraz fakt, że nagromadzenie neurologicznego upośledzenia jest głównie związane z rzutami choroby jako główny cel leczenia należy wskazać zmniejszenie ryzyka nawrotów, a efekt ten uznaje się za istotny klinicznie i znaczący w grupie docelowej. W dokumencie EMA wskazano, że kluczowymi wskaźnikami w tej populacji są czas do wystąpienia kolejnego rzutu lub częstość rzutów w określonym czasie, a także ocena poziomu niepełnosprawności (EPAR *Ultomiris* 2023). W badaniach klinicznych dotyczących terapii NMODS powszechnie ocenia się **czas do potwierdzonego rzutu choroby** (zdefiniowany jako pojawienia się nowych objawów neurologicznych, lub pogorszenie istniejących, w obiektywnej ocenie neurologicznej, które utrzymywały się przez >24 godziny) oraz **roczną częstość rzutów choroby** (z ang. *annualized relapse rate*, ARR), a także roczna częstość rzutów wymagających hospitalizacji.

Przebieg NMODS i pojawiające się w jego trakcie szerokie spektrum objawów znacząco wpływają na utratę sprawności pacjentów, w związku z czym ocenie należy poddać również wpływ na niepełnosprawność neurologiczną. W ocenie tej należy wykorzystać zwalidowane skale np. **oceniającą sprawność chodu skalę Hauser Ambulation Index (HAI)** (która przyjmuje wartości od 0 do 9, gdzie wyższy wynik oznacza coraz mniejszą sprawność w samodzielnym chodzie pacjenta; klinicznie istotne pogorszenie wyniku tej skali [lub brak takiego pogorszenia] 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). Można również wykorzystać **ocenę niepełnosprawności pacjenta na podstawie Rozszerzonej Skali Niesprawności** (z ang. *EDSS, Expanded Disability Status Scale*), choć nie jest ona przeznaczona dla tej jednostki chorobowej (skala ta przyjmuje wartości od 0 [brak niesprawności] do 10 [zgon], gdzie wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie sprawności pacjenta; klinicznie istotne pogorszenie 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). Z uwagi na charakter ocenianej jednostki chorobowej szczególnie istotne jest przeprowadzenie **oceny jakości życia** np. z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Ważna jest także ocena towarzyszącego leczenia

immunosupresyjnego, w tym glikokortykosteroidów, możliwość redukcji dawek tych leków lub ich wycofania przy utrzymaniu kontroli choroby.

Ocenie należy poddać również **bezpieczeństwo** terapii, w podziale na rodzaj i nasilenie/ciężkość występujących zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do zgonu, oraz uwzględniając zdarzenia typowe dla ocenianej terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Kontrola choroby- częstość rzutów/nawrotów: czas do potwierdzonego rzutu choroby, roczna częstość rzutów choroby (ARR), w tym rzutów wymagających hospitalizacji	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie rzutu choroby oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i postępującą niepełnosprawność; • związek z jakością życia – wystąpienie rzutu choroby oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Kontrola choroby w zakresie wpływu na niepełnosprawność neurologiczną: sprawność chodu wg skali HAI, ocena niepełnosprawności na podstawie skali EDSS	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby w zakresie wpływu na niepełnosprawność neurologiczną
Towarzyszące leczenie immunosupresyjne	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia –stabilizacji choroby umożliwiającej zmniejszenie leczenia towarzyszącego związanego z licznymi działaniami niepożądanymi
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	• NMOSD jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie rzutu choroby prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i postępu niepełnosprawności. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	• Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

EDSS – Rozszerzona Skala Nieprawności (z ang. *Expanded Disability Status Scale*); skala służąca do oceny niepełnosprawności pacjenta, która przyjmuje wartości od 0 (brak nieprawności) do 10 (zgon), gdzie wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie sprawności pacjenta; klinicznie istotne pogorszenie 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;

HAI – *Hauser Ambulation Index*; skala oceniająca sprawność chodu, która przyjmuje wartości od 0 do 9, gdzie wyższy wynik oznacza coraz mniejszą sprawność w samodzielnym chodzie pacjenta; klinicznie istotne pogorszenie wyniku tej skali (lub brak takiego pogorszenia) 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 .

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4) w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, 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).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 23. 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	- 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)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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	
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 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.	- 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]

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Ultomiris w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Ultomiris w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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

żywnościowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Ultomiris w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Ultomiris jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Ultomiris w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na NMOSD.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Ultomiris. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia NMOSD. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, poczynwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków,

monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 24. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>The Neuromyelitis Optica Study Group, 2024 (NEMOS 2024)</i>	Brak informacji.
<i>Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2023 (PTN 2023)</i>	Brak informacji.
<i>International Delphi Consensus, 2023 (Paul 2023)</i>	Oświadczenia końcowe to te, które osiągnęły próg konsensusu (≥67%).

10.2 Opis komparatora – IST

W poniższych rozdziałach zamieszczono charakterystyki produktów leczniczych wyznaczających podstawę limitu finansowania dla substancji czynnych klasyfikowanych jako IST: azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, glikokortykosteroidów (na przykładzie metyloprednizolonu).

10.2.1 azatiopryna

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Imuran z dnia 31 października 2025 r. (*ChPL Imuran 2025*).

Tabela 25. Opis komparatora – IST – azatiopryna.

Charakterystyka produktu leczniczego – Imuran (azatiopryna)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Aspen Pharma Trading Limited 3016 Lake Drive Citywest Business Campus Dublin 24, Irlandia
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	- Imuran, 25 mg, tabletki powlekane: R/1442 - Imuran, 50 mg, tabletki powlekane: R/2778
	Daty
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 stycznia 1993 r.	
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 stycznia 2010 r.	
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 31 października 2025 r.	
Grupa farmakoterapeutyczna	
Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Leki immunosupresyjne. Inne leki immunosupresyjne	
Kod ATC	
L04AX01	
Dostępne preparaty	
- Imuran, 25 mg, tabletki powlekane - Imuran, 50 mg, tabletki powlekane	

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Imuran (azatiopryna)

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny (6-MP). 6-MP jest nieaktywna, ale działa jako antagonist puryn i wymaga wychwytu komórkowego i anabolizmu wewnątrzkomórkowego do nukleotydów tioguaniny w celu immunosupresji. Nukleotydy tioguaniny i ich metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylo-merkaptopuryny) hamują de novo syntezę puryn i przemiany wzajemne nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również włączane do kwasów nukleinowych i przyczynia się to do działania immunosupresyjnego leku. Inne potencjalne mechanizmy działania azatiopryny obejmują następujące mechanizmy: hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej. Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne produktu leczniczego widoczne jest dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia. Aktywność komponenty metylnitroimidazolowej, pochodnej azatiopryny, ale nie 6-MP, nie została wyraźnie ustalona. Jednak w różnych układach wydaje się, że modyfikuje aktywność azatiopryny w porównaniu z aktywnością 6-MP.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym azatiopryną jest dobrze wchłaniana. Chociaż brak jest badań wpływu pokarmu na azatioprynę, przeprowadzono badania farmakokinetyczne 6-MP, które są odpowiednie dla azatiopryny. Średnia względna dostępność biologiczna 6-MP wynosiła około 26% mniej po podaniu z jedzeniem i mlekiem w porównaniu z poszczeniem nocnym. 6-MP nie jest stabilna w mleku ze względu na obecność oksydazy ksantynowej (30% rozkład w ciągu 30 minut) (patrz punkt 4.2). Azatioprynę należy przyjmować z posiłkiem lub na pusty żołądek, ale pacjenci powinni stosować jedną metodę przyjmowania produktu leczniczego. Dawki nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi (patrz punkt 4.2 ChPL). Po podaniu doustnym azatiopryny znakowanej ³⁵S, maksymalna radioaktywność w osoczu występuje po 1-2 godzinach i rozpada się z okresem półtrwania wynoszącym 4-6 godzin. Nie jest to oszacowanie okresu półtrwania samej azatiopryny, ale odzwierciedla eliminację azatiopryny i metabolitów produktu leczniczego zawierających [³⁵S] z osocza. W wyniku szybkiego i zwiększonego metabolizmu azatiopryny, tylko ułamek radioaktywności mierzonej w osoczu składa się z produktu leczniczego niezmetabolizowanego. Badania, w których stężenie azatiopryny i 6-merkaptopuryny w osoczu zostały określone po dożylnym podaniu azatiopryny, oszacowały średnią wartość t_{1/2} w osoczu dla azatiopryny na 6-28 minut, a średnia t_{1/2} w osoczu 6-merkaptopuryny mieści się w zakresie 38-114-minut po podaniu dożylnym produktu leczniczego. Azatiopryna jest głównie wydalana w postaci kwasu 6-tiomoczowego z moczem. 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazol został również wykryty w moczu jako produkt wydalany w niewielkim stopniu. To wskazywałoby na to, że azatiopryna jest wyłącznie rozszczepiona w wyniku substytucji nukleofilowej do pierścienia nitroimidazolowego w pozycji 5 w celu wytworzenia 6-merkaptopuryny i 1-metylo-4-nitro-5- (S-glutationinylo) imidazolu. Niewielką część produktu leczniczego można rozszczepić między atomem S i pierścieniem purynowym. Jedynie niewielka ilość podanej dawki azatiopryny jest wydalana w postaci niezmetabolizowanej z moczem.

Metabolizm

S-metylotransferaza tiopuryny (TPMT)

Aktywność TPMT jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia w erytrocytach nukleotydu tioguaniny, pochodnej 6-MP, co prowadzi do większego zmniejszenia liczby białych krwinek i neutrofilów. U osób z niedoborem TPMT stwierdza się bardzo duże stężenia cytotoksycznego nukleotydu tioguaniny. Oznaczanie genotypu może określić wzór alleli pacjenta. Obecnie 3 allele—TPMT*2, TPMT*3A i TPMT*3C—występują u około 95% osób ze zmniejszoną aktywnością TPMT. Około 0,3% (1:300) pacjentów ma dwa niefunkcjonalne allele (niedobór homozygotyczny) genu TPMT i niewielką lub niewykrywalną aktywność enzymu. Około 10% pacjentów ma jeden niefunkcjonalny allel TPMT (niedobór heterozygotyczny), co jest przyczyną małej lub umiarkowanej aktywności TPMT, a 90% osób ma dwa

Charakterystyka produktu leczniczego – Imuran (azatiopryna)

funkcjonalne allele i prawidłową aktywność TPMT. Może również istnieć grupa około 2% osób z bardzo dużą aktywnością TPMT. Testowanie fenotypu określa poziom nukleotydów tiopurynowych lub aktywność TPMT w krwinkach czerwonych i może być źródłem ważnych informacji (patrz punkt 4.4 ChPL).

