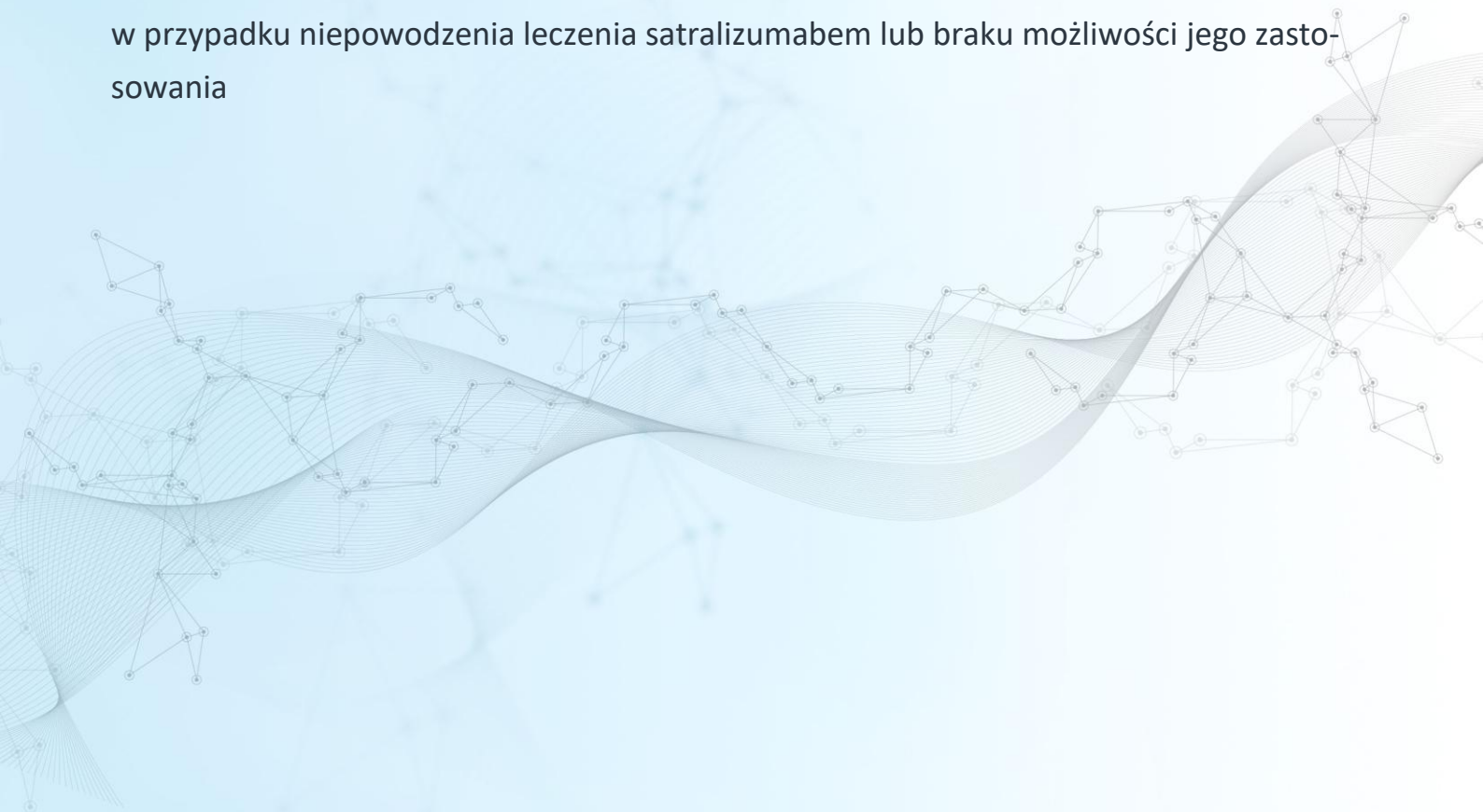


# Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

## 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  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Spis treści

|       |                                                               |    |
|-------|---------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Uwagi do całości analiz.....                                  | 5  |
| 1.1   | Uwaga 1.....                                                  | 5  |
| 1.1.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 6  |
| 2     | Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji ..... | 9  |
| 2.1   | Uwaga 2.....                                                  | 9  |
| 2.1.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 9  |
| 3     | Uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL).....                 | 14 |
| 3.1   | Uwaga 3.....                                                  | 14 |
| 3.1.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 15 |
| 3.2   | Uwaga 4.....                                                  | 16 |
| 3.2.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 17 |
| 3.3   | Uwaga 5.....                                                  | 20 |
| 3.3.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 20 |
| 3.4   | Uwaga 6.....                                                  | 21 |
| 3.4.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 21 |
| 3.5   | Uwaga 7.....                                                  | 25 |
| 3.5.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 26 |
| 4     | Uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE) .....               | 27 |
| 4.1   | Uwaga ogólna .....                                            | 27 |
| 4.1.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 27 |
| 4.2   | Uwaga 8.....                                                  | 27 |
| 4.2.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 28 |
| 4.3   | Uwaga 9.....                                                  | 29 |
| 4.3.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 30 |
| 4.4   | Uwaga 10.....                                                 | 34 |
| 4.4.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 35 |
| 5     | Uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA).....           | 35 |
| 5.1   | Uwaga 11.....                                                 | 35 |
| 5.1.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 36 |
| 5.2   | Uwaga 12.....                                                 | 39 |
| 5.2.1 | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                   | 40 |

|         |                                                                                                                                           |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3     | Uwaga 13.....                                                                                                                             | 42 |
| 5.3.1   | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                                                                                               | 43 |
| 6       | Uwagi dotyczące wskazania źródeł danych.....                                                                                              | 44 |
| 6.1     | Uwaga 14.....                                                                                                                             | 44 |
| 6.1.1   | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                                                                                               | 44 |
| 6.2     | Uwaga 15.....                                                                                                                             | 45 |
| 6.2.1   | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                                                                                               | 45 |
| 7       | Dodatkowe prośby.....                                                                                                                     | 45 |
| 7.1     | Prośba 1.....                                                                                                                             | 45 |
| 7.1.1   | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                                                                                               | 46 |
| 7.1.1.1 | Aktualizacja analizy ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa opublikowanych na stronach internetowych.....                     | 49 |
| 7.2     | Prośba 2.....                                                                                                                             | 51 |
| 7.2.1   | Odpowiedź wnioskodawcy.....                                                                                                               | 51 |
| 7.3     | Prośba o aktualizację przeglądu systematycznego po dacie złożenia wniosku.....                                                            | 53 |
| 7.3.1   | Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....                                                                                                | 53 |
| 7.3.1.1 | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....                                                                                            | 56 |
| 7.3.1.2 | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....                                           | 56 |
| 7.3.2   | Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....                                                                                               | 58 |
| 7.3.3   | Dodatkowa analiza wyników badania <i>CHAMPION-NMOSD</i> w zależności od wcześniejszego leczenia rytuksymabem ( <i>Bennett 2026</i> )..... | 58 |
|         | Piśmiennictwo.....                                                                                                                        | 62 |

## 1 Uwagi do całości analiz

### 1.1 Uwaga 1

*Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejący (aktualny) sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. W związku z powyższym, w przedłożonych analizach jako komparator poza standardowym leczeniem immunosupresyjnym (IST) należy również uwzględnić rytuksymab i immunoglobuliny. Biorąc pod uwagę, że w polskiej praktyce klinicznej populacja docelowa ma zapewnione leczenie lekami immunosupresyjnymi w ramach refundacji aptecznej, immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67, a także rytuksymabem w ramach RDTL, wybór placebo jako komparatora jest niezasadny.*

*Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że immunoglobuliny stanowią opcję terapeutyczną w leczeniu długoterminowym w wybranych sytuacjach klinicznych, w tym u pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia (NEMOS 2024, PTN 2025). Kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67. obejmują nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego lub występujące przeciwwskazania do jego zastosowania. W opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę powyższe, immunoglobuliny również powinny zostać uwzględnione jako jedna z technologii alternatywnych. W populacji pacjentów z NMOSD wytyczne wskazują rytuksymab jako leczenie pierwszego rzutu lub jako jedną z opcji terapeutycznych obok innych przeciwciał monoklonalnych, w tym satralizumabu i rawulizumabu (SNS 2025, PTN 2025, MENACTRIMS 2026). Rytuksymab jest finansowany w ramach RDTL we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36). Dostęp rytuksymabu w ramach RDTL oznacza, że jest on finansowany ze środków publicznych po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowane ze środków publicznych, a zatem stanowi technologię alternatywną zarówno w populacji pacjentów w przypadku niepowodzenia terapii satralizumabem, jak też braku możliwości jej zastosowania.*

*W związku z oceną produktu leczniczego Uplizna (inebilizumab) w ramach programu lekowego B.138.FM i uzyskaniu warunkowo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT1, zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie jako komparatora, obok immunoglobulin, IST i rytuksymabu, również wyżej wymienionej technologii. Uwzględnienie inebilizumabu należy również uznać za zasadne w świetle aktualnych*

wytycznych klinicznych. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, do leczenia inebilizumabem mogą być kwalifikowani pacjenci w gorszym stanie w skali EDSS względem satralizumabu (0-8 vs 0-6,5), a zatem inebilizumab może być stosowny w przypadku braku możliwości zastosowania satralizumabu.

Proszę o aktualizację przedstawionych analiz, z uwzględnieniem komparatorów odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną oraz aktualne wytyczne kliniczne. Należy wskazać, iż powyższa uwaga powinna mieć zastosowanie nie tylko w analizie klinicznej, ale również w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Biorąc pod uwagę powyższe analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 2–5 Rozporządzenia, § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1–4 Rozporządzenia.

### 1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagi zgłoszone przez Analityków Agencji Wnioskodawca podtrzymuje wybór komparatora przyjęty w przedłożonych analizach (leczenie immunosupresyjne/BSC ± placebo) jako zasadny. Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych chorych z AQP4+ NMOSD po niepowodzeniu leczenia satralizumabem lub przy braku możliwości jego zastosowania (przeciwwskazania/nietolerancja zgodnie z ChPL lub zapisami programu lekowego B.138.FM). Jest to ściśle zdefiniowana subpopulacja kolejnej linii leczenia celowanego, a nie ogólna populacja chorych z NMOSD. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, komparatorem w pierwszej kolejności powinien być istniejący, refundowany sposób postępowania. W zdefiniowanej populacji brak jest dedykowanej technologii lekowej ukierunkowanej wyłącznie na pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do satralizumabu. Aktualną, powszechną praktyką kliniczną pozostaje standardowe, przewlekłe leczenie immunosupresyjne (IST/BSC). Należy stanowczo podkreślić, że placebo nie zostało wybrane jako samodzielny komparator. W badaniu rejestracyjnym CHAMPION-NMOSD zastosowano zewnętrzną grupę kontrolną z badania PREVENT, przy czym chorzy w obu ramionach mogli kontynuować stabilne leczenie IST. W analizie przedstawiono zatem dowody dla porównania rawulizumab ± IST względem placebo/BSC ± IST, co stanowi dokładne odzwierciedlenie rzeczywistej alternatywy terapeutycznej w analizowanej populacji.

Odnosząc się do immunoglobulin (IVIg) należy wskazać, że technologia ta nie spełnia kryteriów komparatora z uwagi na całkowicie odmienne pozycjonowanie terapeutyczne: Zgodnie z aktualnymi, obowiązującymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2025 r. IVIg są wskazane w

leczeniu **opornych na sterydy rzutów choroby**. Preferuje się je w leczeniu ostrych rzutów u kobiet w ciąży, ze względu na mniejsze ryzyko niestabilności krążeniowej w porównaniu do plazmaferezy (PLEX).

Zgodnie z niemieckimi wytycznymi *NEMOS 2024* IVIg mogą być rozważane jako opcja terapeutyczna w NMOSD, znajdując zastosowanie w szczególności w populacji pediatrycznej, u pacjentów z przeciwwskazaniami do innych technologii medycznych oraz w ramach leczenia skojarzonego (ang. *add-on*). Należy jednak kategorycznie podkreślić, że jakość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tej interwencji jest niska, jako że baza dowodowa ogranicza się do analiz o niskiej wiarygodności metodycznej w hierarchii EBM – tj. pojedynczych opisów przypadków oraz serii przypadków. Mimo iż opracowania te sygnalizują potencjał IVIg w zakresie redukcji częstości rzutów choroby, brakuje wysokiej jakości badań randomizowanych (RCT) potwierdzających przewlekłą skuteczność tej interwencji. Tym samym rola profilaktyczna IVIg pozostaje słabo udokumentowana i winna być ograniczona wyłącznie do ściśle wyselekcjonowanych, niszowych subpopulacji klinicznych.

Wytyczne *MENACTRIMS 2026* i *SNS 2025* również sytuują IVIg jako opcję leczenia ostrego rzutu choroby, w sytuacjach, gdy plazmafereza (PLEX) jest niedostępna lub przeciwwskazana.

Tym samym IVIg nie stanowią rutynowego standardu profilaktyki w docelowej populacji.

W odniesieniu do inebilizumab (produktu leczniczego Uplizna) pragniemy wskazać, że lek ten nie stanowi właściwego komparatora, gdyż:

- Na dzień złożenia niniejszego wniosku inebilizumab **pozostawał technologią nierefundowaną** w ramach programu B.138.FM (warunkowo pozytywna rekomendacja AOTMiT nr 58/2025). Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, technologia nierefundowana nie może stanowić podstawowego komparatora odzwierciedlającego aktualny sposób postępowania. Ponadto, biorąc pod uwagę datę wpłynięcia do Agencji wniosku o objęcie refundacją leku Uplizna we wskazaniu NMOSD (15.01.2025) i fakt, że nie jest ona obecnie refundowana, można założyć negatywną decyzję refundacyjną.
- Dodatkowo inebilizumab jest obecnie na liście leków niepodlegających finansowaniu w ramach RDTL we wskazaniu NMOSD, a zatem wydaje się bardzo mało prawdopodobne, aby był finansowany w tym wskazaniu (*RDTL 07/07/2026*).