Specjalne grupy pacjentów

Populacja pediatryczna - Dzieci z nadwagą

W amerykańskim badaniu klinicznym, 18 dzieci (w wieku 3-14 lat) podzielono równo na dwie grupy; ze stosunkiem wagi do wzrostu powyżej lub poniżej 75. percentyla. Wszystkie dzieci otrzymywały leczenie podtrzymujące 6-MP, a dawkowanie obliczono na podstawie powierzchni ciała. Średnie wartość AUC (0-∞) 6-MP w grupie powyżej 75. percentyla była 2,4 razy mniejsza niż w grupie poniżej 75. percentyla. Z tego powodu, dzieci z nadwagą mogą wymagać dawek azatiopryny 15 z górnego zakresu dawkowania i zalecane jest ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Badania z azatiopryną nie wykazały, aby farmakokinetyka 6-MP różniła się u pacjentów z mocznicą w porównaniu z pacjentami po przeszczepie nerki. Ponieważ niewiele wiadomo o czynnych metabolitach azatiopryny w zaburzeniu czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL). Azatiopryna i (lub) jej metabolity są usuwane metodą hemodializy. Ośmiogodzinna dializa usuwa około 45% radioaktywnych metabolitów. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby Badanie z zastosowaniem azatiopryny przeprowadzono w trzech grupach pacjentów po przeszczepieniu nerki: bez choroby wątroby, z zaburzeniem czynności wątroby (ale nie z marskością) oraz zaburzeniem czynności wątroby i marskością. Badanie wykazało, że ekspozycja na 6-merkaptopurynę była 1,6 razy większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (ale bez marskości) i 6 razy większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i marskością w porównaniu z pacjentami bez choroby wątroby. Dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

Wskazanie

- Azatiopryna jest stosowana jako antymetabolit o właściwościach immunosupresyjnych w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (zwykle kortykosteroidami) i innymi metodami leczenia wpływającymi na odpowiedź układu odpornościowego. Działanie lecznicze azatiopryny może ujawnić się dopiero po tygodniach lub miesiącach stosowania i może obejmować efekt oszczędzania steroidów, tym samym zmniejszając toksyczność związaną ze stosowaniem dużych dawek i długotrwałym podawaniem kortykosteroidów.
- Azatiopryna, w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi oraz metodami leczenia jest wskazana w celu wydłużenia czasu przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba. Zmniejsza również zapotrzebowanie na kortykosteroidy u biorców przeszczepu nerki.
- Azatiopryna jest wskazana w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD) (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.
- Azatiopryna, w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi i metodami leczenia, była stosowana przynosząc korzyść kliniczną (która może obejmować zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania kortykosteroidów) u części pacjentów z:
 - ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów,
 - toczeniem rumieniowatym układowym,

Charakterystyka produktu leczniczego – Imuran (azatiopryna)

	- o zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym, - o autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, - o pęcherzycą zwykłą, - o guzkowym zapaleniem tętnic, - o autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną, - o przewlekłą oporną samoistną płamicą małopłytkową.
Dawkowanie i sposób podawania	Lek nie jest zarejestrowany w leczeniu NMOSD. Nie określono dawkowania w NMOSD.
Przeciwwskazania	• Nadwrażliwość na azatioprynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Nadwrażliwość na 6-merkaptopurynę stanowi ostrzeżenie dla lekarza przed prawdopodobną nadwrażliwością na azatioprynę. Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe organizmy może spowodować zakażenie u gospodarzy mających obniżoną odporność. Dlatego zaleca się, aby pacjenci nie otrzymywali szczepionek zawierających żywe drobnoustroje przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia azatiopryną (patrz punkt 4.5 ChPL). Nie zaleca się jednoczesnego podawania rybawiryny i azatiopryny. Rybawiryna może zmniejszać skuteczność i zwiększać toksyczność azatiopryny (patrz punkt 4.5 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Monitorowanie Istnieją potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem azatiopryny. Produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy możliwe jest odpowiednie monitorowanie działań toksycznych przez cały okres leczenia. Należy szczególnie uważnie monitorować odpowiedź hematologiczną i zmniejszyć dawkę podtrzymującą do możliwie najmniejszej dawki koniecznej do uzyskania odpowiedzi klinicznej. Podczas pierwszych 8 tygodni leczenia wskazane jest wykonywanie pełnego badania morfologii krwi wraz z oznaczaniem liczby płytek raz w tygodniu, a nawet częściej, jeśli podaje się duże dawki produktu leczniczego oraz w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, ale zaleca się, aby pełne badanie morfologii krwi wykonywać co miesiąc lub nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Przy pierwszych objawach nieprawidłowego zmniejszenia liczby krwinek należy niezwłocznie przerwać leczenie, ponieważ liczba leukocytów i płytek może nadal zmniejszać się po przerwaniu leczenia. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, wybroczyn bez znanych przyczyn, krwawień lub innych objawów mielosupresji. Supresja szpiku kostnego jest odwracalna, jeśli podawanie azatiopryny zostanie wstrzymane wystarczająco wcześnie. Azatiopryna ma działanie hepatotoksyczne dlatego podczas leczenia należy rutynowo kontrolować czynność wątroby. Częstsze kontrole mogą być wskazane u osób z uprzednio istniejącą chorobą wątroby lub otrzymujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Należy poinformować pacjenta o konieczności odstawienia azatiopryny natychmiast po wystąpieniu objawów żółtaczki. W związku z leczeniem azatiopryną sporadycznie zgłaszano występowanie cholestazy ciężowej (patrz punkt 4.6 ChPL). W przypadku wystąpienia cholestazy ciężowej konieczne jest przeprowadzenie oceny indywidualnie dla każdej pacjentki, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (możliwe przerwanie stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenie dawki). S-metylotransferaza tiopuryny (TPMT)

Charakterystyka produktu leczniczego – Imuran (azatiopryna)

Osoby z dziedzicznym niedoborem enzymu S-metylotransferazy tiopuryny (TPMT) mogą być bardziej wrażliwe na mielosupresyjne działanie azatiopryny i podatne na gwałtowne zahamowanie 5 czynności szpiku kostnego po rozpoczęciu leczenia azatiopryną. Działanie mielosupresyjne może być nasilone przez jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność TPMT, takich jak olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Ponadto istnieją doniesienia o możliwym związku między zmniejszoną aktywnością TPMT a wtórnymi białaczkami i mielodysplazją u pacjentów otrzymujących 6-merkaptopurynę (czynny metabolit azatiopryny) razem z innymi produktami leczniczymi cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8 ChPL). Niektóre laboratoria oferują oznaczanie niedoboru TPMT, nie wykazano jednak by za pomocą takich badań można było zidentyfikować wszystkich pacjentów z ryzykiem ciężkiej toksyczności. Dlatego nadal konieczna jest częsta kontrola parametrów krwi obwodowej. Może być konieczne zmniejszenie dawki azatiopryny, jeśli jest stosowana jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których głównym lub wtórnym działaniem toksycznym jest mielosupresja (patrz punkt 4.5 ChPL).

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności azatiopryny, takiej jak wczesna leukopenia i łysienie, po normalnych dawkach terapii tiopurynowej. U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.2 ChPL). Częstość występowania mutacji NUDT15 c.415C>T różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i wynosi około 10% u osób pochodzących z Azji Wschodniej, 4% u osób pochodzenia łatynoskiego, 0,2% u Europejczyków i 0% osób pochodzenia afrykańskiego. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Nadwrażliwość

Pacjenci, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na 6-merkaptopurynę, nie powinni otrzymywać azatiopryny pro-lekowej, i na odwrót, chyba że nadwrażliwość na produkt leczniczy, który ją wywołuje została potwierdzona u pacjenta w testach alergologicznych oraz wynik testu był negatywny w przypadku innego produktu leczniczego.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania azatiopryny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u tych pacjentów i uważnie kontrolować odpowiedź hematologiczną (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2 ChPL).

Zespół Lescha-Nyhana

Ograniczone dane wskazują na brak skuteczności azatiopryny u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lescha-Nyhana). Ze względu na zaburzony metabolizm nie zaleca się stosowania azatiopryny u tych pacjentów.

Mutagenność

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn leczonych azatiopryną wykazano nieprawidłowości chromosomalne. Trudno jest ustalić rolę azatiopryny w rozwoju tych zmian. Nieprawidłowości chromosomalne, które ustępują z czasem, wykazano w limfocytach potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną. Poza wyjątkowo rzadkimi przypadkami, nie obserwowano u nich widocznych wad fizycznych spowodowanych tymi nieprawidłowościami (patrz punkt 4.6 ChPL). Wykazano synergiczne klastogenne działanie azatiopryny i długofalowego światła ultrafioletowego u pacjentów otrzymujących azatioprynę w leczeniu szeregu zaburzeń.

Rakotwórczość

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym azatioprynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i non-Kasposi) oraz raka szyjki macicy in situ. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy od stopnia i czasu trwania immunosupresji. Opisywano, że przerwanie immunosupresji może doprowadzić do częściowej

regresji zaburzenia limfoproliferacyjnego. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując schemat leczenia zawierający kilka produktów leczniczych immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) ponieważ może to prowadzić do zaburzeń limfoproliferacyjnych, a niektóre z nich prowadziły do udokumentowanych zgonów. Połączenie jednocześnie podawanych produktów leczniczych immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa Epsteina-Barr (EBV). Pacjenci otrzymujący kilka produktów leczniczych immunosupresyjnych mogą być narażeni na zwiększoną immunosupresję, dlatego takie leczenie powinno być prowadzone z zastosowaniem najmniejszych skutecznych dawek. Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV a pacjenci powinni nosić odzież chroniącą skórę oraz stosować kremy o wysokim współczynniku ochrony. Zgłaszano przypadki hepatosplenicznego chłoniaka T-komórkowego podczas stosowania azatiopryny w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami TNF lub innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi. Chociaż większość zgłoszonych przypadków wystąpiła w populacji pacjentów z IBD, zdarzały się również przypadki poza tą populacją (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zespół aktywacji makrofagów

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znaną, zagrażającą życiu chorobą, która może się rozwinąć u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z zapalną chorobą jelit (IBD), przy czym stosowanie azatiopryny może być związane ze zwiększoną podatnością na rozwój tego stanu. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa MAS, należy jak najwcześniej rozpocząć jego ocenę i leczenie oraz przerwać leczenie azatiopryną. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia, np. wirusem EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wirusy te stanowią znane czynniki wywołujące MAS.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podawanie analogów puryny, azatiopryny i merkaptopuryny, może wpływać na szlak niacyny, a to może prowadzić do niedoboru kwasu nikotynowego (pelagry). Zgłaszano kilka takich przypadków podczas stosowania azatiopryny, szczególnie u pacjentów z chorobą zapalną jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Należy rozważyć rozpoznanie pelagry u pacjenta, u którego występuje miejscowa wysypka barwnikowa (zapalenie skóry), zapalenie żołądka i jelit (biegunka) lub deficyty neurologiczne, w tym zaburzenie funkcji poznawczych (demencja). Należy rozpocząć odpowiednią opiekę medyczną z suplementacją niacyny/nikotynamidu i rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania azatiopryny.

Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (patrz również punkt 4.8. ChPL)

Stosowanie produktów leczniczych immunosupresyjnych może zaostrzyć przebieg zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (Varicella zoster virus, VZV). Należy zachować ostrożność, zwłaszcza w następujących przypadkach: Przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego lekarz powinien upewnić się, czy pacjent przebył zakażenie VZV. Do ustalenia wcześniejszej ekspozycji przydatne mogą być badania serologiczne. Pacjenci, którzy nigdy nie byli narażeni na VZV powinni unikać kontaktu z osobami z ospą wietrzną lub półpaścem. Jeśli pacjent był narażony na VZV, należy go otoczyć szczególną opieką, aby uniknąć rozwinięcia się ospy wietrznej lub półpaśca. Należy także rozważyć bierną immunizację przez podanie immunoglobuliny (Varicella Zoster Immunoglobulin, VZIG). Jeżeli pacjent jest zakażony VZV, należy zastosować odpowiednie postępowanie, które może obejmować leczenie przeciwwirusowe i wspomagające.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML)

PML, zakażenie oportunistyczne wywołane wirusem JC, zgłaszano u pacjentów otrzymujących azatioprynę jednocześnie z innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi. Leczenie immunosupresyjne należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML oraz należy podjąć odpowiednie działania w celu ustalenia rozpoznania (patrz punkt 4.8 ChPL).

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (patrz punkt 4.8 ChPL)

Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B [definiowani jako pacjenci z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) przez ponad sześć miesięcy], lub pacjenci z udokumentowanym wcześniej zakażeniem wirusem HBV, którzy otrzymują produkty lecznicze immunosupresyjne znajdują

Charakterystyka produktu leczniczego – Imuran (azatiopryna)

się grupie ryzyka reaktywacji replikacji wirusa HBV, z bezobjawowym wzrostem poziomu HBV DNA w surowicy i aktywności ALT. Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne, w tym leczenie profilaktyczne doustnymi produktami leczniczymi przeciw HBV.

Leki zwiotczające

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i leków zwiotczających, takich jak: atrakurium, rokuronium, cisatrakurium lub suksametonium (znana również jako sukcyntylocholina) (patrz punkt 4.5 ChPL). Przed zabiegiem chirurgicznym lekarz anestezjolog powinien dowiedzieć się, czy pacjent przyjmuje azatioprynę.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

-

10.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie azatiopryna jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu NMOSD w ramach wskazania pozarejestacyjnego choroby autoimmunizacyjnej inne niż określone w ChPL (MZ 18/12/2025).

Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – IST –azatiopryna.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Azathioprinum- 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- azatiopryna</i>											
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	12,60	13,61	14,43	19,31	16,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu	ryczałt	5,22

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	20,40	22,03	23,35	30,23	27,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,02
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	39,90	43,09	45,67	55,69	55,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,56

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

10.2.2 mykofenolan mofetylu

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Mycofit z dnia 30 maja 2024 r. (*ChPL Mycofit 2024*).

Tabela 27. Opis komparatora – IST – mykofenolan mofetylu.

Charakterystyka produktu leczniczego – Mycofit (mykofenolan mofetylu)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	16182
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia: 08.12.2009 r./ 20.04.2018 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30.05.2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne
	Kod ATC	LO4AA06
	Dostępne preparaty	Mycofit, 500 mg, tabletki powlekane
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę de novo nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy de novo puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki. Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Mycofit (mykofenolan mofetylu)

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mykofenolan mofetylu podany doustnie podlega szybkiemu, znacznemu wchłanianiu i jest całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepu nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność mykofenolanu mofetylu podanego doustnie, określona na podstawie wartości AUC dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wywiera wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę pacjentom po przeszczepieniu nerki. Jakkolwiek, maksymalne stężenie MPA (MPA Cmax) jest zmniejszone o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym pomiar stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu nie jest możliwe.

Dystrybucja

W wyniku krążenia wrotnego wątroby, po około 6 – 12 godzinach od momentu podania produktu leczniczego następuje wtórny wzrost stężenia MPA w osoczu. Zmniejszenie wartości AUC dla MPA o około 40% jest związane z jednoczesnym podawaniem cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazując na znamieny udział krążenia wrotnego wątroby. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%. We wczesnym okresie po przeszczepie (< 40 dni po przeszczepieniu) u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wartość AUC dla MPA jest niższa o około 30 %, a wartość Cmax o około 40 % mniejsza w porównaniu z późnym okresem po przeszczepieniu (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm

MPA jest metabolizowany przede wszystkim przez glukuronylotransferazę (izoforma UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). In vivo, MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Niewielka ilość leku (< 1% dawki) jest wydalana w postaci MPA w moczu. Podanie doustne mykofenolanu mofetylu znakowanego izotopem promieniotwórczym powodowało jego całkowite wydalanie; 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większość (około 87%) podanej dawki jest wydalana w moczu w postaci MPAG. MPA i MPAG w stężeniach spotykanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, przy wysokich stężeniach MPAG w osoczu (> 100µg/mL), nieznaczne ilości MPAG są usuwane. Poprzez wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9 ChPL). Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczaniu MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcje z nerkowymi transporterami anionów organicznych. Krążenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 L/h i 8,27 L/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 L/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia

Charakterystyka produktu leczniczego – Mycofit (mykofenolan mofetylu)

innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję, gdy Mycofit jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5 ChPL) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Szczególne grupy pacjentów:

Niewydolność nerek: W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki produktu leczniczego (każda grupa liczyła 6 osób), średnia wartość AUC dla MPA w osoczu obserwowana u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) była o 28 – 75% wyższa niż średnia wartość obserwowana u zdrowych ochotników lub pacjentów z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki była 3 – 6 krotnie wyższa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek niż u osób z łagodną niewydolnością nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu pacjentom z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej: U pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie czynności przeszczepionej nerki, średnia wartość AUC_{0–12 h} dla MPA była porównywalna z wartością obserwowaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia wartość AUC_{0–12 h} dla MPAG w osoczu była u nich 2 – 3 razy większa niż u pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę nie było opóźnione. Możliwe jest wystąpienie przejściowego zwiększenia wolnej frakcji oraz stężenia MPA w osoczu u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenia wątroby: U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu wątroby nie miało znaczącego wpływu na proces wątrobowego przekształcania MPA w glukuronid. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak, choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może mieć odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież: Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (w wieku od 2 do 18 lat), którym podawano doustnie 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Po podaniu takiej dawki osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były zbliżone we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji. Pacjenci przyjmujący doustne środki antykoncepcyjne: Przeprowadzono badanie, w którym podawano mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) jednocześnie z doustnym złożonym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg) 18 kobietom niepoddanym zabiegowi przeszczepienia (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) przez kolejne 3 cykle menstruacyjne. Badanie to nie wykazało istotnego klinicznie wpływu mykofenolanu mofetylu na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Poziomy LH, FSH i progesteronu w surowicy nie uległy znacznym zmianom. Podawanie mykofenolanu mofetylu jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na ich farmakokinetykę (patrz punkt 4.5 ChPL).

- Lek Mycofit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.

Lek nie jest zarejestrowany w leczeniu NMOSD.

Wskazanie

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Mycofit (mykofenolan mofetylu)	
Dawkowanie i sposób podawania	Nie określono dawkowania w NMOSD.
Przeciwwskazania	• Produkt leczniczy Mycofit nie powinien być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Obserwowano reakcje nadwrażliwości na mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.8 ChPL). • Produktu leczniczego Mycofit nie należy podawać kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6 ChPL). • Leczenia mykofenolanem mofetylu nie należy rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym, które nie dostarczyły ujemnego wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone użycie leku w ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL). • Produkt leczniczy Mycofit nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie ma odpowiedniej alternatywnej metody leczenia pozwalającej zapobiec odrzuceniu przeszczepu (patrz punkt 4.6). Produkt leczniczy Mycofit nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Nowotwory Pacjenci, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej produktami leczniczymi, obejmującej mykofenolan mofetylu, narażeni są na podwyższone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, w szczególności skóry (patrz punkt 4.8 ChPL). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i okresem trwania immunosupresji niż z podawaniem jakiegokolwiek konkretnego produktu leczniczego. Głównym zaleceniem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.
	Zakażenia U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem Mycofit, stwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8 ChPL). Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne. Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowała normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy zmierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B. Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowała poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco.

Charakterystyka produktu leczniczego – Mycofit (mykofenolan mofetylu)

Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwiną się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ immunologiczny

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym stosowaniem mykofenolanu mofetylu, leków towarzyszących, zakażeniami wirusowymi lub może być wynikiem współistnienia tych czynników. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu należy wykonywać pełne badanie morfologii krwi raz w tygodniu w ciągu pierwszego miesiąca, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W przypadku wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$), właściwe może okazać się przerwanie bądź odstawienie mykofenolanu mofetylu. Odnotowano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – ang. *pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Mechanizm indukcji PRCA przez mykofenolan mofetylu nie jest znany. PRCA może ustąpić poprzez zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia mykofenolanem mofetylu. Decyzję o zmianach w leczeniu preparatem należy podjąć po dokładnej obserwacji biorców przeszczepów w celu zminimalizowania ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności czynności szpiku. Pacjentów należy poinformować o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5 ChPL). Korzystne może być szczepienie przeciwko wirusowi grypy. Należy wziąć pod uwagę krajowe wytyczne dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Z uwagi na to, że stosowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, u pacjentów z czynną, poważną chorobą przewodu pokarmowego, mykofenolan mofetylu należy stosować z ostrożnością. Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu), dlatego należy unikać jego stosowania u pacjentów z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybzylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub KelleySeegmillera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność podczas zmiany skojarzonego schematu immunosupresyjnego, zawierającego leki, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA np. z cyklosporyny na inne leki, które nie wywierają tego wpływu np. takrolimus, syrolimus, betalcept lub odwrotnie gdyż może to prowadzić do zmian w ogólnoustrojowym stężeniu MPA. Leki, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki) należy stosować ostrożnie ponieważ zmniejsza ona stężenie MPA w osoczu i obniża skuteczność stosowanego mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.5 ChPL). W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) uzasadnione jest monitorowanie stężenia MPA w celu zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzyko odrzucenia przeszczepu, leczenie antybiotykami, dodaniem lub odstawieniem leku wchodzącego w interakcje). Nie zaleca się podawania mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań nad jednoczesnym stosowaniem tych leków. Dotychczas nie określono stosunku ryzyka do korzyści stosowania mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z syrolimusem (patrz punkt 4.5 ChPL).

Szczególne grupy pacjentów

W porównaniu z osobami młodszymi, pacjenci w podeszłym wieku mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba CMV), możliwe krwawienie z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc (patrz punkt 4.8 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Mycofit (mykofenolan mofetylu)

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po ekspozycji na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży odnotowano przypadki samistnych poronień (na poziomie od 45% do 49%) oraz wady wrodzone (szacowany odsetek od 23% do 27%). Dlatego jest on przeciwwskazany u kobiet w ciąży, o ile nie istnieją odpowiednie alternatywne metody leczenia pozwalające zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i stosować się do zaleceń podanych w punkcie 4.6 ChPL (np. metody antykoncepcyjne, testy ciążowe) przed, w trakcie i po terapii mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji, a także potrzebę natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6 ChPL)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3 ChPL), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży. Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6 ChPL.