Włączenie rytuksymabu jako formalnego komparatora jest nieuzasadnione z następujących względów:

- Lek nie posiada rejestracji we wskazaniu NMOSD. Jego finansowanie odbywa się wyłącznie w trybie Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), stanowiąc terapię ograniczoną do wybranych pacjentów, a nie standard postępowania
- Baza dowodowa dla rytuksymabu jest wysoce ograniczona. Jedyne opublikowane badanie z randomizacją (*RIN-1*) charakteryzuje się fundamentalnymi ograniczeniami metodycznymi. Jak słusznie zauważają autorzy systematycznego przeglądu *Clardy 2024*, badanie to nie kwalifikuje się do włączenia do sieciowych metaanaliz z uwagi na skrajnie małą próbę badawczą oraz włączenie pacjentów o znacznie łagodniejszym rokowaniu (chorzy z postacią jednofazową, niewymagana historia wcześniejszych rzutów, niższy wyjściowy wskaźnik ARR). Zestawienie tych danych z badaniem *CHAMPION-NMOSD* jest więc niemożliwe. Nawet więc rozważając rytuksymab jako potencjalny komparator (albo terapię dodaną do standardowego leczenia immunosupresyjnego/BSC) **nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy porównawczej**.
- W ramach przeprowadzonej na życzenie AOTMiT aktualizacji wyszukiwania natrafiono także na retrospektywną analizę danych RWE obejmującą inhibitory C5 (N = 21) i rytuksymab (N = 192) w leczeniu NMOSD (*Bilodeau 2026*). Ponieważ wyniki dla inhibitorów C5 (ekulizumab, rawulizumab) przedstawiono łącznie (nie było nawet określone ilu chorych otrzymywało dany lek) oraz byli to pacjenci na różnych etapach leczenia, w tym rozpoczynający pierwszą terapię, ostatecznie publikacji nie włączono do przeglądu systematycznego. W przypadku stosowania inhibitorów C5 w porównaniu z rytuksymabem ryzyko nawrotu było istotnie niższe (HR 0,12; 95% CI 0,07–0,24), podobnie roczne wskaźniki nawrotów (ARR) były najniższe dla inhibitorów C5 (0; 95% CI 0–0,063). Złożony punkt końcowy obejmujący nawrót, SIAE oraz TLAE wskazywał znaczącą korzyść inhibitorów C5 (HR 0,22; 95% CI 0,05–0,67) w porównaniu z rytuksymabem. Inhibitory C5 charakteryzowały się także niższą częstością występowania ciężkich zakażeń (stosunek wskaźników zapadalności 0,16; 95% CI 0,05–0,42 vs rytuksymab) (*Bilodeau 2026*).
- Należy także zauważyć, że skuteczność rawulizumabu w badaniu *CHAMPION-NMOSD* wykazano niezależnie od faktu, czy pacjent był wcześniej eksponowany na rytuksymab (36,2% chorych w badaniu). Analiza podgrup wykazała istotną redukcję ryzyka rzutu zarówno u chorych otrzymujących rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem (HR = 0,063; 95% CI: 0,000; 0,562; p = 0,0078), jak i u nieotrzymujących (HR = 0,019; 95% CI: 0,000; 0,142; p = 0,0001).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wybór standardowego leczenia immunosupresyjnego (IST/BSC) z uwzględnieniem kontroli placebo, w pełni oddaje standard opieki dla zdefiniowanej subpopulacji pacjentów i jest jedynym uzasadnionym metodycznie komparatorem.

## 2 Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji

### 2.1 Uwaga 2

*Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Analizy nie są aktualne na dzień składania wniosku, tj. 16.02.2026 r. w zakresie:*

- a) wytycznych klinicznych – w analizach nie uwzględniono wytycznych klinicznych: SNS 2025, MENAC-TRIMS 2026 opublikowanych przed datą złożenia wniosku;*
- b) rekomendacji refundacyjnych – w analizach nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnych: G-BA 2023, ZIN 2025 opublikowanych przed datą złożenia wniosku;*
- c) Zarządzenia Prezesa NFZ – w BIA i AE powoływano się na uchylone na dzień składania wniosku zarządzenie NFZ (NFZ 57/2025/DSOZ);*
- d) Uchwały Rady NFZ – w APD, BIA powołano się na Uchwałę Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2025 r. (UR NFZ 5/2025/V), podczas gdy na dzień składania wniosku dostępne było już sprawozdanie za III kwartał (Uchwała Nr 15/2025/V z dnia 22.12.2025 r.), a obecnie opublikowane jest również sprawozdanie za IV kwartał 2025 r. (Uchwała Nr 11/2026/V z dnia 13.04.2026 r.).*
- e) Obwieszczenia MZ – jako źródło danych dla kosztów jednostkowych immunoglobulin (AE str. 51) oraz dla kosztów związanych z rzutem NMOSD według EDSS (BIA str. 28) przyjęto nieaktualne na dzień składania wniosku, Obwieszczenie MZ z dnia 17 września 2025 r. Proszę o uwzględnienie w analizach ww. wytycznych, rekomendacji refundacyjnych oraz aktualizację przywołanych aktów do obowiązującego stanu prawnego.*

#### 2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższe uwagi pragniemy przekazać odpowiedź dotyczącą aktualizacji:

- a) wytycznych klinicznych

Odnosząc się do powyższej uwagi pragniemy zaznaczyć, że zgodnie z opisem zawartym w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD), kryteria włączenia publikacji zakładały identyfikację oraz uwzględnienie dokumentów opracowanych wyłącznie przez wiodące organizacje/ towarzystwa naukowe: polskie, europejskie, północnoamerykańskie oraz instytucje o zasięgu międzynarodowym. Dokument *SNS 2025*, będący opracowaniem panelu ekspertów z Arabii Saudyjskiej, został poprawnie zidentyfikowany podczas procesu wyszukiwania, jednak odrzucono go na etapie selekcji ze względu na niespełnienie zdefiniowanych *a priori* kryteriów geograficznych.

W odniesieniu do wytycznych *MENACTRIMS 2026* w przedłożonym APD pragniemy wyjaśnić, że brak ich opisu wynika bezpośrednio z przyjętej daty odcięcia dla przeglądu. Strategia wyszukiwania wytycznych klinicznych została zrealizowana w dniu 19 stycznia 2026 r. Dokument *MENACTRIMS 2026* został natomiast udostępniony w formie elektronicznej (Epub) w dniu 27 stycznia 2026 r. Z uwagi na fakt, iż publikacja nastąpiła po dacie przeprowadzenia wyszukiwania, wytyczne te nie mogły zostać zidentyfikowane i uwzględnione w pierwotnej wersji APD. Dodatkowo, podobnie jak dokument *SNS 2025*, praca ta została przygotowana przez zespół ekspertów z towarzystw spoza określonego w APD obszaru geograficznego poszukiwać tj. przez Bliskowschodni i Północnoafrykański Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym (*MENACTRIMS*). Mając na uwadze wymóg zapewnienia aktualności analiz na dzień złożenia wytyczne *MENACTRIMS 2026* zostały poddane krytycznej ocenie i włączone. Jednocześnie, w celu wyjścia naprzeciw oczekiwaniom Analitykom AOTMiT i zapewnienia maksymalnej przejrzystości, uzupełniono odpowiedź również o wytyczne *SNS 2025*. W związku z powyższym ich opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Uzupełnienie wyszukiwania wytycznych klinicznych.

| Dokument               | Rekomendowane postępowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>MENACTRIMS 2026</i> | <p><b><u>Leczenie nawrotów/rzutów:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie wysokimi dawkami glikokortykosteroidów i/lub plazmaferezą (z ang. <i>plasma exchange</i>, PE) powinno zostać wdrożone tak wcześnie, jak to możliwe. Wczesne leczenie rzutów choroby jest kluczowe dla zapewnienia odpowiedniej poprawy stanu klinicznego.</li> <li>U pacjentów wykazujących niewystarczającą odpowiedź na wysokie dawki glikokortykosteroidów, należy na wczesnym etapie wdrożyć leczenie z wykorzystaniem plazmaferezy (PE).</li> <li>Plazmafereza powinna być stosowana jako terapia początkowa, preferencyjnie wdrożona w ciągu pierwszych 2 dni, u pacjentów charakteryzujących się: <ul style="list-style-type: none"> <li>niepełną odpowiedzią kliniczną na leczenie glikokortykosteroidami podczas poprzednich rzutów choroby,</li> <li>adekwatną odpowiedzią na plazmaferezę podczas poprzednich rzutów choroby,</li> <li>rzutami choroby o ciężkim przebiegu, skutkującymi znaczną niesprawnością.</li> </ul> </li> </ul> |

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

## Dokument Rekomendowane postępowanie

- Terapia skojarzona, obejmująca jednocześnie zastosowanie wysokich dawek glikokortykosteroidów oraz plazmaferezy, może być stosowana w przypadkach rzutów choroby skutkujących znaczną nieśprawnością.

### Opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z NMOSD AQP4-IgG(+)

- Terapie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych (rytuksymab, ekulizumab, [rawulizumab](#), inebilizumab, tocilizumab lub satralizumab) powinny być oferowane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (NMOSD AQP4-IgG+), przy czym ostateczny wybór warunkowany jest ich dostępnością oraz uwarunkowaniami farmakoeconomicznymi (przystępnością cenową).
- Rytuksymab jest stosowany poza zarejestrowanymi wskazaniami (tryb *off-label*) w większości państw, jednakże jego szerokie wykorzystanie w praktyce klinicznej wynika z korzystnego profilu kosztowego z perspektywy płatnika.
- Optymalizacja schematu dawkowania rytuksymabu w oparciu o monitorowanie repopulacji limfocytów B jest postępowaniem akceptowalnym, jednakże powinna być realizowana wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach dysponujących odpowiednią wiedzą ekspercką w zakresie zarządzania pacjentami z NMOSD.
- W subpopulacji pacjentów doświadczających ciężkich rzutów choroby (skutkujących nieśprawnością) lub charakteryzujących się niepełnym powrotem do zdrowia, jako terapię pierwszego rzutu można zaproponować inhibitory układu dopełniacza. Wynika to z faktu, iż w pierwotnych badaniach klinicznych wykazały one prawdopodobnie najwyższą skuteczność, aczkolwiek należy podkreślić ograniczenia metodyczne wynikające z prób bezpośredniego zestawiania różnych badań klinicznych (charakteryzujących się odmiennymi populacjami, kryteriami włączenia oraz definicjami rzutu choroby).
- Zastosowanie konwencjonalnych leków immunosupresyjnych w monoterapii powinno zostać ograniczone wyłącznie do pacjentów, u których uzyskano na nich stabilizację stanu klinicznego, lub tych, u których z obiektywnych przyczyn niemożliwe jest wdrożenie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi.
- Przełamanie leczenia (z ang. *breakthrough disease*) zdefiniowano jako wystąpienie rzutu choroby w trakcie prowadzonej farmakoterapii, pomimo upływu czasu wystarczającego do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego zastosowanej interwencji.
- W przypadku wystąpienia przełamania leczenia w trakcie stosowania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych, rekomendowana jest eskalacja terapii do jednego z dostępnych przeciwciał monoklonalnych.
- W przypadku wystąpienia przełamania leczenia w trakcie terapii przeciwciałem monoklonalnym, rekomendowana jest zmiana technologii medycznej (z ang. *switch*) na inne przeciwciało monoklonalne o odmiennym mechanizmie działania. Konwencjonalne leki immunosupresyjne mogą zostać włączone jako terapia dodana (z ang. *add-on*), w sytuacji, gdy inne przeciwciała monoklonalne są niedostępne lub nieuzasadnione kosztowo.
- Po wystąpieniu pierwszego rzutu choroby lub w momencie zmiany schematu leczenia, rekomendowane jest wdrożenie leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem doustnego prednizonu (w dawce 1 mg/kg m.c./dobę). Terapię tę należy kontynuować do momentu zainicjowania docelowego leczenia długoterminowego i osiągnięcia przez nie oczekiwanej skuteczności klinicznej, po czym należy rozpocząć proces stopniowego redukcji dawki (z ang. *tapering*).
- U pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+, terapia powinna być kontynuowana w możliwie najdłuższym horyzoncie czasowym.
- Pacjenci niepoddawani leczeniu farmakologicznemu powinni podlegać rygorystycznemu monitorowaniu klinicznemu pod kątem wystąpienia jakichkolwiek obiektywnych dowodów świadczących o reakcji choroby.

## SNS 2025 Leczenie NMOSD: ostre rzuty choroby

- Glikokortykosteroidy:
  - Dożylny metyloprednizolon (IV-MP) w dawce 1 g/dobę przez 3–5 dni powinien być podawany jako leczenie pierwszego rzutu w ostrych rzutach NMOSD [Jakość dowodów (GRADE): Wysoka (Grade A)]
- Plazmafereza (z ang. *Plasma Exchange*, PLEX)
  - Zastosowanie plazmaferezy należy rozważyć u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej na leczenie wysokimi dawkami glikokortykosteroidów w ciągu 48–72 godzin, a



| Dokument | Rekomendowane postępowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | <p>leczenia (z ang. <i>tapering</i>). Niemniej jednak dokładne ustalenie harmonogramu tego procesu oraz odpowiedniego podejścia metodycznego wymaga przeprowadzenia dalszych badań naukowych [Jakość dowodów (GRADE): Umiarkowana (Grade B)]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jakakolwiek decyzja o całkowitym zaprzestaniu farmakoterapii powinna być podjęta po dogłębnej dyskusji pomiędzy pacjentem a lekarzem prowadzącym, z uwzględnieniem takich zmiennych jak: wywiad rzutów u pacjenta (ich częstość, stopień ciężkości oraz stopień odzyskania funkcji), potencjalna lub udokumentowana toksyczność zastosowanego leczenia, czas trwania terapii oraz uwarunkowania osobiste (np. plany prokreacyjne) [Jakość dowodów (GRADE): Umiarkowana (Grade B)]</li> </ul> |

#### b) rekomendacji refundacyjnych

W przedłożonym wraz z APD opisie rekomendacji refundacyjnych z zakresu rynku niemieckiego uwzględniono pierwotną ocenę opublikowaną przez Instytut ds. Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (IQWiG 2023). Zasadna jest jednak uwaga wskazująca na konieczność uwzględnienia również ostatecznej decyzji Federalnego Wspólnego Komitetu (G-BA 2023). Brak uwzględnienia rekomendacji wydanej przez holenderski *Zorginstituut Nederland* (ZIN) wynikał z przyjętych założeń i organizacja ta nie znajdowała się na predefiniowanej w metodyce liście głównych agencji HTA podlegających rutynowemu przeszukiwaniu. Obydwa wskazane dokumenty (G-BA 2023 oraz ZIN 2025) przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Uzupełnienie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ultomiris (G-BA 2023 oraz ZIN 2025).

| Kraj     | Organizacja (skrót nazwy)                                                       | Data | Rekomendacja                           | Uwagi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niemcy   | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG) | 2023 | brak dodatkowych korzyści klinicznych  | <u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+.<br>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).                                                                                                                                                                                                                                                        |
|          | <i>Gemeinsamen Bundesausschusses</i> (G-BA)                                     | 2023 | lek finansowany ze środków publicznych | <u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+.<br>Eksperti G-BA podtrzymali ocenę IQWiG (G-BA 2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Holandia | <i>Zorginstituut Nederland</i> (ZIN)                                            | 2025 | pozytywna                              | (ZIN) rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie rawulizumabu (Ultomiris®) z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Wskazanie refundacyjne powinno obejmować wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem NMOSD, którzy są serododatni pod kątem obecności przeciwciał anty-AQP4 i nie kwalifikują się do dalszego leczenia rytuksymabem.<br><b>Kluczowe warunki farmakoeconomiczne:</b> Włączenie przedmiotowej technologii medycznej do pakietu świadczeń gwarantowanych nie może wygenerować dodatkowych kosztów (inkrementalnych) w stosunku do aktualnego standardu |

#### 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

| Kraj | Organizacja<br>(skrót nazwy) | Data | Rekomendacja | Uwagi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|------------------------------|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                              |      |              | postępowania (komparatorów), tj. terapii z wykorzystaniem ekulizumabu, inebilizumabu oraz satralizumabu. Ponadto ZIN postuluje integrację rawulizumabu z wdrożonym w 2020 r. przez płatników (ubezpieczycieli zdrowotnych) „porozumieniem dla leków sierocych” (z hol. <i>weesgeneesmiddelenarrangement</i> ), w ramach którego ustrukturyzowano dostęp do leczenia NMOSD za pomocą ekulizumabu, satralizumabu, tocilizumabu oraz inebilizumabu (ZIN 2025). |

c) Zarządzenia Prezesa NFZ

d) Uchwały Rady NFZ

e) Obwieszczenia MZ

Zgodnie z prośbą Analityków Agencji wykonano aktualizację analiz wykorzystując najnowsze źródła danych dostępne na dzień składania odpowiedzi na uwagi. Obliczenia zostały przedstawione w Załączniku 1.