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia uniknięcia ekspozycji płodu na mykofenolan i dostarczenia dodatkowych ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny zapewni materiały edukacyjne dla personelu medycznego. Materiały edukacyjne podkreślą ostrzeżenia dotyczące teratogenne działanie mykofenolanu, udzielą porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Pełna informacja dla pacjenta na temat ryzyka działania teratogenne oraz metod zapobiegania ciąży powinna zostać przekazana przez lekarza kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia oraz przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia podczas leczenia oraz w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”

Kompetencje niezbędne do
zastosowania komparatora

Leczenie mykofenolanem mofetylu powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez odpowiednio wykwalifikowanych specjalistów w dziedzinie transplantologii.

10.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie mykofenolan mofetylu jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu NMOSD w ramach wskazania pozarejestacyjnego neuropatia zapalna (MZ 18/12/2025).

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

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – IST – mykofenolan mofetylu.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Mycophenolas mofetil</i> - 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- kwas mykofenolowy i jego pochodne											
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	193,74	209,24	221,79	235,93	110,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	128,36
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	50,26
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12	Stan po przeszczepie	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny	ryczałt	50,26

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
								narządu unaczynionego bądź szpiku	zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia		
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	3,20
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia	ryczałt	3,20

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	65,00	70,20	74,41	86,56	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	10,64
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu	ryczałt	6,64

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990638208	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miaśnienia <1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miaśnienia	ryczałt	6,64

10.2.3 metyloprednizolon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Metypred z dnia 4 marca 2025 r. (*ChPL Metypred 2025*).

Tabela 29. Opis komparatora – IST – metyloprednizolon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)		
Za-	Podmiot odpowiedzialny, posiadający	Orion Corporation Orionintie 1

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	02200 Espoo Finlandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	• Metypred, 4 mg, tabletki: R/3165 • Metypred, 16 mg, tabletki: R/3166
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 grudnia 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 stycznia 2014 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 4 marca 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Kortykosteroidy stosowane ogólnie, Glikokortykosteroidy
Kod ATC	H02AB04
Dostępne preparaty	• Metypred, 4 mg, tabletki • Metypred, 16 mg, tabletki
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie 14 w mniejszym stopniu niż prednizolon. Stosunek siły działania metyloprednizolonu do hydrokortyzonu wynosi co najmniej jak cztery do jednego. Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA (chromatyną), stymulując transkrypcję mRNA, a następnie syntezę białek enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów. Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne glikokortykosteroidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ sercowonaczyniowy, mięśnie szkieletowe i ośrodkowy układ nerwowy. Wpływ na procesy zapalne i immunologiczne: Większość wskazań terapeutycznych opiera się na przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznym właściwościach glikokortykosteroidów, które odpowiadają za następujące działania: • lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych; • zmniejszenie światła naczyń krwionośnych; • stabilizacja błon lizosomalnych; • zahamowanie fagocytozy; • zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz ich pochodnych.

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metylprednizolon)

Dawka 4 mg metyprednizolonu ma takie samo działanie przeciwzapalne jak 20 mg hydrokortyzonu. Metylprednizolon wykazuje jedynie minimalne działanie mineralokortykoidowe (200 mg metyprednizolonu jest równoważne 1 mg dezokykortykosteronu).

Oddziaływanie na metabolizm węglowodanów i białek: Glikokortykosteroidy powodują katabolizm białek. Uwolnione aminokwasy są przekształcane w procesie glukoneogenezy w wątrobie w glukozę i glikogen. Na skutek zmniejszenia wchłaniania glukozy w tkankach obwodowych może dojść do hiperglikemii i glikozurii, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do cukrzycy.

Oddziaływanie na metabolizm tłuszczów: Glikokortykosteroidy powodują lipolizę. Aktywność lipolityczna dotyczy głównie kończyn. Glikokortykosteroidy wywierają także efekt lipogeny, najwyraźniej widoczny w obrębie klatki piersiowej, szyi i głowy. Procesy te prowadzą do redystrybucji odłożonej tkanki tłuszczowej.

Maksymalna aktywność farmakologiczna kortykosteroidów występuje później niż maksymalne stężenie we krwi, co sugeruje, że większość efektów działania kortykosteroidów wynika raczej z modyfikacji aktywności enzymów niż z bezpośredniego działania.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka metyprednizolonu jest liniowa, niezależnie od drogi podania.

Wchłanianie

Metylprednizolon jest szybko wchłaniany, zaś maksymalne stężenie metyprednizolonu w osoczu jest osiągane po około 1,5 do 2,3 godzin dla wszystkich dawek po podaniu doustnym u zdrowych osób dorosłych. Bezwzględna dostępność biologiczna metyprednizolonu u osób zdrowych po doustnym podaniu jest wysoka (82% do 89%).

Dystrybucja

Metylprednizolon ulega znacznej dystrybucji w tkankach, przenika przez barierę krew-mózg oraz do mleka kobiet karmiących piersią. Objętość dystrybucji metyprednizolonu wynosi około 1,4 l/kg. W przybliżeniu 77% metyprednizolonu wiąże się z białkami osocza człowieka.

Metabolizm

U człowieka metyprednizolon jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Głównymi metabolitami są 20 α -hydroksymetylprednizolon i 20 β -hydroksymetylprednizolon. Metabolizm w wątrobie zachodzi głównie z udziałem enzymu CYP3A4. (Wykaz interakcji związanych z metabolizmem, w którym bierze udział CYP3A4, podano w punkcie 4.5 ChPL Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.) Podobnie jak wiele substratów izoenzymu CYP3A4, metyprednizolon może również być substratem dla glikoproteiny P należącej do białek transportowych ABC zawierających domenę wiążącą ATP (ang. ATP-binding cassette, ABC), co wpływa na jego dystrybucję w tkankach i interakcje z innymi lekami.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji całkowitego metyprednizolonu jest w zakresie 1,8 do 5,2 godzin. Całkowity klirens wynosi około 5–6 ml/min/kg.

Glikokortykosteroidy należy stosować tylko objawowo, z wyjątkiem przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane w leczeniu substytucyjnym. Metypred jest wskazany do stosowania w następujących schorzeniach:

- Zaburzenia inne niż endokrynologiczne
 - Choroby reumatyczne

Wskazanie

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metylprednizolon)

Leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu: łuszczykowego zapalenia stawów; reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów (w niektórych przypadkach może być wymagane podawanie małych dawek jako leczenie podtrzymujące); zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej; ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna; ostrego dnaowego zapalenia stawów; pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów; zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów; zapalenia nadkłykcia.

- Układowe choroby tkanki łącznej

W okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu: tocznia rumieniowatego układowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia); zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego; ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego; polimialgii reumatycznej; olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic

- Choroby dermatologiczne: pęcherzyca; pęcherzowe opryszczkowe zapalenie skóry; ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona); złuszczone zapalenie skóry; ziarniniak grzybiasty; ciężka postać łuszczycy; ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry.

- Choroby alergiczne

Leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne: sezonowe lub całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; choroba posurowicza; astma oskrzelowa; reakcje nadwrażliwości na leki; wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry); atopowe zapalenie skóry.

- Choroby oczu

Ciężkie, ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak: alergiczne brzeżne owrzodzenia rogówki; półpasiec oczny; zapalenie w obrębie odcinka przedniego oka; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyń; współczulne zapalenie błony naczyniowej; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki; zapalenie naczyń i siatkówki; zapalenie nerwu wzrokowego; zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego.

- Choroby układu oddechowego: objawowa sarkoidoza; zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi lekami; beryloza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutykiem przeciwgruźliczym; zachtłystowe zapalenie płuc.

- Choroby krwi: samoistna plamica małopłytkowa u dorosłych; wtórna małopłytkowość u dorosłych; nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna; niedobór erytroblastów w szpiku; wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna.

- Choroby nowotworowe

Leczenie paliatywne: białaczki i chłoniaków u dorosłych; ostrej białaczki u dzieci.

- Obrzęki W celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym, bez mocznicy, idiopatycznym lub w przebiegu tocznia rumieniowatego.

- Choroby przewodu pokarmowego: w zaostrzeniu przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; choroby Leśniowskiego-Crohna.

- Choroby układu nerwowego: zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego; obrzęk mózgu związany z obecnością guza mózgu.

- Inne: przeszczepianie narządów.

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

Dawkowanie i sposób podawania	o Zaburzenia endokrynologiczne: pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy (hydrokortyzon lub kortyzon są lekami z wyboru. W razie konieczności syntetyczne analogi mogą być stosowane jednocześnie z mineralokortykosteroidami. U niemowląt i dzieci suplementacja mineralokortykosteroidów jest szczególnie istotna.); wrodzony przerost nadnerczy; nieropne zapalenia tarczycy; hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej. Lek nie jest zarejestrowany w leczeniu NMOSD. Nie określono dawkowania w NMOSD.
Przeciwwskazania	Metyloprednizolon jest przeciwwskazany w przypadku: • Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL • Układowych infekcji grzybiczych. • U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub szczepionek żywych atenuowanych.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Działanie immunosupresyjne/Zwiększona wrażliwość na infekcje Kortykosteroidy mogą zwiększać podatność na zakażenia oraz mogą maskować niektóre objawy zakażenia. Ponadto podczas ich stosowania mogą wystąpić nowe zakażenia. W trakcie stosowania kortykosteroidów, może wystąpić zmniejszenie odporności organizmu i niezdolność do ograniczenia miejscowego zakażeń. Ze stosowaniem kortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi wywierającymi wpływ na odporność komórkową, humoralną lub czynność granulocytów obojętnochłonnych mogą wiązać się zakażenia dowolnym czynnikiem chorobotwórczym, w tym zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pierwotniakowe lub choroby pasożytnicze, w dowolnej okolicy organizmu. Zakażenia te mogą być łagodne, a także ciężkie, czasami śmiertelne. Częstość występowania powikłań zakaźnych wzrasta w miarę zwiększania dawek kortykosteroidów. Pacjenci stosujący produkty hamujące działanie układu immunologicznego są bardziej podatni na zakażenia niż osoby zdrowe, np. ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg lub nawet mogą okazać się śmiertelne u dzieci lub u dorosłych z brakiem odporności, otrzymujących kortykosteroidy. U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów, przeciwwskazane jest stosowanie szczepionek na bazie żywych, osłabionych wirusów. Pacjentom tym można podać szczepionki inaktywowane lub wytworzone w technologii biogenetycznej. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona lub mogą się one okazać nieskuteczne. Można wykonywać wskazane zabiegi immunizacji u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach, które nie powodują immunosupresji. Stosowanie metyloprednizolonu, u osób z czynną gruźlicą, należy ograniczyć do przypadków o przebiegu piorunującym lub rozsianym. Kortykosteroidy stosuje się wtedy w leczeniu choroby w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwgruźliczymi. Gdy podanie glikokortykosteroidów jest wskazane u pacjentów z gruźlicą utajoną lub z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej, konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów, gdyż może dojść do reaktywacji choroby. U tych pacjentów w trakcie długotrwałej kortykosteroidoterapii należy stosować chemioprophylaktykę. U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, stwierdzano występowanie mięsaka Kaposiego. Przerwanie stosowania leków z tej grupy może doprowadzić do remisji klinicznej. Rola kortykosteroidów w leczeniu wstrząsu septycznego jest kontrowersyjna, przy czym we wczesnych badaniach opisano zarówno ich korzystne, jak i szkodliwe działania. Niedawno zasugerowano, że uzupełniające podawanie kortykosteroidów wywiera korzystny wpływ u pacjentów z rozwiniętym wstrząsem septycznym, u których stwierdzono niewydolność kory nadnerczy. Nie zaleca się jednak ich rutynowego stosowania w leczeniu wstrząsu septycznego. W przeglądzie systematycznym przedstawiono wniosek, że krótkoterminowe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów nie jest uzasadnione. Jednak metaanaliza i badania przeglądowe wskazują, że dłuższe stosowanie (przez 5–11 dni) małych dawek kortykosteroidów może zmniejszyć

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metylprednizolon)

umieralność, zwłaszcza wśród pacjentów ze wstrząsem septycznym, u których niezbędne jest stosowanie leków presyjnych w celu utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi.

Wpływ na układ immunologiczny

W trakcie stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy). U pacjentów poddawanych terapii kortykosteroidami, w rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia reakcji skórnych i anafilaktycznych i (lub) anafilaktoidalnych, dlatego przed podaniem produktu należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, szczególnie jeśli w przeszłości u pacjentów występowały reakcje alergiczne na jakikolwiek lek.

Zaburzenia endokrynologiczne

Jeżeli u pacjentów poddawanych leczeniu kortykosteroidami wystąpi silny stres, wskazane jest zwiększenie dawki szybko działających kortykosteroidów przed, w okresie trwania i po zakończeniu sytuacji stresowej. Długotrwałe podawanie dawek terapeutycznych kortykosteroidów, może prowadzić do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (czyli do wtórnej niewydolności kory nadnerczy). Stopień i czas trwania niewydolności kory nadnerczy jest zmienny wśród pacjentów i zależy od dawki, częstości, godzin podawania oraz czasu trwania leczenia glikokortykosteroidami. Można ją zmniejszyć poprzez podawanie produktu w schemacie leczenia przerywanego (patrz punkt 4.2 ChPL). Nagłe odstawienie glikokortykosteroidów może wywołać ostrą niewydolność nadnerczy, prowadzącą do zgonu. Niewydolność nadnerczy spowodowana podawaniem kortykosteroidów, może być minimalizowana poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten typ względnej niewydolności może utrzymywać się jeszcze przez kilka miesięcy po przerwaniu leczenia. Z tego względu w przypadku wystąpienia sytuacji powodującej stres, należy rozważyć wdrożenie terapii hormonalnej. Po nagłym przerwaniu leczenia glikokortykosteroidami, może również wystąpić „zespół odstawienia” steroidów, pozornie niezwiązany z niewydolnością kory nadnerczy. Zespół ten obejmuje objawy, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, letarg, ból głowy, gorączka, ból stawów, łuszczenie się skóry, ból mięśni, zmniejszenie masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Uważa się, że działania te wynikają raczej z nagłej zmiany stężenia glikokortykosteroidów niż z ich małego stężenia. Glikokortykosteroidy mogą powodować lub nasilać zespół Cushinga, dlatego nie należy podawać ich pacjentom z chorobą Cushinga. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy stwierdza się nasilone działanie kortykosteroidów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, nasilać wcześniej istniejącą cukrzycę i predysponować pacjentów długotrwałe stosujących kortykosteroidy do wystąpienia cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne

W trakcie stosowania glikokortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia psychiczne- od euforii, bezsenności, wahań nastroju, zmian osobowości i ciężkiej depresji po jawne objawy psychiatryczne. Po zastosowaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym mogą wystąpić potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.8 ChPL). Te działania niepożądane występują na ogół w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Większość z nich ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu metyloprednizolonu, chociaż może być konieczne też swoiste leczenie. Zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych po odstawieniu kortykosteroidów; ich częstość nie jest jednak znana. Pacjentów i (lub) opiekunów należy zachęcać, aby zasięgnęli porady lekarza w przypadku rozwinięcia się u pacjenta objawów psychicznych, szczególnie w przypadku podejrzenia nastroju depresyjnego lub myśli samobójczych. Należy ich poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na zaburzenia psychiczne, które mogą wystąpić w trakcie lub bezpośrednio po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

Wpływ na układ nerwowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami. Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z miastenią. Chociaż kontrolowane badania kliniczne wykazały, że kortykosteroidy są skuteczne w przyspieszaniu ustępowania ciężkich zaostreżeń stwardnienia rozsianego, nie potwierdzono wpływu kortykosteroidów na ostateczny rezultat naturalnego przebiegu choroby. Badania wykazują, że do uzyskania istotnego efektu konieczne są stosunkowo wysokie dawki kortykosteroidów (patrz punkt 2 ChPL). Odnotowano przypadki tłuszczakowatości nadtwardówkowej, u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, zwykle w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.

Wpływ na oczy

Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczką oczną lub pólpaścem ocznym z objawami ze strony gałki ocznej ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do rozwoju zaćmy tylnej podtorebkowej i zaćmy jądrowej (szczególnie u dzieci), wytrzeszczu lub zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, które może spowodować jaskrę z potencjalnym uszkodzeniem nerwów wzrokowych. U pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy mogą się również częściej rozwijać wtórne zakażenia grzybicze i wirusowe gałki ocznej. Leczenie kortykosteroidami wiąże się z ryzykiem występowania centralnej retinopatii surowiczej, która może prowadzić do odwarstwienia siatkówki. Zaburzenia widzenia Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Wpływ na serce

Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na układ sercowo-naczyniowy, obejmujący dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, pacjenci z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowonaczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w przypadku stosowania dużych dawek i długotrwałego leczenia. W związku z tym, takim pacjentom kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności i uwzględniając zmniejszenie ryzyka, i w razie potrzeby dodatkowo monitorując układ sercowo-naczyniowy. Stosowanie kortykosteroidów w małej dawce i w schemacie co drugi dzień może zmniejszyć częstość występowania powikłań leczenia kortykosteroidami. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym należy stosować ostrożnie i jedynie w przypadkach, gdy jest to konieczne.

Wpływ na układ naczyniowy

Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich wystąpienia. Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wpływ na żołądek i jelita Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej wpływu kortykosteroidów na powstawanie choroby wrzodowej. Jednak glikokortykosteroidy mogą maskować objawy choroby wrzodowej, dlatego perforacje lub krwotoki mogą występować bez towarzyszącego, wyraźnego bólu. W połączeniu z NLPZ wzrasta ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i jelit. Glikokortykosteroidy należy stosować ostrożnie w leczeniu nieswoistego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jeśli istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia: zagrożenia perforacją, wystąpieniem ropnia lub innej postaci zakażenia ropnego, zapalenia uchyłków, świeżego zespolenia jelitowego, czynnej lub utajonej choroby wrzodowej.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

U pacjentów z marskością wątroby działanie kortykosteroidów jest zwiększone. Duże dawki kortykosteroidów mogą wywoływać ostre zapalenie trzustki. Zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, z których większość ustępowała po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy

Opisywano występowanie ostrej miopatii, w trakcie stosowania dużych dawek kortykosteroidów, najczęściej u pacjentów z zaburzeniami przekąźnictwa nerwowo-mięśniowego (np. w miastonii) lub u pacjentów poddawanych jednocześnie leczeniu produktami blokującymi to przekąźnictwo (np. pankuronium). Ostra miopatia jest uogólniona, może obejmować mięśnie oczu i mięśnie oddechowe, i może też prowadzić do niedowładu czterokończynowego. Mogą także występować zwiększone stężenia kinazy kreatynowej. Poprawa kliniczna lub powrót do zdrowia po zakończeniu stosowania kortykosteroidów może nastąpić po tygodniach lub latach. Osteoporoza jest częstym, jednak rzadko rozpoznawanym działaniem niepożądanym, związanym z długotrwałym stosowaniem dużych dawek glikokortykosteroidów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych- Twardzinowy przełom nerkowy

U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu prednizolonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi. Kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności, u pacjentów z niewydolnością nerek.

Badania diagnostyczne

Hydrokortyzon lub kortyzon w średnich i dużych dawkach mogą zwiększać ciśnienie krwi, powodować retencję sodu i wody oraz utratę potasu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze, w przypadku pochodnych syntetycznych, chyba że są one stosowane w dużych dawkach. Konieczne może się okazać ograniczenie soli (chlorku sodu) w diecie oraz uzupełnianie potasu. Wszystkie glikokortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym nie jest zalecane do leczenia urazowego uszkodzenia mózgu, i dlatego nie należy ich stosować w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu. Wyniki badania wieloośrodkowego wykazały zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach i 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy związany z leczeniem solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu nie został ustalony.

Inne

Powikłania terapii glikokortykosteroidami zależą od wielkości dawki i od czasu leczenia. Decyzję dotyczącą dawki, czasu trwania leczenia, stosowania leku codziennie lub z przerwami należy podjąć indywidualnie w każdym przypadku, zależnie od oceny stosunku ryzyka do korzyści z terapii. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, konieczną do osiągnięcia kontroli objawów, i kiedy możliwe jest zmniejszenie dawki powinno ono przebiegać stopniowo. Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów. Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie ryzyka do korzyści w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

Stosowanie u dzieci

Należy dokładnie obserwować wzrost i rozwój niemowląt i dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami. U dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu glikokortykosteroidami w dobowych dawkach podzielonych może dochodzić do zahamowania wzrostu. Stosowanie tego typu schematu dawkowania powinno być ograniczone do najcięższych wskazań. Działań niepożądanych można uniknąć lub je zminimalizować stosując schemat leczenia przerywanego

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

(patrz punkt 4.2 ChPL). Niemowlęta i dzieci poddawane długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami są szczególnie narażone na wystąpienie zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Duże dawki kortykosteroidów mogą wywoływać u dzieci zapalenie trzustki. Po podaniu metyloprednizolonu u wcześniaków może rozwinąć się kardiomiopatia przerostowa, dlatego należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę oraz monitorować czynność i strukturę serca.

Substancje pomocnicze

Metypred, tabletki 4 mg i 16 mg zawierają laktozę (w postaci jednowodnej). Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

10.2.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie metyloprednizolon jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu NMOSD (MZ 18/12/2025).