W przypadku wykorzystania danych z Uchwał Rady NFZ za II kwartał 2025 r., wartości prezentowane w opublikowanym zestawieniu zostały wykorzystane do oszacowania liczebności populacji docelowej w rozważanym wskazaniu. W oszacowaniu celowo wykorzystano dane za II kwartał 2025 r. z pominięciem danych za III kwartał tego roku ze względu na fakt, że dane prezentowane za I jak i III kwartał danego roku są obciążone znaczną niepewnością ze względu na opóźnienia w przepływie danych między systemami Narodowego Funduszu Zdrowia w przeciwieństwie do danych prezentowanych w II i IV kwartale danego roku, dlatego wykorzystanie danych za I półrocze było lepszym podejściem, obciążonym mniejszym błędem związanym z niedoszacowaniem lub przeszacowaniem liczby chorych leczonych w programie lekowym.

### 3 Uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL)

#### 3.1 Uwaga 3

*Analiza kliniczna nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust.1 pkt 5 Rozporządzenia).*

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

Wyjaśnienie: Analiza nie zawiera charakterystyki w formie tabelarycznej przeglądów Clardy 2024 i Makkawi 2024, które zostały włączone w ramach przeglądu systematycznego badań wtórnych.

Proszę o uzupełnienie analizy o pełną tabelaryczną charakterystykę ww. przeglądów wraz z opisem m.in. metodyki, najważniejszych wyników i wniosków.

### 3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę Wnioskodawca uzupełnia analizę o pełną tabelaryczną charakterystykę przeglądów systematycznych Clardy 2024 oraz Makkawi 2024.

Tabela 1. Charakterystyka przeglądu systematycznego Clardy 2024.

| Nazwa badania; cel i źródło finansowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Metodyka przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Włączone badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Najważniejsze wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Clardy 2024</b><br>Cel: porównawcza ocena skuteczności rawulizumabu względem ustalonych terapii AQP4+ NMOSD (ekulizumab, inebilizumab, satralizumab) w ramach bayesowskiej metaanalizy sieciowej (NMA)<br>Konflikt interesów: potencjalne konflikty interesów (część autorów to pracownicy Alexion/AstraZeneca)<br>Źródło finansowania: Alexion, AstraZeneca Rare Disease | <b>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA):</b><br>Model bayesowski, stałe efekty (fixed-effects), proporcjonalne hazardy<br>Bazy danych: Embase, MEDLINE, Cochrane CENTRAL (via Ovid)<br>Dodatkowo materiały konferencyjne (ECTRIMS, AC-TRIMS Americas) oraz szara literatura<br>Wyszukiwanie zainicjowano 8 marca 2023 r. (aktualizacja wyszukiwania z 27 stycznia 2020 r.)<br>Populacja: dorośli z AQP4+ NMOSD<br>Interwencja: rawulizumab<br>Komparatory: ekulizumab, inebilizumab, satralizumab, placebo<br>Punkty końcowe: czas do pierwszego rzutu (pierwszorzędowy), ARR<br>Ocena <i>feasibility</i> sieci oraz ryzyka błędu systematycznego<br>AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność | 442 cytowania;<br>ostateczna baza: 17 publikacji reprezentujących 5 badań:<br>PREVENT (ekulizumab)<br>N-MOMentum (inebilizumab)<br>SakuraSky (satralizumab + IST)<br>SakuraStar (satralizumab w monoterapii)<br>CHAMPION-NMOSD (rawulizumab)<br>RIN-1 (rytuksymab) wykluczono (fundamentalne różnice metodyczne) | <b>Monoterapia:</b><br>rawulizumab vs inebilizumab: HR = 0,09 (95% CrI: 0,02; 0,57)<br>rawulizumab vs satralizumab: HR = 0,08 (95% CrI: 0,01; 0,55)<br>rawulizumab vs ekulizumab: HR = 0,86 (95% CrI: 0,16; 4,52)<br>ARR vs inebilizumab: RR = 0,02 (95% CrI: 0,00; 0,38); vs satralizumab: RR = 0,02 (95% CrI: 0,00; 0,42)<br><b>Terapia skojarzona (+ IST):</b><br>rawulizumab vs satralizumab: HR = 0,15 (95% CrI: 0,03; 0,78); vs ekulizumab: bez istotnej różnicy<br><b>Łącznie (± IST):</b><br>rawulizumab vs satralizumab: HR = 0,06 (95% CrI: 0,02; 0,18); vs ekulizumab: HR = 0,24 (95% CrI: 0,08; 0,71)<br>ARR vs satralizumab: RR = 0,02 (95% CrI: 0,00; 0,32)<br>Ranking: rawulizumab z najwyższym prawdopodobieństwem bycia najlepszą terapią | Przy braku badań <i>head-to-head</i> , wyniki NMA wskazują, że rawulizumab (inhibitor C5) prawdopodobnie skuteczniej zapobiega rzutom NMOSD u chorych AQP4+ niż terapie o odmiennym mechanizmie działania (inebilizumab, satralizumab), przy porównywalnej skuteczności względem ekulizumabu<br>Opublikowana wersja metaanalizy sieciowej wykonanej na potrzeby wniosku refundacyjnego |

Tabela 2. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Makkawi 2024*.

| Nazwa badania; cel i źródło finansowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Metodyka przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Włączone badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Najważniejsze wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Makkawi 2024</b><br>Cel: ocena roli inhibitorów składnika C5 dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab) względem placebo w leczeniu chorych z seropozytywnym AQP4-IgG NMOSD (przegląd systematyczny z metaanalizą)<br>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów<br>Źródło finansowania: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych | <b>Przegląd systematyczny z metaanalizą</b> , zgodny z PRISMA; rejestracja w PROSPERO (6 października 2023 r., CRD470474):<br>Bazy: MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science – do 6 października 2023 r.<br>Zaplanowano metaanalizę modelem efektów losowych ( <i>random-effects</i> ); heterogeniczność: $I^2$ oraz test $\chi^2$<br>Ocena ryzyka błędów: Cochrane RoB 2 (dla RCT)<br>Populacja: dorośli $\geq 18$ lat z seropozytywnym AQP4-IgG NMOSD<br>Interwencja: inhibitory C5 (ekulizumab, rawulizumab)<br>Komparator: placebo<br>Rodzaj badań: RCT (wykluczono opisy przypadków i abstrakty)<br>Punkty końcowe: pierwszorzędowy – odsetek pierwszych potwierdzonych rzutów; drugorzędowe – EDSS, HAI, EQ-5D (index i VAS), bezpieczeństwo<br>AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność | 839 rekordów; po usunięciu duplikatów oceniono 691 rekordów<br>Włączono 2 RCT (201 chorych): <i>PREVENT</i> (ekulizumab) oraz <i>CHAMPION-NMOSD</i> (rawulizumab)<br>Z uwagi na jednoramienny charakter <i>CHAMPION-NMOSD</i> (zewnętrzna grupa placebo z <i>PREVENT</i> ) standardowa metaanaliza nie była możliwa – zsumowano zdarzenia w ramionach interwencji i obliczono efekt względem placebo <i>PREVENT</i> | Inhibitory C5 vs placebo: pierwszy potwierdzony rzut: RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,15), $p < 0,00001$<br>HAI: MD = -0,79 (95% CI: -1,27; -0,31)<br>EDSS: MD = -0,23 (95% CI: -0,54; 0,08)<br>EQ-5D (index): MD = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,14), $p = 0,02$<br>EQ-5D VAS: MD = 3,79 (95% CI: -1,61; 9,19), $p = 0,17$<br>Bezpieczeństwo: profil porównywalny z placebo<br>Podgrupy (wiek, płeć, wyjściowy EDSS, historyczny ARR): istotna redukcja ryzyka rzutu w obu podgrupach EDSS ( $<4$ i $>4$ ), bardziej wyraźna przy EDSS $<4$ , lecz istotna również przy EDSS $>4$ | Chorzy z AQP4-IgG NMOSD otrzymujący inhibitory C5 mają niższą częstość rzutów oraz poprawę w zakresie niepełnosprawności i jakości życia<br>Wskazano potrzebę badań RWD dla oceny długoterminowego bezpieczeństwa<br>Przegląd potwierdził, że jedynym opublikowanym badaniem dla rawulizumabu pozostaje <i>CHAMPION-NMOSD</i> |

### 3.2 Uwaga 4

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono w formie tabelarycznej charakterystyki badań pierwotnych (m.in. brak informacji o liczbie ramion, randomizacji, zaślepieniu i okresie obserwacji).

Proszę o uzupełnienie informacji w formie tabelarycznej.

### 3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wskazane informacje były zawarte w tabelach oceny wiarygodności badań (Tabela 50 dla *CHAMPION-NMOSD* oraz Tabela 51 dla *Sato 2025*) oraz w opisie narracyjnym. Niezależnie od tego Wnioskodawca uzupełnia tabelaryczną charakterystykę metodyki (Tabela 7 oraz Tabela 20 AKL) o jednoznaczne pozycje dotyczące liczby ramion, randomizacji, zaślepienia i okresu obserwacji, zgodnie z poniższym zestawieniem.

Tabela 3. Uzupełnienie tabelarycznej charakterystyki metodyki badań pierwotnych.

| Cecha metodyki   | CHAMPION-NMOSD                                                                                                                                                                                                                   | Sato 2025                                                                                            |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rodzaj badania   | Badanie interwencyjne fazy 3, otwarte, wieloośrodkowe, z zewnętrzną grupą kontrolną ( <i>external control</i> )                                                                                                                  | Badanie obserwacyjne w warunkach rzeczywistych ( <i>real-world</i> ), prospektywne – analiza interim |
| Liczba ramion    | Jedno ramię aktywne (rawulizumab); porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną (placebo z badania <i>PREVENT</i> ) – de facto badanie jednoramiennie                                                                                 | Jednoramiennie (chorzy zmieniający terapię z satralizumabu na rawulizumab)                           |
| Randomizacja     | Brak                                                                                                                                                                                                                             | Brak                                                                                                 |
| Zaślepienie      | Brak (badanie otwarte)                                                                                                                                                                                                           | Brak                                                                                                 |
| Okres obserwacji | Faza podstawowa do 2,5 roku (mediana 73,5 [zakres: 11,0–117,7] tyg. w grupie rawulizumabu; 36,0 [1,9–117,7] tyg. w grupie kontrolnej); faza LTE do kolejnych 2 lat (końcowa mediana 170,3 [11,0–243,0] tyg.; 189,7 pacjento-lat) | 12 miesięcy (analiza interim; średnia ekspozycja 10,9 [SD: 1,4] mies.)                               |
| Liczebność grup  | 58 (rawulizumab) vs 47 (kontrola z badania <i>PREVENT</i> )                                                                                                                                                                      | 11 (analiza interim; 30 chorych poddanych skryningowi)                                               |
| Sponsor          | Alexion (AstraZeneca)                                                                                                                                                                                                            | Alexion (AstraZeneca)                                                                                |

Ponadto, analogicznie do tabel oceny wiarygodności badań pierwotnych (Tabela 50 dla *CHAMPION-NMOSD* oraz Tabela 51 dla *Sato 2025*), Wnioskodawca uzupełnia analizę o tabelaryczną charakterystykę pozostałych włączonych badań pierwotnych: serii przypadków *Amano 2025* i *Jacob 2025* oraz opisu przypadku *Takahashi 2025* (opisanych narracyjnie w Rozdziale 7 AKL).