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora –IST – metyloprednizolon.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methylprednisoloni acetat - 82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego- glikokortykoidy- metyloprednizolon- postacie o przedłużonym uwalnianiu</i>											
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	9,70	10,48	11,10	15,33	15,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,67
<i>Methylprednisolonum - 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednizolon</i>											
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	30,00	30,00	32,40	34,34	44,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	6,00	6,00	6,48	7,02	9,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61

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

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	22,68	22,68	24,49	25,96	33,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	6,00	6,00	6,48	7,02	9,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	11,34	11,34	12,25	12,98	17,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,43
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	22,69	24,51	25,97	33,32	33,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	5,98	6,46	7,00	9,72	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,59

10.2.4 rytuksymab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Mabtheraz dnia 15 maja 2025 r. (*ChPL MabThera 2025*).

Tabela 31. Opis komparatora – IST – rytuksymab.

Charakterystyka produktu leczniczego – MabThera (rytuksymab)		
Zagadnienia	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy

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

Charakterystyka produktu leczniczego – MabThera (rytuksymab)

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	- MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/001 - MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/002
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 15 maja 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami
Kod ATC	L01FA01
Dostępne preparaty	- MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji - MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. <u>Działania farmakodynamiczne</u> Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu leczniczego MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu leczniczego MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt leczniczy MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów

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

Charakterystyka produktu leczniczego – MabThera (rytuksymab)

Wskazanie	występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do <10 komórek/μl po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m² i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B >10 komórek/μl w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy. Właściwości farmakokinetyczne Nie określono dla NMOSD. Nie obejmuje stosowania do leczenia NMOSD.
Dawkowanie i sposób podawania	Nie określono dawkowania w NMOSD.
Przeciwwskazania	• Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4 ChPL). • Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. • Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i>) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca wyłącznie podczas stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zierniniakowatości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń i pęcherzycy zwykłej (patrz punkt 4.4 ChPL dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub pęcherzycą zwykłą leczeni produktem leczniczym MabThera powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i chorób autoimmunologicznych [w tym toczenia rumieniowatego układowego (ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>, SLE) i zapalenia naczyń] i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego MabThera w leczeniu NHL i PBL (gdzie większość pacjentów otrzymywała produkt leczniczy MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego) były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

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

Charakterystyka produktu leczniczego – MabThera (rytuksymab)

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem leczniczym MabThera. W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem leczniczym MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera występowały objawy dławicy piersiowej, zaburzenia rytmu serca, takie jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też chorych z chorobą serca w wywiadzie i (lub) przyjmujących chemioterapię o działaniu kardiotoksycznym należy ściśle monitorować (patrz poniżej, punkt: Reakcje związane z infuzją).

Zakażenia

Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania produktu leczniczego MabThera oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych produktem leczniczym MabThera występuje zwiększone ryzyko zakażeń (patrz punkt 5.1 ChPL). Podczas leczenia produktem leczniczym MabThera mogą wystąpić poważne zakażenia, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8 ChPL). Produktu leczniczego MabThera nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne patrz punkt 4.3 ChPL) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu leczniczego MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń np. hypogammaglobulinemia (patrz punkt 4.8 ChPL). Zaleca się określenie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym MabThera.

Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu produktem leczniczym MabThera powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia pacjenci powinni być poddani ocenie potencjalnego ryzyka zakażenia.

Informacje dotyczące postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) znajdują się w punkcie dotyczącym PML powyżej.

Po zastosowaniu rytuksymabu stwierdzono przypadki enterowirusowego zapalenia opon i mózgu, w tym przypadki śmiertelne.

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MabThera, zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym przypadki śmiertelne. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem leczniczym MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B.

U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni produktem leczniczym MabThera. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia powinni zostać skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Charakterystyka produktu leczniczego – MabThera (rytuksymab)

Fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych w diagnostyce zakażeń

Ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników badań serologicznych w diagnostyce zakażeń, należy rozważyć użycie alternatywnych narzędzi diagnostycznych w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami wskazującymi na występowanie rzadkiej choroby zakaźnej, np. wywołanej przez wirus Zachodniego Nilu lub neuroboreliozy.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem leczniczym MabThera, leczenie produktem leczniczym MabThera powinno być na stałe przerwane.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu w fiolce 10 ml oraz 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu w fiolce 50 ml, co stanowi 2,6% (dla fiolki 10 ml) i 13,2% (dla fiolki 50 ml) zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Kompetencje niezbędne do
zastosowania komparatora

-

10.2.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie rytuksymab jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu NMOSD w ramach RDTL.

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

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu NMOSD

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu NMOSD w ramach programów lekowych (MZ 18/12/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Satralizumabum	Enspryng, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strzyk.	07613326032322	1260.0, Satralizumab	30500,00	32940,00	34916,40	34916,40	B.138.FM.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990797868	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1325,00	1431,00	1516,86	1516,86	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990797875	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2650,00	2862,00	3033,72	3033,72	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990869572	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	600,00	648,00	686,88	595,30	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990869657	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	1200,00	1296,00	1373,76	1190,60	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990869541	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	300,00	324,00	343,44	297,65	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991067380	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	3000,00	3240,00	3434,40	2976,50	<1>B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Immunoglobulinum humanum normale	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991072896	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	3000,00	3240,00	3434,40	2976,50	<1>B.17.; B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909991072902	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	6000,00	6480,00	6868,80	5953,00	<1>B.17.; B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991072872	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	750,00	810,00	858,60	744,13	<1>B.17.; B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 300 ml	05909991072926	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	9000,00	9720,00	10303,20	8929,50	<1>B.17.; B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991072889	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	1500,00	1620,00	1717,20	1488,25	<1>B.17.; B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990425143	1066.0, Immunoglobulinum humanum	300,00	324,00	343,44	303,37	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990425174	1066.0, Immunoglobulinum humanum	3000,00	3240,00	3434,40	3033,72	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	05909990425181	1066.0, Immunoglobulinum humanum	6000,00	6480,00	6868,80	6067,44	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990425150	1066.0, Immunoglobulinum humanum	750,00	810,00	858,60	758,43	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	05909990782208	1066.0, Immunoglobulinum humanum	9000,00	9720,00	10303,20	9101,16	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990425167	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1500,00	1620,00	1717,20	1516,86	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	100 ml	05909990725793	1066.0, Immunoglobulinum humanum	3000,00	3240,00	3434,40	3033,72	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	200 ml	05909990725809	1066.0, Immunoglobulinum humanum	6000,00	6480,00	6868,80	6067,44	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	25 ml	05909990725823	1066.0, Immunoglobulinum humanum	750,00	810,00	858,60	758,43	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	400 ml	05909991078676	1066.0, Immunoglobulinum humanum	12000,00	12960,00	13737,60	12134,88	<1>B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	50 ml	05909990725786	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1500,00	1620,00	1717,20	1516,86	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

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

10.4 Aktualnie obowiązujące programy lekowe

10.4.1 „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM)

Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM do MZ 18/12/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii oraz ocenę skuteczności leczenia dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 1. Kryteria kwalifikacji Do leczenia satralizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: 1) wiek powyżej 12 roku życia; 2) rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD)- oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych; 3) potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4; 4) EDSS od 0 do 6,5 łącznie; 5) brak przeciwwskazań do stosowania satralizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL); 6) brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6; 7) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji.	1. Dawkowanie Satralizumab może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną doustnymi kortykosteroidami (maksymalna dawka dobową 15 mg ekwiwalentu prednizolonu, azatiopryną- maksymalna dawka dobową 3 mg / kg m.c. lub mykofenolanem mofetylu – maksymalna dawka dobową 3 000 mg). Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania oraz jego modyfikacji znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) badanie ogólne moczu, c) CRP, d) AST, ALT, e) lipidogram; 2) dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania MRI potwierdzający rozpoznanie NMOSD; 3) dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania potwierdzającego obecność przeciwciał anty-AQP4; 4) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS; 5) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 6) wykluczenie gruźlicy (RTG klatki piersiowej lub quantiferon); 7) wykluczenie aktywnego zakażenia HBV (obecności antygeny HBs), HCV (brak przeciwciał anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową); 8) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Z uwagi na brak danych odnośnie stosowania leku u kobiet w ciąży decyzja o włączeniu do terapii pozostaje do decyzji lekarza po ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria kontynuacji leczenia. Ponadto, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie satralizumabem z innych źródeł finansowania, z wyjątkiem pacjentów aktualnie uczestniczących w trwających badaniach klinicznych, i na dzień rozpoczęcia terapii spełniali stosowne kryteria kwalifikacji. 2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu 1) nadwrażliwość na satralizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) trwające aktualnie czynne zakażenie do momentu ustąpienia; 3) aktywny nowotwór złośliwy; 4) wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-BlyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; 5) wcześniejsze leczenie anty-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do programu; 6) inne stany kliniczne, które w opinii lekarza, mogą stanowić przeciwwskazania do terapii; 7) inne przeciwwskazania wymienione w aktualnej ChPL.		2. Monitorowanie leczenia 1) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu; 2) badanie MRI- jeśli zasadne klinicznie (decyzję podejmuje specjalista neurolog); 3) morfologia krwi z rozmazem, ALT i AST, bilirubina co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie według wskazań klinicznych; 4) lipidogram po pierwszych 6 miesiącach, a następnie wg wskazań klinicznych; 5) przekazanie pacjentowi informacji o Karcie Ostrzegawczej oraz wskazanie, że w przypadku wystąpienia cech infekcji – niezbędny jest kontakt z lekarzem. 3. Monitorowanie programu 1) ocena skuteczności: a) wskaźniki efektywności: – czas do wystąpienia rzutu, – częstość rzutów, – jakość życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (EQ-5D); – czas do zgonu, Definicja rzutu – wystąpienie jednego z poniższych: i. wzrost o $\geq 1,0$ pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego więcej niż 0 (lub wzrost o $\geq 2,0$ pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0), ii. wzrost o $\geq 2,0$ pkt. w co najmniej jednym właściwym dla danego objawu wyniku dla oceny układu czynnościowego (piramidowego,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3. Określenie czasu leczenia w programie Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza Zespół Koordynacyjny po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy. W przypadku wystąpienia 1 rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia można dokonać zmiany / modyfikacji leczenia. Za brak skuteczności leczenia, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów, występujących w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia satralizumabem. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. 4. Kryteria wyłączenia Kryterium wyłączenia z leczenia jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) brak skuteczności leczenia zgodnie z definicją w pkt. 3; 2) EDSS 8,5 lub więcej; 3) wystąpienie przeciwwskazań do stosowania satralizumabu wg aktualnej ChPL; 4) aktywny nowotwór złośliwy; 5) nietolerancja leczenia satralizumabem; 6) brak współpracy ze strony pacjenta przy realizacji programu.		mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, pokarmowego lub moczowego, pojedynczego oka), iii. wzrost o $\geq 1,0$ pkt. w więcej niż 1 punktowym wyniku układu funkcjonalnego dla danego objawu, z wartością wyjściową wynoszącą co najmniej 1,0, iv. wzrost o $\geq 1,0$ pkt. w wyniku punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów pojedynczego oka z wynikiem początkowym wynoszącym co najmniej 1,0. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. Objawy muszą utrzymywać się przez >24 godziny i nie można ich przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych (np. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, ADR). b) oczekiwane korzyści zdrowotne: – czas do ciężkiego rzutu: 86% pacjentów stosujących monoterapię w ciągu pierwszych 4 lat terapii wolnych od ciężkiego rzutu lub 90% pacjentów stosujących terapię skojarzoną w ciągu pierwszych 4 lat terapii wolnych od ciężkiego rzutu; 2) ocena bezpieczeństwa: a) monitorowanie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych; 3) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 4) uzupełnienie danych zawartych w Elektronicznym Systemie Monitorowania Programów Lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) data rozpoczęcia leczenia, b) daty wystąpienia kolejnych rzutów choroby, c) ocena w skali EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia i co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu d) jakość życia – na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (EQ-5D), e) data zgonu, f) data zakończenia leczenia; 5) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

10.4.2 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67.)