Tabela 4. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Amano 2025*.

| Amano 2025                 |                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodyka                   |                                                                                                                                                 |
| Rodzaj badania             | Jednoośrodkowa seria przypadków (case series), obserwacyjna, jednoramienna, bez grupy kontrolnej; dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) |
| Randomizacja / zaślepienie | Nie dotyczy / brak                                                                                                                              |
| Liczba ośrodków            | 1 (Fujiyoshida Municipal Hospital, Japonia)                                                                                                     |
| Sponsor / finansowanie     | Brak finansowania zewnętrznego; autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów                                                                  |

| Amano 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skala NICE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4/8 [1.-; 2.+; 3.-; 4.+; 5.+; 6.-; 7.+; 8.-]                                                                                                                       |
| Klasyfikacja AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | IVA                                                                                                                                                                |
| Okres obserwacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Czas podawania rawulizumabu: 42 tyg. (Pacjentka 2) oraz 34 tyg. (Pacjentka 3); monitorowanie CH50 do 42. tyg.                                                      |
| Oszacowanie wielkości próby                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nie dotyczy (seria przypadków: 4 chorych, w tym 2 po zmianie z satralizumabu)                                                                                      |
| Analiza statystyczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Opisowa (bez formalnej analizy statystycznej)                                                                                                                      |
| Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Częstość nawrotów; zdarzenia niepożądane (w tym zakażenia); zmiany objawów neurologicznych (ból, sztywność, drętwienie); aktywność hemolityczna dopełniacza (CH50) |
| Interwencja i komparatory                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                    |
| Rawulizumab (inhibitor C5): dawka nasycająca 2400 mg / podtrzymująca 3000 mg. U wszystkich 4 chorych po 6 miesiącach dołączono rytuksymab (terapia skojarzona). Brak grupy kontrolnej.                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                    |
| Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                    |
| 4 dorosłych chorych z AQP4-IgG+ NMOSD; 2 z nich (kobiety w wieku 50 i 63 lat – Pacjentka 2 i 3) zmieniło terapię z satralizumabu na rawulizumab. Powodem zmiany była niezadowolająca kontrola utrwalonych objawów resztkowych (sztywność rąk, drętwienie, ból ud) oraz powikłania sterydoterapii. Szczepienie przeciw meningokokom wykonano przed włączeniem rawulizumabu. |                                                                                                                                                                    |
| Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                    |
| Skuteczność: brak rzutu NMOSD u obu pacjentek w trakcie zmiany terapii oraz w okresie obserwacji na monoterapii rawulizumabem                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                    |
| Objawy resztkowe: po samym rawulizumabie poprawa umiarkowana (Pacjentka 2 – łagodna poprawa bólu uda [-1,5 pkt VAS]; Pacjentka 3 – łagodna poprawa objawów rąk); istotniejsza poprawa/remisja po dołączeniu rytuksymabu                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                    |
| Bezpieczeństwo: brak zwiększonego ryzyka zakażeń w okresie przejściowym                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                    |
| Biomarker: CH50 poniżej granicy detekcji 1 h po podaniu rawulizumabu u wszystkich chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                    |
| Uwagi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                    |
| Bardzo mała próba (2 chore w populacji docelowej), brak grupy kontrolnej, badanie jednoośrodkowe. Wszyscy chorzy po 6 miesiącach otrzymywali skojarzone leczenie rytuksymabem, co utrudnia izolację efektu samego rawulizumabu w zakresie objawów resztkowych. Zmiana terapii nie wynikała z rzutu choroby.                                                                |                                                                                                                                                                    |

Tabela 5. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Jacob 2025.

| Jacob 2025                 |                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodyka                   |                                                                                                                                                                                    |
| Rodzaj badania             | Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe, jednoramienne (bez grupy kontrolnej); dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, postmarketingowe)                            |
| Randomizacja / zaślepienie | Nie dotyczy / brak                                                                                                                                                                 |
| Liczba ośrodków            | 2 (Cleveland Clinic Abu Dhabi oraz Sheikh Shakhboub Medical City; ZEA)                                                                                                             |
| Sponsor / finansowanie     | Bez dedykowanego grantu; wsparcie grantem National MS Society of UAE. Autorzy zadeklarowali powiązania z Alexion Pharmaceuticals; dla tej pracy nie otrzymano wsparcia finansowego |
| Skala NICE                 | 5/8 [1.+; 2.+; 3.+; 4.+; 5.-; 6.-; 7.+; 8.-]                                                                                                                                       |
| Klasyfikacja AOTMiT        | IVA                                                                                                                                                                                |
| Okres obserwacji           | Mediana 14,5 miesiąca (IQR: 6,25; zakres: 6-26)                                                                                                                                    |

| Jacob 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oszacowanie wielkości próby                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nie dotyczy (9 chorych z AQP4-NMOSD leczonych rawulizumabem, w tym 2 po wcześniejszym satralizumabie) |
| Analiza statystyczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Test t-Studenta (porównanie wartości przed i po), $p < 0,05$ ; dane opisowe (mediana, IQR)            |
| Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Roczny wskaźnik rzutów (ARR); zmiana wyniku EDSS; zdarzenia niepożądane                               |
| Interwencja i komparatory                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                       |
| Rawulizumab (inhibitor C5). Brak grupy kontrolnej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                       |
| Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                       |
| 9 chorych z AQP4-NMOSD (kobiety : mężczyźni = 8:1) leczonych rawulizumabem; mediana czasu trwania choroby 6,6 roku (IQR: 6,5); 44,4% wcześniej nieleczonych. 2 pacjentki z wcześniejszym leczeniem satralizumabem: Pacjentka 6 (47 lat) – zmiana z powodu nietolerancji (hipercholesterolemia); Pacjentka 3 (40 lat) – zmiana z powodu nieskuteczności (2 rzuty), następnie rytuksymab, a ostatecznie rawulizumab (w kontekście ciąży). |                                                                                                       |
| Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                       |
| Cała kohorta (n = 9): redukcja ARR do 0 (z $0,9 \pm 0,5$ ; $p = 0,0012$ ); poprawa średniego wyniku EDSS z $3,9 \pm 2,4$ do $2,2 \pm 3$ ( $p = 0,02$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                       |
| Subpopulacja po satralizumabie: brak rzutów po zastosowaniu rawulizumabu (ARR = 0); EDSS – Pacjentka 3 z 2 do 0, Pacjentka 6 z 3 do 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                       |
| Na koniec obserwacji 8/9 chorych kontynuowało leczenie rawulizumabem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                       |
| Uwagi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                       |
| Mała próba (2 chore w populacji docelowej), charakter retrospektywny, brak grupy kontrolnej. Wyniki dla populacji docelowej (po satralizumabie) opisano na poziomie indywidualnych przypadków.                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                       |

Tabela 6. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Takahashi 2025*.

| Takahashi 2025                                                                                         |                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodyka                                                                                               |                                                                                                                                              |
| Rodzaj badania                                                                                         | Opis pojedynczego przypadku (case report), obserwacyjny, jednoośrodkowy, bez grupy kontrolnej; dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) |
| Randomizacja / zaślepienie                                                                             | Nie dotyczy / brak                                                                                                                           |
| Liczba ośrodków                                                                                        | 1 (Showa Medical University, Jokohama, Japonia)                                                                                              |
| Sponsor / finansowanie                                                                                 | Brak finansowania zewnętrznego; autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów                                                               |
| Skala NICE                                                                                             | 3/8 [1.-; 2.+; 3.-; 4.+; 5.-; 6.-; 7.+; 8.-]                                                                                                 |
| Klasyfikacja AOTMiT                                                                                    | IVD                                                                                                                                          |
| Okres obserwacji                                                                                       | 8 miesięcy po zmianie leczenia na rawulizumab                                                                                                |
| Oszacowanie wielkości próby                                                                            | Nie dotyczy (opis 1 przypadku – chora po niepowodzeniu satralizumabu)                                                                        |
| Analiza statystyczna                                                                                   | Opisowa (bez formalnej analizy statystycznej)                                                                                                |
| Punkty końcowe                                                                                         | Częstość zakażeń układu moczowego (ZUM); dawka prednizolonu; HbA1c; poziom glukozy w moczu                                                   |
| Interwencja i komparatory                                                                              |                                                                                                                                              |
| Zmiana leczenia z satralizumabu (inhibitor IL-6) na rawulizumab (inhibitor C5). Brak grupy kontrolnej. |                                                                                                                                              |
| Populacja                                                                                              |                                                                                                                                              |

*Takahashi 2025*

Kobieta w wieku 65 lat (populacja japońska) z AQP4-Ab+ NMOSD, u której w trakcie leczenia satralizumabem wystąpiły nawracające zakażenia układu moczowego oraz nawrót choroby; zmiana leczenia na rawulizumab podyktowana nieskutecznością satralizumabu oraz podejrzeniem jego związku z nawracającymi ZUM.

**Wyniki**

Częstość ZUM zmniejszyła się o połowę: 0,86 → 0,43 na 6 miesięcy (satralizumab → rawulizumab); w ciągu 8 miesięcy na rawulizumabie wystąpił tylko 1 epizod ZUM

Dawkę prednizolonu zredukowano (średnio 8,3 → 5,9 mg/dobę)

Poprawa bez istotnych zmian HbA1c i poziomu glukozy w moczu – nawracające ZUM powiązano z leczeniem satralizumabem

**Uwagi**

Opis pojedynczego przypadku (najniższy poziom wiarygodności), brak grupy kontrolnej, badanie jednoosrodkowe; ocena o charakterze narracyjnym/retrospektywnym. Wynik dotyczy przede wszystkim bezpieczeństwa/tolerancji (zakażenia), a nie skuteczności w prewencji rzutów

### 3.3 Uwaga 5

*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Opis publikacji Sato 2025 w formie tabelarycznej nie zawiera informacji na temat odsetka osób, które przerwały udział w badaniu przed jego zakończeniem.*

*Proszę o weryfikację i uzupełnienie danych dotyczących odsetka pacjentów przerywających udział we wszystkich uwzględnionych badaniach lub informację o braku takich danych.*

#### 3.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odniesieniu do powyższej uwagi Wnioskodawca zweryfikował i uzupełnił dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających udział w badaniach. Tabelaryczną charakterystykę badania *Sato 2025* (Tabela 51 AKL) uzupełnia się o informację, że 1/11 (9,1%) chorych przerwał leczenie rawulizumabem. Zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Odsetek pacjentów przerywających udział w badaniach uwzględnionych w analizie.

| Badanie        | Odsetek pacjentów przerywających udział / uwagi                                                                                                                                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CHAMPION-NMOSD | Faza podstawowa: 2/58 (3,4%) chorych przedwcześnie przerwało leczenie (oba przypadki z powodu zdarzeń niepożądanych). 56/58 (96,6%) ukończyło fazę podstawową i przeszło do fazy LTE; 55/56 (98,2%) ukończyło fazę LTE. |
| Sato 2025      | 1/11 (9,1%) chorych przerwał leczenie rawulizumabem – pacjent, u którego w 2. miesiącu wystąpił rzut choroby (zapalenie rdzenia kręgowego). 10/11 (90,9%) chorych kontynuowało leczenie bez rzutu.                      |

| Badanie                                | Odsetek pacjentów przerywających udział / uwagi                                                                                                           |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amano 2025, Jacob 2025, Takahashi 2025 | Opisy/serie przypadków – przebieg leczenia poszczególnych chorych opisano indywidualnie w Rozdziale 7 AKL; nie raportowano zbiorczego odsetka przerwania. |

### 3.4 Uwaga 6

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Do analizy włączono badanie CHAMPION-NMOSD (NCT04201262) wskazując, że populacja z ww. badania odpowiada populacji z obecnymi przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną ChPL lub zapisami programu lekowego. Badanie CHAMPION-NMOSD obejmowało szerszą populację niż populacja z obecnymi przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną ChPL lub zapisami programu lekowego.*

*Proszę o wyjaśnienie czy przeciwwskazania do satralizumabu są odmienne od przeciwwskazań dla rawulizumabu (na jakiej podstawie założono, że pacjenci z przeciwwskazaniami do satralizumabu nie będą mieć przeciwwskazań do rawulizumabu). Biorąc pod uwagę fakt, iż do badania CHAMPION-NMOSD włączano pacjentów z wynikiem EDSS od 0 do 7, a średni (SD) wynik osób włączonych do ramienia rawulizumabu wynosił 3,30 (1,58), proszę o wyjaśnienie czy można ekstrapolować wyniki na populację pacjentów z wynikiem EDSS powyżej 6,5 do 7,0 włącznie, tj. na pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z zapisami programu lekowego.*

*Proszę o wyjaśnienie czy są dostępne wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu dla subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną ChPL lub zapisami programu lekowego. W przypadku ich braku proszę o wyjaśnienie czy można ekstrapolować wyniki z populacji ogólnej na węższą.*

#### 3.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższe uwagi pragniemy przekazać poniższe wyjaśnienia.

##### a) Odmienność przeciwwskazań do satralizumabu i rawulizumabu

Przeciwwskazania do stosowania obu produktów leczniczych nie są tożsame. Zgodnie z punktem 4.3 ChPL produktu Enspryng przeciwwskazaniem do stosowania satralizumabu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku produktu Ultomiris

##### 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

przeciwwskazaniami są: nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze, niewyleczone zakażenie *Neisseria meningitidis* w momencie rozpoczynania leczenia oraz brak aktualnego szczepienia przeciwko *N. meningitidis*, chyba że stosowana jest odpowiednia profilaktyka antybiotykowa do upływu 2 tygodni po szczepieniu.

Satralizumab i rawulizumab są odrębnymi przeciwciałami monoklonalnymi działającymi na różne cele molekularne. Satralizumab blokuje receptor IL-6, natomiast rawulizumab hamuje składnik C5 końcowej drogi dopełniacza. Produkty różnią się także składem substancji pomocniczych (satralizumab vs rawulizumab; poloksamer 188 vs polisorbat 80; histydyna/arginina/kwas asparaginowy vs sól/polisorbat 80). W konsekwencji nadwrażliwość na satralizumab lub jego substancje pomocnicze nie jest wymieniona jako przeciwwskazanie do stosowania rawulizumabu i nie powoduje automatycznie braku możliwości zastosowania rawulizumabu. Na tej podstawie nie ma farmakologicznego ani immunologicznego uzasadnienia, aby nadwrażliwość na satralizumab lub jego substancje pomocnicze przekładała się na nadwrażliwość na rawulizumab. Są to cząsteczki o odrębnej immunogenności.

Kryteria programu lekowego, takie jak EDSS >6,5 lub wcześniejsze leczenie lekiem z grupy inhibitorów IL-6, nie są formalnymi przeciwwskazaniami do stosowania rawulizumabu (w rozumieniu punktu 4.3 ChPL Ultomiris). Wynikają one z warunków finansowania satralizumabu i kryteriów przyjętych dla tej technologii, a nie z mechanizmu działania ani z ChPL dla rawulizumabu. Próg EDSS ≤6,5 pkt przyjęty dla satralizumabu odzwierciedla kryteria kwalifikacji do badań rejestracyjnych tej technologii – zarówno w badaniu SAKuraSky (NCT02028884), jak i SAKuraStar (NCT02073279) włączano chorych z wynikiem EDSS 0–6,5 pkt (włącznie), co przełożyło się na populację objętą warunkami finansowania.

Podobnie działania niepożądane lub nieprawidłowości laboratoryjne mogące prowadzić do przerwania satralizumabu (najczęściej specyficzne dla blokady IL-6R), takie jak neutropenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, małopłytkowość lub zaburzenia lipidowe, nie są charakterystycznymi ograniczeniami terapii rawulizumabem (z uwagi na odmienny mechanizm działania: brak np. ostrzeżeń dotyczących małopłytkowości oraz zaburzeń lipidowych dla rawulizumabu). Również zakażenia, choć mogą wystąpić w przypadku obu terapii, różnią się profilem: w przypadku satralizumabu występują ostrzeżenia o poważnych zakażeniach lub zakażeniach oportunistycznych ogólnie – dla rawulizumabu są to tylko zakażenia meningokokowe/gonokokowe.

#### **b) Ekstrapolacja na EDSS >6,5–7,0**

##### ***Badanie obejmowało wskazaną podgrupę***

##### **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

Do badania *CHAMPION-NMOSD* włączono 58 dorosłych pacjentów z AQP4-IgG-dodatnim NMOSD, co najmniej jednym rzutem w ciągu poprzednich 12 miesięcy oraz wynikiem EDSS  $\leq 7$ . Średni wyjściowy wynik EDSS wynosił 3,30 (SD: 1,58), mediana 3,25, a obserwowany zakres 0–7.

Pacjenci z EDSS  $>6,5$ –7,0 mieścili się zatem w kryteriach kwalifikacji do badania, a wartość maksymalna EDSS wynosząca 7,0 potwierdza, że co najmniej jeden uczestnik z tak zaawansowaną niepełnosprawnością został włączony. Nie opublikowano jednak liczebności pacjentów z EDSS  $>6,5$  ani odrębnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla tej podgrupy. Wnioskowanie dotyczące tej populacji nie stanowi więc ekstrapolacji poza obserwowany w badaniu zakres EDSS, lecz pozostaje ekstrapolacją wyników całej kohorty na węższą i prawdopodobnie nieliczną podgrupę.

### ***Mechanizm działania jest niezależny od stopnia niesprawności***

Biologiczne uzasadnienie takiego wnioskowania wynika z mechanizmu działania rawulizumabu. W AQP4-IgG-dodatnim NMOSD związanie autoprzeciwciał z akwaporyną-4 prowadzi do aktywacji dopełniacza, powstawania C5a i kompleksu atakującego błonę (C5b-9) oraz uszkodzenia astrocytów. Rawulizumab hamuje C5 i przerywa ten etap kaskady niezależnie od stopnia niepełnosprawności i rodzaju dotkniętej niepełnosprawnością domeny (dotyczy zatem aktywności choroby [rzutów] i jest niezależny od poziomu skumulowanej niepełnosprawności). Wyjściowy wynik EDSS opisuje nasilenie istniejącej niepełnosprawności, natomiast głównym celem leczenia jest zapobieganie kolejnym rzutom i dalszej akumulacji uszkodzeń.

Dostępna predefiniowana analiza podgrup *CHAMPION-NMOSD* wykazała spójny efekt rawulizumabu m.in. w zależności od wieku, płci, regionu oraz stosowania rawulizumabu w monoterapii lub z leczeniem immunosupresyjnym. Nie przedstawiono jednak bezpośredniej analizy efektu dla pacjentów z EDSS  $>6,5$ . Wyniki analiz podgrup badania *PREVENT* dla ekulizumabu, czyli innego inhibitora C5, wskazywały na korzyść leczenia w szerokich podgrupach określonych według wyjściowego EDSS, mogą więc stanowić uzupełniające, pośrednie wsparcie dla efektu klasowego. Spójność efektu potwierdzają również dane w odnalezionych opracowaniach wtórnych: w przeglądzie *Makkawi 2024* predefiniowane analizy w podgrupach wg wyjściowego EDSS ( $<4$  vs  $>4$ ) wykazały istotną redukcję ryzyka rzutu w obu podgrupach. Ponadto, w badaniu obserwacyjnym *Sato 2025* pacjenci przechodzący z satralizumabu na rawulizumab mieli EDSS na wejściu w zakresie 2–7 (np. Pacjent 2: EDSS 7,0). Wyniki wskazują na stabilizację lub poprawę EDSS po zamianie leczenia, co stanowi dodatkowe wsparcie dla skuteczności w tym zakresie niesprawności.

Wymienione czynniki przemawiają za biologiczną wiarygodnością efektu również u pacjentów z wyższym EDSS, wskazując na niezależność mechanizmu działania rawulizumabu (zmniejszanie ryzyka rzutu choroby) od stopnia niepełnosprawności. Zastosowanie wyników CHAMPION-NMOSD do pacjentów z EDSS >6,5–7,0 jest więc klinicznie i biologicznie uzasadnione, ponieważ przedział ten mieścił się w kryteriach badania i w obserwowanym zakresie EDSS.

### ***Bliskie podobieństwo stanów określonych EDSS 6,5 oraz 7,0***

DSS 6,5 i 7,0 są sąsiednimi wartościami tej samej skali, które odpowiadają zmianie sprawności ruchowej: od konieczności stałego korzystania z obustronnej pomocy przy przejściu około 20 m do ograniczenia do wózka inwalidzkiego i niemożności przejścia więcej niż około 5 m nawet z pomocą. Obie wartości wskazują więc na znaczące ograniczenie samodzielnej sprawności ruchowej, co wskazuje, że nie ma podstaw, aby uznawać pacjentów z EDSS 7,0 za biologicznie odmienny fenotyp NMOSD w odniesieniu zależnego od autoprzeciwciał i aktywacji dopełniacza mechanizmu kolejnych rzutów, ale za kontinuum, kolejny stopień zaawansowania choroby.

### **c) Wyniki dla subpopulacji z przeciwwskazaniami do satralizumabu**

Nie zidentyfikowano badania zaprojektowanego wyłącznie dla populacji pacjentów spełniających wszystkie kryteria „braku możliwości zastosowania satralizumabu” zgodnie z ChPL lub programem lekowym. Jest to populacja heterogeniczna, obejmująca m.in. pacjentów z wysokim EDSS, wcześniejszą ekspozycją na określone terapie, czy formalną nadwrażliwością na satralizumab. Zakres dostępnych dowodów różni się w zależności od konkretnej przyczyny braku możliwości zastosowania tego leku.

Badanie *CHAMPION-NMOSD* stanowi najlepsze dostępne źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z AQP4-IgG-dodatnim NMOSD, z której wyniki mogą być następnie (z odpowiednim zastrzeżeniem dotyczącym pośredniości) odnoszone do węższych subpopulacji. Ekstrapolacja wyników z populacji ogólnej badania *CHAMPION-NMOSD* na węższą populację pacjentów z przeciwwskazaniami do satralizumabu jest uzasadniona z następujących powodów:

- **Brak biologicznej interakcji** — obecność przeciwwskazania do satralizumabu (np. nadwrażliwość na anti-IL-6R, EDSS >6,5, wcześniejsze leczenie anty-IL-6R) nie wpływa na farmakokinetykę, farmakodynamikę ani skuteczność rawulizumabu, ponieważ leki działają na odmienne szlaki molekularne nie wywołując typowych dla satralizumabu działań niepożądanych, mogących prowadzić do konieczności zaniechania leczenia (np. zakażeń, neutropenii)

- **Choroba docelowa jest identyczna** — patofizjologia NMOSD (uszkodzenie astrocytów pośredniczone przez MAC i C5a) jest taka sama niezależnie od tego, czy pacjent ma przeciwwskazanie do satralizumabu czy nie
- **Powszechna praktyka** — w onkologii i neurologii powszechnie akceptuje się ekstrapolację danych z linii wcześniejszej na kolejne linie leczenia, gdy mechanizm działania leku jest niezależny od przyczyny niepowodzenia wcześniejszej terapii

#### Uzupełniające informacje dotyczą pacjentów przechodzących z satralizumabu na rawulizumab.

W analizie japońskiego badania obserwacyjnego JANMOS (*Sato 2025*) oceniono 11 pacjentów z AQP4-IgG-dodatnim NMOSD i zmianą terapii satralizumabem na rawulizumab. Przyczyny zamiany terapii obejmowały m.in.: nawroty pod satralizumabem, zakażenia układu moczowego, progresję objawów, reakcje na wstrzyknięcie satralizumabu (Pacjent 11 — ból kończyny dolnej po iniekcji), potrzebę redukcji steroïdów. Po co najmniej 6 miesiącach leczenia rawulizumabem, przy średnim okresie obserwacji  $10,9 \pm 1,4$  miesiąca, 10 z 11 pacjentów pozostawało bez rzutu, a u wszystkich ograniczono stosowanie współistniejącego leczenia immunosupresyjnego (redukcja dawki prednizolonu  $7,6 \pm 3,0$  mg/d  $\rightarrow$   $4,2 \pm 2,8$  mg/d, p istotne statystycznie:  $< 0,01$ ). Po zmianie terapii leczenie było dobrze tolerowane. Wyniki te wspierają możliwość skutecznego zastosowania rawulizumabu po niepowodzeniu lub suboptymalnej odpowiedzi na satralizumab.

Należy zwrócić uwagę na zakażenia układu moczowego, które często były wskazywane jako przyczyna zmiany terapii satralizumabem na rawulizumab (*Sato 2025, Takahashi 2025*). Satralizumab, z uwagi na swój mechanizm działania, może zwiększać ryzyko takich zdarzeń. Interleukina 6 (IL-6) odgrywa kluczową rolę w obronie pęcherza moczowego przed zakażeniami. Jej wydzielanie stymuluje produkcję peptydów antybakteryjnych poprzez szlak JAK/STAT3. Zablokowanie IL-6 przez satralizumab osłabia tę linię obrony. Rawulizumab hamuje z kolei układ dopełniacza na końcowym etapie (C5), ale zachowuje funkcje proksymalne (m.in. aktywację C3). Jest to kluczowe, ponieważ wczesne składowe dopełniacza (C3) są niezbędne do opsonizacji i walki z bakteriami takimi jak *E. coli*.

### 3.5 Uwaga 7

*Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Zidentyfikowano m.in. abstrakt konferencyjny Salih 2023 i publikację Kitazawa 2026, które spełniają kryteria włączenia.*

*Proszę o weryfikację i uzupełnienie przeglądu, w tym o wskazane dokumenty, aby zapewnić kompletność i zgodność z przyjętą metodologią.*

### 3.5.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odniesieniu do powyższego pragniemy wskazać, że Wnioskodawca zweryfikował obie pozycje. Żadna z nich nie spełnia kryteriów włączenia przyjętych w raporcie; poniżej przedstawiono uzasadnienie wykluczenia.

**Kitazawa 2026 (opis przypadku).** Publikacja opisuje pojedynczy przypadek 49-letniej chorej z NMOSD otrzymującej satralizumab, u której rozpoznano perforację uchyłka jelita grubego przy prawidłowym stężeniu CRP (maskowanie odpowiedzi zapalnej wskutek hamowania IL-6). Ocenianą interwencją jest satralizumab (bezpieczeństwo), a nie rawulizumab; zmiana leczenia na rawulizumab wskazana jest wyłącznie jako dalsze postępowanie, bez raportowania punktów końcowych skuteczności/bezpieczeństwa rawulizumabu. Publikacja nie spełnia kryterium interwencji (I: rawulizumab) ani kryterium poszukiwanych punktów końcowych; ponadto opisy przypadków dopuszczano wyłącznie dla oceny rawulizumabu po satralizumabie. Wykluczenie jest zatem zasadne (nieprawidłowa interwencja / brak poszukiwanych punktów końcowych dla rawulizumabu).

**Salih 2023 (doniesienie konferencyjne).** Doniesienie konferencyjne przedstawia serię trzech przypadków chorych z NMOSD rozpoczynających leczenie rawulizumabem w Zjednoczonych Emiratach Arabskich (po rejestracji EMA w 2023 r. na podstawie badania *CHAMPION-NMOSD*). Opisuje inicjację rawulizumabu w populacji ogólnej NMOSD (pierwsze doświadczenia regionalne), a nie populację po niepowodzeniu lub zmianie leczenia z satralizumabu. Zgodnie z kryteriami PICOS serie przypadków wykluczano, z wyjątkiem oceny rawulizumabu po satralizumabie; *Salih 2023* nie dotyczy tej subpopulacji. Wykluczenie jest zatem zasadne (nieodpowiedni rodzaj badania – seria przypadków poza wyjątkiem dla populacji po satralizumabie).

## 4 Uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE)

### 4.1 Uwaga ogólna

*Uwaga ogólna: Schemat graficzny modelu Markowa (wykres 1, str. 24 AE wnioskodawcy) jest odmienny od schematu modelu znajdującego się w pliku Excel (zakładka „Model overview”).*

*Proszę o weryfikację przedstawionych schematów oraz ich ujednolicenie, tak aby schemat graficzny modelu był spójny z implementacją modelu w pliku Excel.*

#### 4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Schemat graficzny modelu Markowa przedstawiony w analizie ekonomicznej jak i schemat znajdujący się w pliku Excel stanowiący załącznik do analizy dotyczą tego samego modelu Markowa. Schemat przedstawiony w pliku Excel został stworzony przez autorów modelu globalnego, który na potrzeby złożonego Wniosku został zaadaptowany do warunków Polskich, włącznie ze schematem modelu, który został uproszczony, przetłumaczony oraz dostosowany do stylu graficznego przyjętego w analizie ekonomicznej w celu zachowania spójności tekstu.

### 4.2 Uwaga 8

*Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

a) *Wyjaśnienie: Jako źródło danych dla kosztów diagnostyki i monitorowania pacjentów otrzymujących IST (AE str. 56, BIA str. 28), jak również dla kosztów badania morfologii krwi pełnej (AE str. 48), wskazano strony internetowe laboratoriów komercyjnych. Jednocześnie analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, co wskazuje na zasadność wykorzystania danych kosztowych właściwych dla systemu publicznego.*

*Proszę o uwzględnienie danych kosztowych ponoszonych przez płatnika publicznego.*

b) *Wyjaśnienie: Dla kategorii EDSS 1-4 w wariancie 1. i 2., a także dla kategorii EDSS>7 w wariancie 2. przyjęto zerowe efekty zdrowotne bez żadnego uzasadnienia.*

*Proszę o uwzględnienie efektów zdrowotnych dla każdej kategorii i ponowne oszacowanie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.*

### 4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odniesieniu do powyższego pragniemy przekazać następujące wyjaśnienia:

- a) Analitycy Agencji wskazali, że w analizach uwzględniono koszty niewłaściwe dla systemu publicznego. W analizach AE i BIA w wariantach podstawowych do oszacowania kosztów diagnostyki laboratoryjnej wykorzystano cenniki laboratoriów komercyjnych. Koszty diagnostyki laboratoryjnej mogą być rozliczone w ramach Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ), jednakże dotyczy to wyłącznie opieki ambulatoryjnej, natomiast w przypadku chorób przewlekłych lekarz POZ może zlecić podstawowe badania diagnostyczne. Zgodnie z „Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 września 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych” Dz.U. 2025 poz. 1461 art. 132 i art. 133. świadczeniodawca może powierzyć wykonanie części zobowiązań podwykonawcy m.in. analizę krwi, z tego względu przyjęcie kosztów diagnostyki laboratoryjnej na podstawie cenników poszczególnych laboratoriów nie stanowi błędnego podejścia. Zgodnie z prośbą Analityków Agencji w aktualizacji wyników analizy uwzględniono koszty diagnostyki laboratoryjnej rozliczonej w ramach wizyty ambulatoryjnej (zob. Załącznik 1).
- b) Analitycy Agencji wskazali, że w obu wariantach analizy ekonomicznej przyjęto zerowe efekty zdrowotne bez uzasadnienia. W analizie ekonomicznej dla początkowej charakterystyki pacjentów włączanych do terapii z powodu NMOSD przyjęto początkową wartość EDSS, która nie jest rozkładem wyjściowym a wartością średnią. Zarówno w wariantach 1. jak i wariantach 2. początkową wartość EDSS dla uśrednionego pacjenta przyjęto na podstawie badań klinicznych właściwych dla poszczególnych wskazań. Dla populacji pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem przyjęto EDSS na poziomie 4,05 na podstawie danych z badania *Sato 2025*, w którym leczono pacjentów z wykorzystaniem rawulizumabu po wcześniejszym niepowodzeniu terapii satralizumabem, natomiast dla populacji niekwalifikującej do leczenia satralizumabem przyjęto EDSS równy 4,26 na podstawie charakterystyki pacjentów z badania *CHAMPION-NMOSD*. Przebieg choroby NMOSD charakteryzuje się pogorszeniem stanu zdrowia chorego w przypadku wystąpienia rzutu choroby, co ostatecznie może prowadzić do trwałej niepełnosprawności. Z tego względu w analizie przyjęto, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie stan chorego nie ulegnie pogorszeniu (EDSS bez zmian), natomiast w przypadku wystąpienia rzutu choroby dojdzie do pogorszenia stanu chorego mierzonego w skali EDSS (wzrost EDSS) w zależności od tego, czy

doszło do lekkiego rzutu choroby niepowodującego zmian w sprawności chorego czy też rzutu choroby prowadzącego do pogorszenia sprawności. Oznacza to, że przy przyjęciu początkowego uśrednionego stanu chorego na podstawie badań klinicznych, pacjenci nie mogą osiągnąć stanu sprawności poniżej 4,05 w wariancie 1 oraz 4,26 w wariancie 2.