Tabela 34. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67. do MZ 18/12/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) <i>immunoglobuliną ludzką normalną, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</i> 1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria odpowiednio w następujących rozpoznaniach: 1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) 1) potwierdzona: a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów, b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego; 2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania. 1.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	1. Dawkowanie immunoglobuliny dożylniej: 1) pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie iv, ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni. 2) kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. - 2,0 g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 2-5 dni. W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP, miopatii zapalnych i SPS dawkowanie ustala się indywidualnie. 2. Dawkowanie immunoglobulin podskórnych (SCIg, fSCIg), posiadających zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu immunomodulacyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, u grupy chorych otrzymujących IVIg z ustaloną dawką w ciągu ostatnich 2 lub 3 podań IVIg: 1) SCIg Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg masy ciała na tydzień. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką immunoglobuliny dożylniej (obliczaną jako dawka tygodniowa). Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą liczbę razy na tydzień. W przypadku podawania	1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał; 5) proteinogram; 6) EMG; 7) rezonans magnetyczny; 8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych; 10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 11) wzrokowe potencjały wywołane; 12) oznaczenie przeciwciał anti-NMDA; 13) konsultacja ginekologiczna u kobiet; 14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych; 15) w przypadku kwalifikacji do SPS oznaczenie przeciwciał anti-GAD. O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego. 2. Monitorowanie leczenia

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów; 2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej. 1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów: 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c; 2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjale powyżej 45 mmHg); 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%; 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy; 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwskazania do ich stosowania; 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym; 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży. 1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych: 1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych; 2) badanie neurofizjologiczne; 3) rezonans magnetyczny; 4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwskazaniach do ich stosowania. 1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.	dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa powinna być podwojona. Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g./kg mc. na tydzień. 2) fSClg Preparat immunoglobuliny ludzkiej do podawania podskórno z zastosowaniem rekombinowanej hialuronidazy (Ig+rHuPH20). Leczenie rozpoczyna się 2 tygodnie po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej. Zalecana dawka podskórna wynosi od 0,3 do 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc, podawana w 1 lub 2 sesjach w ciągu 1 lub 2 dni. Dawkowanie fSClg zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego 3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych immunoglobulin podskórnych (SClg, fSClg) Immunoglobulina podskórna wydawana jest do domu przez placówkę realizującą program lekowy. Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w placówce realizującej Program Lekowy, warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie, według następującego schematu: a) pacjent odbywa minimum dwie wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku,	2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem immunoglobuliny dożylniej: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kreatyniny w surowicy krwi; 3) oznaczenie aktywności ALT; 4) oznaczenie aktywności AST; 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. 2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem immunoglobuliny dożylniej: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kreatyniny w surowicy krwi; 3) oznaczenie aktywności ALT; 4) oznaczenie aktywności AST; oraz do decyzji lekarza: 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. Należy także ocenić: 7) skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej. 2.3. W przypadku leczenia podtrzymującego CIDP immunoglobuliną podskórną (SClg, fSClg) każdorazowo przed wydaniem kolejnych dawek leku do terapii domowej należy ocenić wyniki poniższych badań. Decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz na podstawie wyników badań i stanu klinicznego. 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kreatyniny w surowicy krwi; 3) oznaczenie aktywności ALT,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.6. Zespół Guillain-Barre w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów: 1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania; 2) narastający niedowład mięśni twarzy; 3) dyzartia; 4) dysfagia; 5) zaburzenia oddechow. 1.7. Choroba Devica (NMO) 1) potwierdzona wykonaniem: a) rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego, b) badania potencjałów wzrokowych, c) badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4), d) badania płynu mózgowo-rdzeniowego; 2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. 1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym 1) potwierdzone wykonaniem: a) rezonansu magnetycznego mózgu, b) badania płynu mózgowo-rdzeniowego, c) badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym; 2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. 1.9. Zespół sztywności uogólnionej (SPS) 1) potwierdzony:	b) wizyty mają na celu edukację pacjenta w zakresie podawania immunoglobuliny podskórnej- samodzielnego lub przez opiekuna, c) pacjent lub opiekun pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania sprzętu do podawania leku, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia, d) pacjent otrzymuje immunoglobulinę podskórną wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury w ośrodku prowadzącym terapię danego pacjenta, e) immunoglobulina podskórna może być wydana dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesięcy.	4) oznaczenie aktywności AST; oraz do decyzji lekarza: 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. Należy także ocenić: 7) skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym danych dotyczących skuteczności leczenia opisanych w pkt 3. kryteriów wyłączenia, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) badaniem EMG, b) oznaczeniem przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (przeciwciał anty-GAD); 2) przy braku skuteczności leczenia objawowego: baklofenem, tynidazyną benzodiazepinami i gabapentyną lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania i istotnych klinicznie objawach SPS. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia: 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia, a w przypadku kontynuacji terapii- pomimo zastosowania każdego kolejnego cyku leczenia; 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO			
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwaną dalej ChPL); 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.			

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 35. Wnioskowany program lekowy „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[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]

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		[REDACTED]

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PRO- GRAMU
[REDACTED]		

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

10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTED]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).....	17
Tabela 2. Kryteria rozpoznania NMOSD (Wingerchuk 2015, PTN 2025).	20
Tabela 3. „Czerwone flagi” – objawy/wyniki badań atypowe dla NMOSD (NEMOS 2023, Wingerchuk 2015).	22
Tabela 4. Diagnostyka różnicowa NMOSD (PTN 2023, PTN 2025).	22
Tabela 5. Choroby imitujące NMOSD (PTN 2025).	23
Tabela 6. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10 G36.0 w latach 2014-2024. [Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 09.04.2025] (AOTMiT Uplizna 2025).	29
Tabela 7. Liczebność pacjentów w programie lekowym B.138.FM w podziale na lata [Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 09.04.2025] (AOTMiT Uplizna 2025).	30
Tabela 8. Charakterystyka chorych na NMOSD leczonych w programie lekowym „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM. do Obwieszczenia MZ 18/12/2025) (AOTMiT Enspryng 2024).	30
Tabela 9. Charakterystyka chorych na NMOSD leczonych w programie lekowym „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67. do Obwieszczenia MZ 18/12/2025) (AOTMiT Enspryng 2024).	30
Tabela 10. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G.36 (ZUS 2025).....	31
Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 G.36 (ZUS 2025).	32
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 G.36 (ZUS 2025).	33
Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G.36 (ZUS 2025).	34
Tabela 14. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.	38
Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Ultomiris (rawulizumab).	44
Tabela 16. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	54
Tabela 17. Liczba pacjentów leczonych SAT w ramach programu lekowego.....	57
Tabela 18. Liczba pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem.....	58
Tabela 19. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.....	59
Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ultomiris w leczeniu NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.	61
Tabela 21. Warunki objęcia refundacją wg rekomendacji CADTH/CDA-AMC (CADTH/CDA-AMC 2024).	62
Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	69
Tabela 23. Kryteria PICOS.	71
Tabela 24. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	76
Tabela 25. Opis komparatora – IST – azatiopryna.	77

Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – IST – azatiopryna.	83
Tabela 27. Opis komparatora – IST – mykofenolan mofetylu.	85
Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – IST – mykofenolan mofetylu.	91
Tabela 29. Opis komparatora – IST – metyloprednizolon.	94
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – IST – metyloprednizolon.	102
Tabela 31. Opis komparatora – IST – rytuksymab.	103
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu NMOSD w ramach programów lekowych (MZ 18/12/2025).	108
Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (załącznik B.138.FM do MZ 18/12/2025).	112
Tabela 34. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67. do MZ 18/12/2025).	116
Tabela 35. Wnioskowany program lekowy „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”	120

Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm diagnostyczny NMOSD (PTN 2025).....	26
Wykres 2. Liczba nowo włączanych pacjentów do programu lekowego B.138.FM na podstawie danych przedstawionych w protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego NMOSD.	42
Wykres 3. Liczba pacjentów otrzymujących satralizumab w ramach PL B.138.FM (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , <i>UR NFZ 5/2025/V</i>).....	57

Piśmiennictwo

- Ajmera 2018** Ajmera MR, Boscoe A, Mauskopf J, Candrilli SD, Levy M. Evaluation of comorbidities and health care resource use among patients with highly active neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2018 Jan 15;384:96-103. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.022.
- 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/>
- AOTMiT
Enspryng 2024** Enspryng (satralizumab) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0). Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. Nr: WS.425.4.2024.3. Data ukończenia: 25.07.2024 r.
- AOTMiT
Enspryng 2024a** Wniosek o objęcie refundacją leku Enspryng (satralizumab) w ramach programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0) Analiza weryfikacyjna Nr: WS.423.1.2024 Data ukończenia: 19.09.2024 r.
- AOTMiT Uplizna 2025** Wniosek o objęcie refundacją leku: Uplizna (inebilizumab) w programie lekowym: B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.3.2025. Data ukończenia: 29 kwietnia 2025
- Arnett 2024** Arnett S, Chew SH, Leitner U, Hor JY, Paul F, Yeaman MR, Levy M, Weinshenker BG, Banwell BL, Fujihara K, Abboud H, Dujmovic Basuroski I, Arrambide G, Neubrand VE, Quan C, Melamed E, Palace J, Sun J, Asgari N, Broadley SA; Guthy Jackson International Clinical Consortium*. Sex ratio and age of onset in AQP4 antibody-associated NMOSD: a review and meta-analysis. *J Neurol.* 2024 Aug;271(8):4794-4812. doi: 10.1007/s00415-024-12452-8.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWTTC 2023** AWTTC. Ravulizumab. Reference numer: 5138. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris4/>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Bagherieh 2023** Bagherieh S, Afshari-Safavi A, Vaheb S, Kiani M, Ghaffary EM, Barzegar M, Shaygannejad V, Zabeti A, Mirmosayyeb O. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023 Jun;44(6):1905-1915. doi: 10.1007/s10072-023-06617-y.
- Bernitsas 2025** Bernitsas E, Rebeira M, Reguant R, Jesus Loreto J, Sullivan J, Crevier E, Olsen A, Osborne BJ. EE465 Financial and Mental Health Burden on Caregivers of Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) in the United States. *Value in Health, Volume 28, Issue 12, S197 - S198*
- BIA Ultomiris 2024** Aestimo s.c. Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzro-kowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), z obecnością przeciwciał przeciwko akwa-porynie 4. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2024.
- CADTH/CDA-AMC 2024** CADTH/CDA-AMC. Ravulizumab. Project Number: SR0785-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/ravulizumab-3>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.