### 4.3 Uwaga 9

*Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

- a) *Wyjaśnienie: W modelu uwzględniono dziewięć stanów zdrowia, odpowiadających wynikom w EDSS od 1 do 9. Tymczasem do programu lekowego mogą być włączani pacjenci z wynikiem EDSS od 0. W konsekwencji w modelu nie uwzględniono wszystkich stanów zdrowia, do których mogą być przypisani pacjenci z populacji docelowej. Co więcej, model nie uwzględnia możliwości powrotu do zdrowia po rzucie choroby (który jest typowo związany z poprawą/spadkiem wyniku w skali EDSS). Proszę o uwzględnienie wszystkich stanów zdrowia, do których mogą być przypisani pacjenci z populacji docelowej oraz możliwości powrotu do zdrowia po rzucie choroby.*
- b) *Wyjaśnienie: W wariancie 2. w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej populacji docelowej przyjęto wynik EDSS wynoszący 4,26. Tymczasem wariant 2. obejmuje subpopulację pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem, tj. populację pacjentów z EDSS powyżej 6,5 do 7. Proszę o modyfikację przyjętych założeń odnoszących się do charakterystyki wyjściowej pacjentów w wariancie 2. w zakresie wyniku EDSS, a w konsekwencji oceny użyteczności stanów zdrowia.*
- c) *Wyjaśnienie: W analizie przedstawiono niespójne informacje dotyczące trybu podania leku. Wskazano (AE str. 46), że „Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. (...) Rawulizumab podawany jest drogą infuzji dożylniej, w związku z czym w analizie przyjęto, że podanie leku będzie odbywać się w warunkach ambulatoryjnych, wobec czego przypisano koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, wynoszący 202,26 zł.” Jednocześnie w tabeli 24 AE podano koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu. Proszę o weryfikację i modyfikację przyjętych założeń dotyczących trybu podania leku oraz przedstawienie wyliczeń przy założeniu realizacji świadczenia w warunkach hospitalizacji zgodnie z*

charakterystyką podania leku w infuzji dożylniej. Oszacowania uwzględniające podanie leku w warunkach ambulatoryjnych mogą stanowić jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości.

- d) Wyjaśnienie: W analizie wskazano, że „w przypadku wystąpienia rzutu choroby w pierwszej kolejności stosowane jest leczenie metylprednizolonem w dawce 1 000 mg dożylnie (i.v.) przez 3 do 5 dni (...)” (str. 49). W ramach obliczania kosztów związanych z rzutem NMOSD według EDSS nie uwzględniono kosztów jednostkowych dożylnego metylprednizolonu w dawce 1 000 mg ani kosztów związanych z jego podaniem.

Proszę o uwzględnienie w analizie kosztów terapii metylprednizolonu IV, a także o odpowiednią aktualizację wyliczeń.

- e) Wyjaśnienie: W analizie podstawowej, a także deterministycznej i scenariuszowej analizie wrażliwości przyjęto wartości dla wybranych parametrów modelu na podstawie założeń własnych, bez przedstawienia odpowiedniego uzasadnienia dla ich wyboru.

Proszę o przedstawienie źródeł danych lub przesłanek stanowiących podstawę ich przyjęcia, a także uzasadnienie zastosowanych wartości oraz zakresów zmienności wykorzystanych w analizie podstawowej i analizach wrażliwości.

#### 4.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odniesieniu do powyższego pragniemy przekazać następujące wyjaśnienia:

- a) Analitycy Agencji słusznie zauważyli, że w analizie ekonomicznej uwzględniono stany zdrowia związane z klasyfikacją sprawności chorych w EDSS od 1 do 9, natomiast zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego leczenie rawulizumabem będzie dopuszczane u pacjentów z EDSS równym 0. Należy przy tym zauważyć, że do analizy wykorzystano model kohortowy, który nie wykorzystuje rozkładów wartości tylko opiera się na wartościach średnich. W analizie podstawowej w obu wariantach przyjęto początkowy EDSS powyżej 4 (Wariant 1: 4,05 i Wariant 2: 4,26) w oparciu o badania kliniczne właściwe dla rozważanego problemu zdrowotnego. Mając na uwadze zastosowaną strukturę modelu ekonomicznego, w której EDSS może nie ulegać zmianie w przypadku odpowiedzi na leczenie lub wzrosnąć w przypadku wystąpienia rzutów choroby oznacza, że pacjenci nie będą osiągać stanu zdrowia z EDSS niższym niż 4. Ponad to biorąc pod uwagę wnioskowane wskazania, tj. zastosowanie wnioskowanej interwencji u pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem oraz pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem należy oczekiwać, że pacjenci z EDSS równym 0 będą stanowili marginalny odsetek chorych kwalifikowanych do leczenia rawulizumabem dlatego uznano, że

obliczenia dla pacjentów z EDSS równym 0 będą odzwierciedlać nierealistyczną sytuację pacjentów z NMOSD. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wykonano obliczenia dla pacjentów z EDSS równym 1, co odzwierciedla skrajną sytuację w przypadku leczenia pacjentów w ramach programu lekowego.

- b) W ocenie Analityków Agencji w wariancie 2 analizy przyjęto niewłaściwą charakterystykę dla subpopulacji pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne z powodu NMOSD AQP4-IgG+, niekwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia satralizumabem. Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.138.FM kryteria uniemożliwiające rozpoczęcie terapii satralizumabem, poza EDSS >6,5, obejmują: nadwrażliwość na satralizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; trwające aktualnie czynne zakażenie do momentu ustąpienia; aktywny nowotwór złośliwy; wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; wcześniejsze leczenie anti-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do programu. Oznacza to, że subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem może również obejmować chorych z EDSS mniejszym lub równym 6,5, dlatego przyjęcie średniej wartości EDSS na podstawie danych z badania *CHAMPION-NMOSD* jest zasadne.
- c) W analizie ekonomicznej wskazano, że leki podawane dożylnie zwykle wymagają podania w ramach hospitalizacji, jednakże w analizie podstawowej podanie rawulizumabu rozliczono w ramach wizyty ambulatoryjnej. Powyższe założenie jest zasadne biorąc pod uwagę, że w ramach leczenia satralizumabem w 2025 r. rozliczono 515 wizyt ambulatoryjnych wobec 125 hospitalizacji związanych z wykonaniem programu (*UR NFZ 11/2026/V*). Jednocześnie mając na uwadze prośbę Analityków Agencji, w zaktualizowanej analizie wrażliwości przyjęto dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w ramach którego podanie rawulizumabu rozliczono jako hospitalizację pacjenta (zob. Załącznik 1).
- d) Analitycy Agencji słusznie zauważyli, że w analizie ekonomicznej wskazano na zastosowanie metyloprednizolonu IV w przypadku rzutu choroby, jednakże prezentowane wyniki analizy nie uwzględniały kosztów leczenia glikokortykosteroidowego (GKS). Zaktualizowane wyniki z uwzględnieniem terapii metyloprednizolonem IV przedstawiono w Załączniku 1.
- e) W związku z prośbą Analityków Agencji w tabelach poniżej ([Tabela 3](#), [Tabela 4](#)) przedstawiono uzasadnienie/źródło założeń przyjętych w analizie wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej.

Tabela 3. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

| Lp. | Scenariusz                   | Wartość w analizie podstawowej     | Wariant minimalny | Wariant maksymalny | Źródło oszacowania zmienności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Dyskontowanie kosztów        | 5,0%                               | 0%                | 6,0%               | AOTMiT 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2   | Dyskontowanie efektów        | 3,5%                               | 0%                | 6,0%               | AOTMiT 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3   | Horyzont czasowy             | 54 lat                             | 15 lat            | 35 lat             | Założenie własne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 4   | Ograniczenie liczby nawrotów | 10                                 | 5                 | 15                 | W analizie podstawowej przyjęto ograniczenie liczby nawrotów choroby do 10, co stanowiło zabezpieczenie przed osiągnięciem EDSS powyżej 10. W ramach analizy wrażliwości przyjęto arbitralne ograniczenia liczby nawrotów w celu uwidocznienia działania i wpływu wskazanego parametru na wyniki analizy                                           |
| 5   | Wartość początkowa EDSS      | Wariant 1: 4,05<br>Wariant 2: 4,26 | 1                 | 6                  | Testowanie wartości EDSS mieszczących się w zakresie zdefiniowanym w projekcie programu lekowego w ramach kryterium włączenia do leczenia rawulizumabem                                                                                                                                                                                            |
| 6   | Odsetek mężczyzn             | 10,3%                              | 0%                | 20%                | NMOSD znacznie częściej diagnozowane jest u kobiet niż u mężczyzn, z tego względu przyjęto założenie skrajne, w którym NMOSD diagnozowany jest wyłącznie u kobiet. Wariant maksymalny przyjęto w oparciu o dane literaturowe, gdzie przyjmuje się stosunek wystąpienia choroby u kobiet w stosunku do mężczyzn na poziomie 5-10:1 (Czarnecka 2020) |
| 7   | Wiek pacjentów               | 47 lat                             | 30 lat            | 50 lat             | Arbitralnie przyjęte wartości mające na celu wskazanie wpływu początkowego                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Lp. | Scenariusz     | Wartość w analizie podstawowej | Wariant minimalny | Wariant maksymalny | Źródło oszacowania zmienności       |
|-----|----------------|--------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------|
|     |                |                                |                   |                    | wiek pacjentów na wyniki analizy    |
| 8   | Waga pacjentów | 70 kg                          | 42 kg             | 126 kg             | Skrajne wartości przedziału ufności |

Tabela 4. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

| Lp. | Scenariusz                                                                   | Założenie analizy podstawowej                                           | Założenie analizy scenariuszowej                                   | Uzasadnienie rozważanego scenariusza                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych                                  | Dyskontowanie kosztów: 5% / rok                                         | Dyskontowanie kosztów: 0% / rok<br>Dyskontowanie wyników: 0% / rok | Zgodnie z AOTMiT 2016                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2   |                                                                              | Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok                                       | Dyskontowanie kosztów: 6% / rok<br>Dyskontowanie wyników: 6% / rok | Zgodnie z AOTMiT 2016                                                                                                                                                                                                                                      |
| 3   | Śmiertelność pacjentów z NMOSD na podstawie danych dla kohorty duńskiej      | Dane dla kohorty Oxford                                                 | Dane dla kohorty duńskiej                                          | Alternatywne źródło oszacowania śmiertelności pacjentów z NMOSD, na podstawie Papp 2022                                                                                                                                                                    |
| 4   | Nieuwzględnienie korekty połowy cyklu                                        | Korekta połowy cyklu                                                    | Brak korekty połowy cyklu                                          | Ocena wpływu nieuwzględnienia standardowo stosowanej korekty połowy cyklu na wyniki analizy ekonomicznej                                                                                                                                                   |
| 5   | Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności związane z wiekiem                   | Uwzględnienie korekty użyteczności o wiek na podstawie Ara-Brazier 2010 | Brak korekty użyteczności                                          | Użyteczności przyjęte zgodnie z danymi z badania CHAMPION-NMOSD                                                                                                                                                                                            |
| 6   | Wzrost odsetka pacjentów poddanych plazmaferezie po rzucie choroby w EDSS 3+ |                                                                         |                                                                    | Odsetki dotyczące zastosowania leczenia w zależności od EDSS przyjęto na podstawie założeń własnych. Z tego względu w celu wykazania wpływu przyjętych wartości na wyniki analizy ekonomicznej, w analizie scenariuszowej testowano alternatywne założenia |

| Lp. | Scenariusz                                                                      | Założenie analizy podstawowej | Założenie analizy scenariuszowej                                                                        | Uzasadnienie rozważanego scenariusza                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7   | Obniżenie odsetka pacjentów poddanych plazmaferezie po rzucie choroby w EDSS 3+ |                               |                                                                                                         | Odsetki dotyczące zastosowania leczenia w zależności od EDSS przyjęto na podstawie założeń własnych. Z tego względu w celu wykazania wpływu przyjętych wartości na wyniki analizy ekonomicznej, w analizie scenariuszowej testowano alternatywne założenia |
| 8   | Wzrost odsetka pacjentów otrzymujących leczenie immunoglobulinami               |                               |                                                                                                         | Odsetki dotyczące zastosowania leczenia w zależności od EDSS przyjęto na podstawie założeń własnych. Z tego względu w celu wykazania wpływu przyjętych wartości na wyniki analizy ekonomicznej, w analizie scenariuszowej testowano alternatywne założenia |
| 9   | Obniżenie odsetka pacjentów otrzymujących leczenie immunoglobulinami            |                               |                                                                                                         | Odsetki dotyczące zastosowania leczenia w zależności od EDSS przyjęto na podstawie założeń własnych. Z tego względu w celu wykazania wpływu przyjętych wartości na wyniki analizy ekonomicznej, w analizie scenariuszowej testowano alternatywne założenia |
| 10  | Odsetek pacjentów otrzymujących rytuksymab                                      | 0%                            | <p>Dawka indukująca: 1 000 mg w dniu 1. cyklu 1.</p> <p>Dawka podtrzymująca: 1 000 mg co 6 miesięcy</p> | W AWA Enspryng 2024 i AWA Uplizna 2025 wskazano leczenie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, w tym z wykorzystaniem rytuksymabu w ramach terapii pierwszego rzutu. W opinii eksperta w AWA Uplizna 2025 rytuksymab stosowany jest u 10% chorych   |

#### 4.4 Uwaga 10

Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust.9 pkt 2 Rozporządzenia).

#### 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

a) Wyjaśnienie: W deterministycznej analizie wrażliwości przyjęto zakres wartości początkowej EDSS na poziomie 1 dla wariantu minimalnego i 6 dla wariantu maksymalnego, podczas gdy zgodnie z zapisami zatwierdzonego programu lekowego zakres ten powinien wynosić 0–7.

Proszę o weryfikację przyjętych założeń oraz aktualizację analizy poprzez zastosowanie właściwego zakresu wartości początkowej EDSS.

#### 4.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto wartości średnie dla wariantu minimalnego i maksymalnego mieszczącego się w zakresie EDSS określonym w zapisach proponowanego programu lekowego. Jednocześnie odstąpiono od przyjmowania wartości skrajnych z zakresu EDSS 0-7 uznając je za najrzadziej występujące.

## 5 Uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA)

### 5.1 Uwaga 11

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a).*

Wyjaśnienie: W analizie wskazano, że:

☐ wskazania z programów lekowych „odpowiadają wskazaniom przedstawionym w Charakterystyce Produktu Lekowego w kontekście leczenia ostrego zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz nocnej napadowej hemoglobinurii, w związku z czym liczebność pacjentów przedstawiona w Rozdziale 4.38 odpowiada liczebności populacji, u której wnioskowana interwencja może być zastosowana.”.

☐ „Jako że terapia SAT refundowana jest od 2023 r. należy uznać, że obecna liczba pacjentów leczonych SAT odpowiada wszystkim pacjentów z NMOSD AQP4-IgG.”.

Należy podkreślić, że pacjenci leczeni Ultomiris w ramach programów lekowych B.95 „Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) (ICD-10: D59.3)” i B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)” muszą spełnić określone kryteria kwalifikacji, które zawężają populację względem wskazania rejestracyjnego. Podobnie do leczenia SAT kwalifikowani są pacjenci spełniający określone kryteria kwalifikacji, m.in. dotyczące wyniku EDSS, tym samym liczba

pacjentów leczonych SAT w ramach programu lekowego nie odpowiada wszystkim pacjentom z NMOSD AQP4-IgG.

Co więcej, w rozdziale 4.1 Epidemiologia przedstawiono błędne oszacowania populacji w Polsce na podstawie chorobowości. Zakładając chorobowość w zakresie od 0,89 do 1,91 na 100 tys. mieszkańców oraz liczebność populacji w Polsce wynoszącą 37,3 mln błędnie oszacowano chorobowość od 33 do 71 chorych.

Proszę o ponowne oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

### 5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę analityków agencji dotyczącą oszacowania populacji leczonej w ramach programu lekowego B.95 „Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS) (ICD-10: D59.3)”

Kryteria włączenia pacjentów do terapii rawulizumabem w leczeniu aHUS, zarówno u pacjentów nie leczonych wcześniej ekulizumabem jak i u pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie rawulizumabem są zgodne z rejestracją dla produktu Ultomiris w niniejszym wskazaniu. W Charakterystyce Produktu Leczniczego *ChPL Ultomiris 2026* 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 ten lek. W badaniu rejestracyjnym dla rawulizumabu *ALXN1210* włączano pacjentów poniżej 18 roku życia i masie większej bądź równej 5 kg nieleczonych wcześniej ekulizumabem, z potwierdzoną mikroangiopatią zakrzepową, w tym z niskim poziomem płytek krwi, hemolizą i obniżoną funkcją nerek, ADAMRS13 >5% oraz negatywnym wynikiem badania STEC. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej ekulizumabem leczenie inhibitorem dopełniacza musiało być stosowane przez przynajmniej 90 dni. Kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem w programie B.95 (MZ 17/06/2026) obejmują:

**We wskazaniu leczenia dorosłych, młodzieży lub dzieci o masie ciała  $\geq 10$  kg, nie leczonych wcześniej ekulizumabem, kwalifikowani są pacjenci z rozpoznanym atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym i spełniający łącznie poniższe warunki:**

spełnienie jednego z kryteriów: trombocytopenia oraz hemoliza: liczba płytek  $<150 \times 10^9/L$  lub  $> 25\%$  spadek w stosunku do stanu wyjściowego i podwyższone stężenie LDH lub rozpad krwinek czerwonych

(obecność schistocytów) lub niskie stężenie haptoglobiny lub anemia hemolityczna, lub biopsja tkankowa potwierdzająca mikroangiopatię zakrzepową oraz zaburzenia czynności nerek potwierdzone poziomem kreatyniny w surowicy >górna granica normy dla wieku, lub hemodializa, lub białkomocz/albuminuria, lub powikłania pozanerkowe wywołane mikroangiopatią tkankową, takie jak: powikłania sercowo-naczyniowe, lub neurologiczne, lub żołądkowo-jelitowe lub płucne lub pacjenci z aHUS, u których stosowana jest plazmafereza/przetoczenie osocza; pacjenci z aHUS zakwalifikowani do przeszczepienia nerki;

**We wskazaniu leczenia pacjentów leczonych wcześniej ekulizumabem i spełniający łącznie poniższe warunki:**

- 1) atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy rozpoznany u pacjenta dorosłego, młodzieży lub dziecka o masie ciała  $\geq 10$  kg;
- 2) stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 3 poprzednie miesiące, w trakcie których nastąpiła udokumentowana odpowiedź na stosowane leczenie;

Analizując powyższe kryteria kwalifikacji do programu lekowego, kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego dla rawulizumabu oraz rejestracje w *ChPL Ultomiris 2026* uznano, że kryteria włączenia do leczenia rawulizumabem we wskazaniu terapii aHUS nie stanowią zawężenia dla wnioskowanej interwencji względem wskazania rejestracyjnego, tym samym uznano liczebność populacji obecnie leczonej rawulizumabem z powodu aHUS za zgodną z populacją zarejestrowaną dla produktu leczniczego Ultomiris.

W odpowiedzi na uwagę analityków agencji dotyczącą oszacowania populacji leczonej w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”

Zgodnie z *ChPL Ultomiris 2026* rawulizumab jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:

- u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Do badania rejestracyjnego III fazy *ALXN1210* włączano chorych z:

- aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH)  $\geq 1,5$  przekraczająca górną granicę normy;

- zmęczeniem i/lub hemoglobinurią i/lub bólem brzucha i/lub dusznością i/lub anemią i/lub poważnym zdarzeniem naczyniowym (w tym z zakrzepicą) i/lub dysfagią i/lub zaburzeniem erekcji

Kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem w ramach programu lekowego obejmują m.in.:

**Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem:** wiek  $\geq 18$  lat; zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH  $>1\%$  oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:

objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie) aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH)  $\geq 1,5$  przekraczająca górną granicę normy (GGN); co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne lub duszność, znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, hemoglobinuria, bóle brzucha, niedokrwistość (stężenie hemoglobiny  $< 10\text{g/dL}$ ), dysfagia, zaburzenia erekcji,

- zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, amputacja, zawał mięśnia sercowego, napad przemijającego niedokrwienia, niestabilna dławica piersiowa, zakrzepica żyły nerkowej, zakrzepica żył kręgowych, zakrzepica żyły wrotnej, zgorzel, ostre zamknięcia naczyń obwodowych;
- wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia;

**Chorzy stabilni klinicznie po terapii ekulizumabem:** wiek  $\geq 18$  lat; zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH  $>1\%$  oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej przy kwalifikacji do leczenia ekulizumabem; stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy; aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)  $\leq 1,5$  górnej granicy normy (GGN).

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria, rawulizumab może być stosowany u osób powyżej 18 roku życia, co stanowi zawężenie względem wskazania rejestracyjnego. W 2025 r. leczenie ekulizumabem w ramach programu lekowego B.96 otrzymało 7 pacjentów (UR NFZ 11/2026/V), przy czym należy zaznaczyć, że kryteria kwalifikacji do leczenia ekulizumabem nie obejmują kryterium wiekowego (MZ 17/06/2026). Na podstawie powyższych danych stwierdzono, że całkowity potencjał zastosowania rawulizumabu w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii obejmuje pacjentów obecnie leczonych rawulizumabem z powodu PNH oraz pacjentów otrzymujących leczenie ekulizumabem. Oznacza to, że w 2025 r. łączna populacja

pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia rawulizumabem na podstawie wskazania rejestracyjnego wynosiła 112 chorych. Jednakże, zakładając, że wszyscy pacjenci leczeni w programie B.96 mogliby być włączeni na terapię lekiem Ultomiris, to ich liczba nie przekroczy ok 150 osób (w oparciu o uchwałę Rady NFZ za cały rok 2025 leczonych było łącznie 145 chorych).

W odpowiedzi na uwagę analityków agencji dotyczącą oszacowania populacji leczonej w ramach programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”

Aktualnie w ramach programu lekowego B.138.FM stosowane jest leczenie satralizumabem u pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego spełniających m.in. poniższe kryteria: wiek powyżej 12 roku życia; 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 6,5 włącznie.

Obecne kryteria refundacyjne obejmują szerszą populację od wnioskowanej ze względu na kryterium wiekowe (produkt leczniczy Ultomiris wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z NMOSD AQP4+), natomiast w przypadku EDSS rawulizumab będzie stosowany w zakresie EDSS 0-7, gdzie terapia satralizumabem stosowana jest w przedziale EDSS od 0 do 6,5. Mając na uwadze powyższe można przyjąć, że liczba pacjentów obecnie otrzymujących leczenie satralizumabem stanowi właściwe przybliżenie całkowitej populacji z NMOSD AQP4+ zgodnej z rejestracją dla leku Ultomiris (*ChPL Ultomiris 2026*).

Analitycy Agencji słusznie zauważyli, że oszacowanie chorobowości pacjentów z NMOSD zostało błędnie oszacowane. Zakładając chorobowość w zakresie 0,89-1,91 na 100 tys. mieszkańców, przy liczebności populacji w wysokości 37,3 mln osób, liczba pacjentów chorych na NMOSD wynosi między 332 a 712.

## 5.2 Uwaga 12

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).*

a) *Wyjaśnienie: Wskazano, że łączna liczebność populacji docelowej wynosi odpowiednio ■ osoby w pierwszym roku oraz ■ osób w drugim roku. Wydaje się, że wskazana liczba pacjentów w drugim roku odnosić się do liczby nowych pacjentów włączanych do terapii w kolejnym roku analizy, a nie do łącznej populacji docelowej.*

*Proszę o weryfikację i poprawienie opisu oraz wyliczeń dotyczących populacji docelowej.*

- b) Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono metodyki, oszacowań, a także źródła danych, które posłużyły do oszacowania liczby pacjentów niekwalifikujących się do leczenia SAT. Wskazano: „Pozza 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 prognozy Wnioskodawcy określono, że rocznie 2 pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ nie będzie spełniało kryteriów do leczenia satralizumabem.”. Proszę o przedstawienie metodyki, oszacowań, a także źródła danych, które posłużyły do oszacowania liczby pacjentów niekwalifikujących się do leczenia SAT.

### 5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

- a) W ramach oszacowania populacji docelowej określono liczbę pacjentów, którzy otrzymali leczenie satralizumabem w ramach programu lekowego, u których stwierdzono niepowodzenie tego leczenia oraz liczbę pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów do rozpoczęcia leczenia satralizumabem. Jako że stwierdzenie niepowodzenia leczenia satralizumabem jest zdarzeniem jednorazowym, określona liczba pacjentów stanowiących populację docelową stanowi liczbę nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia rawulizumabem. Liczba pacjentów w pierwszym roku jest wyższa niż w drugim roku ze względu na fakt, że obecnie u pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem w ramach leczenia systemowego istnieje możliwość zastosowania wyłącznie leczenia immunosupresyjnego, przez co populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia rawulizumabem kumuluje się w kolejnych latach. Po rozpoczęciu refundacji rawulizumabu, pacjenci z populacji oczekującej zostaną włączeni do leczenia preparatem Ultomiris, natomiast w drugim roku zostanie włączona już tylko pula nowych pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie terapii satralizumabem w danym roku. Oznacza to, że w drugim roku, poza pulą nowo włączonych pacjentów, terapię rawulizumabem otrzymają również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w pierwszym roku horyzontu czasowego i nie przerwali w między czasie terapii. Przekłada się to na ■■■ pacjentów leczonych w pierwszym roku oraz włączenie do leczenia ■■■ nowych pacjentów w Roku 2.
- b) W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano liczebność subpopulacji pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do terapii rawulizumabem w ramach proponowanego programu lekowego, lecz nie kwalifikowaliby się do rozpoczęcia leczenia satralizumabem w ramach obowiązującego programu lekowego B.138.FM.

Rozbieżność w kryteriach kwalifikacji między oboma lekami dotyczy przede wszystkim dopuszczalnego zakresu niesprawności mierzonej w skali EDSS. W programie lekowym B.138.FM jednym z kryteriów włączenia do terapii satralizumabem jest stopień niesprawności w skali EDSS od 0 do 6,5 włącznie, natomiast w proponowanym programie lekowym dla rawulizumabu przewidziano kryterium EDSS od 0 do 7 włącznie. Tym samym populacja pacjentów kwalifikujących się wyłącznie do rawulizumabu obejmuje przede wszystkim chorych z wartością EDSS powyżej 6,5 i nieprzekraczającą 7, tj. w praktyce — z uwagi na dyskretny charakter skali EDSS w tym zakresie, w którym kolejną wartością po 6,5 jest 7,0 — pacjentów z EDSS równym 7.

Należy odnotować, że do terapii satralizumabem nie kwalifikują się również pacjenci, u których występują przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Przeciwwskazania wymienione w ChPL satralizumabu ograniczają się do „nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą”, co stanowi standardowe i wąskie kryterium wykluczenia, wspólne dla praktycznie wszystkich produktów leczniczych. Z uwagi na znikomą częstość występowania tego typu przeciwwskazań w praktyce klinicznej oraz brak możliwości wiarygodnej estymacji epidemiologicznej tej subpopulacji, nie została ona odrębnie uwzględniona w niniejszym oszacowaniu. W konsekwencji, w kalkulacji skoncentrowano się na subpopulacji pacjentów z EDSS równym 7 jako miarodajnym przybliżeniu liczebności populacji objętej rozszerzonymi wskazaniami rawulizumabu względem satralizumabu.