- Carnero Contentti 2023** Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, Criniti J, Pappolla A, Miguez J, Cristiano E, Patrucco L, Liwacki S, Tkachuk V, Balbuena ME, Vrech C, Deri N, Correale J, Marrodon M, Ysraelit MC, Leguizamon F, Luetic G, Menichini ML, Tavolini D, Mainella C, Zanga G, Burgos M, Hryb J, Barboza A, Lazaro L, Alonso R, Fernández Liguori N, Nadur D, Alonso Serena M, Caride A, Paul F, Rojas JI. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorder patients in an Argentinean population: A study from the RelevEM registry. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2023 Oct 17;9(4):20552173231205444. doi: 10.1177/20552173231205444.
- Chan 2021** Chan KH, Lee CY. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 11;22(16):8638. doi: 10.3390/ijms22168638.
- ChPL Imuran 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran z dnia 31.10.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- ChPL MabThera 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera z dnia 15.05.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h067.htm>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- ChPL Metypred 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred z dnia 04.03.2025 r. r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- ChPL Mycofit 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit z dnia 30.05.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- ChPL Ultomiris 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris z dnia 11.09.2025 r. - VR/0000271811 (opublikowano na portalu EMA 22.10.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Du 2021** Du Q, Shi Z, Chen H, Zhang Y, Wang J, Qiu Y, Zhao Z, Zhang Q, Zhou H. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jul;8(7):1471-1479. doi: 10.1002/acn3.51404.
- EPAR Ultomiris 2023** EMA. Assessment report. Ultomiris. Procedure No. EMEA/H/C/004954/II/0032. 30 March 2023. EMA/182657/2023. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Esiason 2024** Esiason DC, Ciesinski N, Nurse CN, Erler W, Hattrich T, Deshpande A, Virginia O'Hayer C. The psychological burden of NMOSD - a mixed method study of patients and caregivers. *PLoS One*. 2024 Mar 29;19(3):e0300777. doi: 10.1371/journal.pone.0300777.
- Exuzides 2021** Exuzides A, Sheinson D, Sidiropoulos P, Gholizadeh S, Magrini F, Surinach A, Cook L, Meyer CS, Yeaman MR. The costs of care from a US claims database in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2021 Aug 15;427:117553. doi: 10.1016/j.jns.2021.117553.
- Francis 2024** Francis A, Gibbons E, Yu J, Johnston K, Rochon H, Powell L, Leite MI, Huda S, Kielhorn A, Palace J. Characterizing mortality in patients with AQP4-Ab+ neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Jul;11(7):1942-1947. doi: 10.1002/acn3.52092.
- Giglhuber 2022** Giglhuber K, Berthele A. Adverse Events in NMOSD Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 9;23(8):4154. doi: 10.3390/ijms23084154.
- Gospodarczyk-Szot 2016** Gospodarczyk-Szot K., Nojszewska M., Podlecka-Piętowska A., Zakrzewska-Pniewska B., Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devica (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO, *Pol. Przegl. Neurol* 2016;12(4):196-205.

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

- HAS 2023** HAS. ULTOMIRIS (ravulizumab) - Neuromyélie optique. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 03 août 2023. Dostępe online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456902/fr/ultomiris-ravulizumab-neuromyelite-optique
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- HAS 2023a** HAS. ULTOMIRIS (ravulizumab) - Neuromyélie optique. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 11 sept. 2023. Dostępe online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460121/fr/ultomiris-ravulizumab-neuromyelite-optique
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- 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. Dostępe online pod adresem: www.training.cochrane.org/handbook.
- Hughes 2022** Hughes DA, Bourke S, Jones A, Bhatt R, Huda S, Mutch K, Jacob A. Health utilities and costs for neuromyelitis optica spectrum disorder. Orphanet J Rare Dis. 2022 Apr 7;17(1):159. doi: 10.1186/s13023-022-02310-z.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępe online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en/#/>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01 Dostępe online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- IQWiG 2023** IQWiG. [A23-50] Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen [NMOSD]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.09.2023. Dostępe online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-50.html>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- KE 2019** *Ultomiris* KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 2.7.2019 r. przyznająca na postawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Ultomiris – Rawulizumab. Bruksela, dnia 2.7.2019 C(2019)5152 (final). Dostępe online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190702145224/dec_145224_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- KE 2023** *Ultomiris* KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 5.5.2023 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2019)5152(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Ultomiris - Rawulizumab”. Bruksela, dnia 5.5.2023. C(2023)3166 (final). Dostępe online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230505159291/dec_159291_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Kleiter 2022** Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, Javed A, Mayes D, Büdingen HV, Klingelschmitt G, Stokmaier D, Bennett JL. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Dec 8;10(1):e200071. doi: 10.1212/NXI.000000000200071.
- Krzyżanowska 2023** Krzyżanowska M., Kozon K., Olszewski J., Patyra A. Efficacy of satralizumab therapy in the treatment of NMOSD. Prospects in Pharmaceutical Sciences, 2023: 21(3), 64-68. DOI: <https://doi.org/10.56782/pp.s.166>

- Mutch 2017** Mutch K, Methley A, Hamid S, Moore P, Jacob A. If they are OK, we are OK: the experience of partners living with neuromyelitis optica. *Disabil Rehabil.* 2017 Jun;39(13):1279-1286. doi: 10.1080/09638288.2016.1193233.
- MZ 18/12/2025** Obwieszczenie z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku.
- 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 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.
- NCPE 2025** NCPE. Ravulizumab (Ultomiris®). HTA ID: 25013. Indication: Ravulizumab (Ultomiris®) is indicated for the treatment of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorder who are anti-aquaporin 4 antibody positive. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/ravulizumab-ultomiris-hta-id-25013/>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- NEMOS 2023** Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Kümpfel T, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Tumani H, Wildemann B, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol.* 2023 Jul;270(7):3341-3368. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0.
- NEMOS 2024** Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Jarius S, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Trebst C, Tumani H, Warnke C, Wildemann B, Berthele A; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* 2024 Jan;271(1):141-176. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z. Epub 2023 Sep 7. Erratum in: *J Neurol.* 2024 Jun;271(6):3702-3707. doi: 10.1007/s00415-024-12288-2.
- NICE 2023** NICE. Ravulizumab for treating AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (terminated appraisal). Technology appraisal. Reference number:TA941. Published: 20 December 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta941>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Osborne 2022** Osborne B, Bernitsas E, Taylor N, Zeng F, Anatchkova M, Kielhorn A. Activity Impairment and Support Needs in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: a Patient's Perspective. *ECTRIMS.* 2022. Dostępne online pod adresem: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/302746/1/13524585221123687.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Osborne 2025** Osborne B, Rebeira M, Reguant R, Loreto J, Sullivan J, Crevier E, Olsen A, Bernitsas E. PCR43 Characterizing and Quantifying Impacts of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) on Patients and Caregivers. *Value in Health, Volume 28, Issue 12, S554*
- Paul 2018** Paul F, Murphy O, Pardo S, Levy M. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Mar;27(3):265-271. doi: 10.1080/13543784.2018.1443077.

- Paul 2023** Paul F, Marignier R, Palace J, Arrambide G, Asgari N, Bennett JL, Cree BAC, De Sèze J, Fujihara K, Kim HJ, Hornby R, Huda S, Kissani N, Kleiter I, Kuwabara S, Lana-Peixoto M, Law L, Leite MI, Pandit L, Pittock SJ, Quan C, Ramanathan S, Rotstein D, Saiz A, Sato DK, Vakhnin-Dembinsky A. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 May 31;10(4):e200124. doi: 10.1212/NXI.0000000000200124.
- PBAC 2024** PBAC. Public Summary Document - November 2024 PBAC Meeting RAVULIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 3 mL, Solution concentrate for I.V. infusion 1,100 mg in 11 mL, Ultomiris®, Alexion Pharmaceuticals Australasia Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/ravulizumab-PSD-November-2024>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- 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 Jun;93(6):1053-1068. doi: 10.1002/ana.26626.
- 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.
- PTN 2023** Zakrzewska-Pniewska B, Bartosik-Psujek H, Broła W, Gołębiowski M, Kalinowska A, Kułakowska A, Mirowska-Guzel D, Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A, Stasiołek M, Wawrzyniak S, Adamczyk-Sowa M. Zasady diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2023; 19(1): 24-37. doi: 10.5603/PPN.a2023.0004.
- PTN 2025** Zakrzewska-Pniewska B, Bartosik-Psujek H, Broła W i in. Update on diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — recommendations of Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of Polish Neurological Society. *Neurologia i Neurochirurgia Polska Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2025, Volume 59, no. 1, pages: 6–19. DOI: 10.5603/pjnns.100945
- PTSR 2024** Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Fundusz Medyczny szansą dla chorych na NMOSD w Polsce? Dostępne online pod adresem: <https://ptsr.org.pl/strona/165,fundusz-medyczny-szansa-dla-chorych-na-nmosd-w-polsce>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Royston 2021** Royston M, Kielhorn A, Weycker D, Shaff M, Houde L, Tanvir I, Bhattacharyya S, Levy M. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Clinical Burden and Cost of Relapses and Disease-Related Care in US Clinical Practice. *Neurol Ther.* 2021 Dec;10(2):767-783. doi: 10.1007/s40120-021-00253-4.
- 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. *Mult Scler.* 2025 Sep;31(3 Suppl):P867.
- Selmaj 2019** Selmaj K., Selmaj I., Novel emerging treatments for NMOSD, *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(5):317-326. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0049
- Shumway 2024** Shumway CL, Patel BC, Tripathy K, De Jesus O. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2024 Jan 8. W: StatPearls. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572108/>

Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.

- Siriratnam 2023** Siriratnam P, Huda S, Butzkueven H, van der Walt A, Jokubaitis V, Monif M. A comprehensive review of the advances in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Autoimmun Rev.* 2023 Dec;22(12):103465. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103465.
- SMC 2024** SMC. Ravulizumab (Ultomiris). SMC ID: SMC2658. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-nonsub-smc2658/>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- UR 29/2024/IV NFZ** Uchwała Rady NFZ nr 29/2024/IV z dnia 17.10.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
- UR NFZ 5/2025/V** Uchwała Nr 5/2025/V z dnia 24.10.2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r.
- Wingerchuk 2015** Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- Yamamura 2019** Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., ... & SAKURAKy Study Group. (2019). Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *New England Journal of Medicine*, 381(22), 2114-2124.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.
- Zwiernik 2022** Zwiernik K, Kwaśniak-Butowska M, Bonek R, Sławek J. Late and very late onset neuromyelitis optica spectrum disorders – a case series. *Aktualn Neurol* 2022; 22(4): 185–191. DOI: 10.15557/AN.2022.0023