Oszacowanie przeprowadzono w następujący sposób. We analizie wpływu na budżet, na podstawie danych ze Statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia, prognozowano roczną liczbę nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii satralizumabem na poziomie 24 osób. W celu określenia udziału pacjentów z EDSS równym 7 w ogólnej populacji chorych z NMOSD (w zakresie EDSS 0 do 7 włącznie) przeprowadzono przegląd piśmiennictwa pod kątem dostępności szczegółowego rozkładu wartości EDSS. Zidentyfikowano dwa badania, w których raportowano odpowiedni rozkład:

- w publikacji *Pittock i wsp. (2022)*, prezentującej wyniki randomizowanego badania klinicznego PREVENT (fazy zasadniczej i otwartej fazy przedłużonej) u pacjentów z NMOSD leczonych ekulizumabem w monoterapii, odsetek chorych z EDSS równym 7 wśród pacjentów z EDSS w zakresie 0–7 wyniósł 9% (3 z 33 pacjentów; obliczono na podst. indywidualnych danych pacjentów przedstawionych w *Pittock 2022*, Fig. 1a);
- w publikacji *Bukhari i wsp. (2020)*, przedstawiającej profil kliniczny kohorty pacjentów z NMOSD z Australii i Nowej Zelandii (N=65), analogiczny odsetek wyniósł ok. 3% (dane

sczytane z wykresu i przeskalowane na podgrupę z EDSS 0 do 7 włącznie; *Bukhari 2020, Fig. 3*).

Na podstawie średniej powyższych wartości przyjęto, że udział pacjentów z EDSS równym 7 wśród chorych z EDSS w zakresie 0–7 wynosi [REDACTED]. Oznacza to, że pacjenci z EDSS w zakresie 0–6,5 (tj. kwalifikujący się do satralizumabu) stanowią [REDACTED] ogółu chorych z EDSS  $\leq 7$ . Aplikując uzyskany odsetek do prognozowanej rocznej liczby nowych pacjentów włączanych na satralizumab w programie lekowym ( $n = [REDACTED]$ ; zob. Tabela 5 BIA), liczbę pacjentów z EDSS = 7 oszacowano jako:

[REDACTED]

W konsekwencji, w analizie wpływu na budżet przyjęto szacunkową liczebność subpopulacji pacjentów z NMOSD AQP4(+) kwalifikujących się do rawulizumabu, lecz niespełniających kryteriów kwalifikacji do satralizumabu, na poziomie [REDACTED] chorych rocznie.

### 5.3 Uwaga 13

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).*

a) *Wyjaśnienie: W analizie przyjęto założenie, że wnioskowana technologia przejmie 100% rynku w 1. i 2. roku analizy, ze względu na „dynamikę przebiegu choroby oraz brak dedykowanego leczenia dla pacjentów z niepowodzeniem terapii satralizumabem lub niekwalifikujących się do takiego leczenia” (BIA str. 26). Jednocześnie wskazano (BIA str. 51), że „W analizie podstawowej założono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Ultomiris wnioskowana interwencja będzie stopniowo zastępować schematy aktualnie refundowane w ramach Polskiego systemu zdrowia.”.*

*Przedstawiona argumentacja jest niespójna. Proszę o weryfikację i ponowne przeanalizowanie przyjętych założeń oraz przeprowadzenie wyliczeń uwzględniających stopniowe przejmowanie rynku przez ocenianą technologię.*

b) *Wyjaśnienie: W analizie (str. 52) wskazano, że „Koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały określone na podstawie równolegle przeprowadzonej analizy*

ekonomicznej dla produktu leczniczego Ultomiris we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.”. W związku z powyższym należy przyjąć, że wszystkie niezgodności oraz ograniczenia dotyczące kosztów zidentyfikowane w analizie ekonomicznej – wskazane w IV.6. niniejszego pisma – mają bezpośrednie przełożenie również na wyliczenia przedstawione w analizie BIA.

Proszę o uwzględnienie wskazanych uwag w zakresie założeń do AE oraz odpowiednią aktualizację wyliczeń w analizie wpływu na budżet, tak aby zapewnić ich spójność z poprawioną analizą ekonomiczną.

### 5.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

[Redacted text block]

- b) Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet zostały przeprowadzone równolegle, dlatego koszty osiągnięte w analizie ekonomicznej przekładają się bezpośrednio na wysokość kosztów szacowanych w BIA. Zgodnie z prośbą analityków agencji zaktualizowano analizy BIA i AE o aktualne wyceny świadczeń i leków, co przedstawiono w Załączniku 1.

## 6 Uwagi dotyczące wskazania źródeł danych

### 6.1 Uwaga 14

*Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).*

- a) Wyjaśnienie: W BIA str. 32, 41 zidentyfikowano nieprawidłowości polegające na braku źródła odwołania (komunikat: „Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.”).

*Proszę o weryfikację i uzupełnienie brakujących odwołań oraz poprawienie odniesień w tekście, tak aby zapewnić ich poprawne wyświetlanie.*

- b) Wyjaśnienie: W BIA str. 37 brakuje wykresu nr 5, do którego odniesienie pojawia się w treści dokumentu.

*Proszę o uzupełnienie brakującego wykresu lub – w przypadku jego usunięcia – o odpowiednie skorygowanie odniesień w tekście i piśmiennictwie, tak aby zachowana została spójność dokumentu.*

- c) Wyjaśnienie: W BIA (st. 40, 42/43) zidentyfikowano niespójność pomiędzy treścią a przywołanym materiałem graficznym – w tekście powołano się na wykres nr 2, jednak opisywany zakres danych nie odpowiada zawartości tego wykresu.

*Proszę o weryfikację odwołania oraz jego skorygowanie, tak aby zapewnić zgodność między treścią analizy a odpowiednim wykresem.*

- d) Wyjaśnienie: W piśmiennictwie APD ujęto pozycję (UR NFZ 29/2024/IV) do której nie ma odwołania w treści całego dokumentu.

*Proszę o weryfikację wszystkich pozycji w piśmiennictwie we wszystkich analizach – w przypadku braku wykorzystania poszczególnych pozycji proszę o ich usunięcie z piśmiennictwa lub uzupełnienie odpowiednich odwołań w tekście.*

#### 6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi do uwagi Analityków Agencji:

- a) Komunikat „Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.” odnosił się do usuniętych elementów w analizie wpływu na budżet, w związku z czym powyższy komunikat nie ma wpływu na treść i wyniki analizy.

- b) Wykres nr 5 został usunięty z treści analizy, dlatego jego brak nie ma wpływu na treść oraz wyniki analizy.
- c) Analitycy słusznie zauważyli rozbieżność między opisem a podpisami wykresów. Odniesienie ze strony 40 „Wykres 2” odnosiło się do Wykresu 7 na stronie 40, natomiast odniesienie ze strony 42 „Wykres 2” odnosiło się do Wykresu 7 na stronie 43.
- d) Pozycja *UR NFZ 29/2024/IV* odnosiła się do sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 roku, podczas gdy w ostatecznej wersji APD w oszacowaniu liczebności wykorzystano sprawozdanie za II kwartał 2025 r. (*UR NFZ 5/2025/V*).

## 6.2 Uwaga 15

*Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. ust. 2 nRozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W BIA str. 22 występuje odwołanie, którego nie można zweryfikować (prognoza Wnioskodawcy) w odniesieniu do liczby pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+, którzy nie będą spełniać kryteriów do leczenia satralizumabem.*

*Proszę o doprecyzowanie tej informacji, a także dołączenie danych źródłowych.*

### 6.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odniesiono się do tej uwagi w punkcie 5.2.1.

## 7 Dodatkowe prośby

### 7.1 Prośba 1

*Dodatkowo proszę o aktualizację analiz w zakresie:*

- przeprowadzonych przeglądów systematycznych oraz uwzględnienie ewentualnych nowych dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku;*
- rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku (tj. Medicinrådet 2026);*

- raportu refundacyjnego Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji za cały rok 2025, opublikowanego po dacie złożenia wniosku;
- aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (w przypadku dostępności na stronie MZ projektu nowego Obwieszczenia w momencie składania uzupełnień, proszę o aktualizację względem niego);
- aktualnych cen technologii alternatywnych;
- ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa opublikowanych na stronach internetowych;
- sprawozdań, zarządzeń i uchwał NFZ;
- informacji odnośnie refundacji Ultomiris we wskazaniu NMOSD w krajach UE i EFTA.

### 7.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do prośby Analityków Agencji o uwzględnienie rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku tj. dokumentu *Medicinnrådet 2026* zamieszczamy jego opis poniżej.

Tabela 5. Uzupełnienie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ultomiris (*Medicinnrådet 2026*).

| Kraj  | Organizacja (skrót nazwy) | Data | Rekomendacja | Uwagi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|---------------------------|------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dania | Medicinnrådet             | 2023 | negatywna    | <p><u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na NMOSD AQP4-IgG+.</p> <p>Rada Medyczna nie zaleca stosowania rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych pacjentów z NMOSD dodatnich pod względem przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4) z wynikiem EDSS <math>\leq 7</math>, którzy doświadczyli rzutu choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy i u których nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia rytuksymabem.</p> <p><u>Uzasadnienie Rady Medycznej:</u> Rada Medyczna ocenia, że rawulizumab zmniejsza ryzyko rzutów choroby, a tym samym opóźnia postęp choroby w porównaniu z obecnym leczeniem standardowym. Oczekuje się, że może to doprowadzić do poprawy jakości życia pacjentów i wydłużenia przeżycia, jednak skala tych efektów jest niepewna. Leczenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń meningokokowych. Terapia jest znacznie droższa niż dotychczasowe leczenie, a Rada Medyczna uważa, że koszty te nie są akceptowalne. Dlatego też Rada Medyczna nie zaleca rawulizumabu jako możliwego leczenia standardowego.</p> |

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

| Kraj | Organizacja<br>(skrót nazwy) | Data | Rekomendacja | Uwagi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|------------------------------|------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                              |      |              | <p><b>Korzyści z zastosowania rawulizumabu</b> Badanie kliniczne pokazuje, że rawulizumab zmniejsza ryzyko rzutów, które wiążą się z postępem choroby. W badaniu nie zaobserwowano rzutów wśród pacjentów leczonych rawulizumabem. W analizie farmakoekonomicznej Rada Medyczna szacuje, że leczenie może przynieść zysk zdrowotny w postaci 3 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i wydłużyć życie pacjentów o około 3 lata. Szacunki te opierają się m.in. na założeniu, że zmniejszenie ryzyka rzutów poprawi przeżywalność i jakość życia pacjentów, jednak skala tych efektów jest niepewna.</p> <p><b>Wady rawulizumabu</b> Rawulizumab powoduje skutki uboczne, które u niektórych pacjentów mogą być poważne. Dotyczy to w szczególności zwiększonego ryzyka poważnych zakażeń meningokokowych, również u pacjentów zaszczepionych.</p> <p><b>Koszty</b> Leczenie rawulizumabem pociąga za sobą wydatki na lek rzędu ok. 18,9 mln DKK (koron duńskich) za przeciętny cykl leczenia trwający 17 lat. W porównaniu z dotychczasowym leczeniem, rawulizumab generuje dodatkowe koszty w wysokości ok. 19,0 mln DKK na pacjenta. Koszty te opierają się na publicznych cenach katalogowych. Wynegocjowano rabat, który na życzenie firmy pozostaje poufny. Istnieje również rabat na dotychczasowe leczenie, przez co rzeczywiste koszty dodatkowe są niższe.</p> <p><b>Niepewności</b> Istnieje niepewność co do wielkości efektu w duńskiej praktyce klinicznej, ponieważ część pacjentów w badaniu, która nie otrzymywała rawulizumabu, poddana była gorszemu leczeniu niż to, które jest stosowane w Danii. Niepewne jest również, w jakim stopniu zmniejszenie liczby rzutów poprawia przeżywalność i jakość życia. Dlatego też niejasne jest, jak duża jest rzeczywista korzyść w duńskiej praktyce klinicznej (<i>Medicinrådet 2026</i>).</p> |

W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji przeprowadzono aktualizację obliczeń analizy ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika. W zaktualizowanych obliczeniach wykorzystano następujące źródła danych:

- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 43/2026/DGL z dnia 23-04-2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe;
- Zarządzenia Prezesa NFZ nr 46/2026/DSOZ z dnia 30-04-2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne;
- Zarządzenia Prezesa NFZ nr 21/2026/DSOZ z dnia 11-02-2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką;

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.;
- Raport refundacyjny z dnia 02-07-2026 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2026 r.;
- Komunikat DGL z dnia 26-06-2026 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2026 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 71/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia;
- Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.53.1.2026.;
- Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 lipca 2026 r. w sprawie rekomendacji nr 84/2026 z dnia 9 czerwca 2026 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

W wyniku aktualizacji wszystkich kategorii kosztowych w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka uzyskano zmianę wskaźnika ICUR w wariantcie 1 i 2 kolejno o [REDACTED] względem złożonych analiz. W związku z marginalną zmianą wyników analizy ekonomicznej oraz mając na uwadze fakt, że koszty ponoszone w analizie wpływu na budżet są bezpośrednio zależne od wyników analizy ekonomicznej, odstąpiono od aktualizacji całych analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Ponad to mając na uwadze uwagi Analityków Agencji, przeprowadzono obliczenia dodatkowe z uwzględnieniem wskazanych parametrów. Wyniki obliczeń przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 6. Wyniki obliczeń dodatkowych.

| Lp. | Scenariusz                                                              | Parametr w analizie podstawowej                                 | Parametr w testowanym scenariuszu                                                                                                | Zmiana ICUR względem analizy podstawowej |
|-----|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1   | Koszty podania leków w ramach programu lekowego w ramach hospitalizacji | Podanie w ramach wizyty ambulatoryjnej: 209,83 zł               | 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednoetapowym związana z wykonaniem programu” o wycenie 944,24 zł                       |                                          |
| 2   | Koszt morfologii krwi rozliczony w ramach wizyty ambulatoryjnej         | Koszt na podstawie cenników laboratoriów komercyjnych: 20,88 zł | Koszt uwzględniony w ramach wizyty u neurologa zawarty w świadczeniu 5.30.00.0000011 „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” |                                          |
| 3   | Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie rytmotomem                     | 0%                                                              | 30%                                                                                                                              |                                          |

W wyniku przeprowadzenia dodatkowych obliczeń w scenariuszu 1 i 2 otrzymano marginalne zmiany wskaźnika ICUR w porównaniu z analizą podstawową ( ) natomiast w scenariuszu 3 w obu wariantach zmiana nie przekroczyła , co oznacza, że testowane parametry miały znikomy wpływ na wyniki analizy.

#### 7.1.1.1 Aktualizacja analizy ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa opublikowanych na stronach internetowych

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

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

#### 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

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

Tabela 7. Podsumowanie informacji z posiedzeń komisji PRAC dotyczących bezpieczeństwa leku Ultomiris.

| Data posiedzenia PRAC                | Ustalenia dotyczące bezpieczeństwa leku Ultomiris                                                                                                                                                                                                                       | Źródło     |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5-8 lipca 2021 r.                    | Decyzja o aktualizacji ChPL o nowe sygnały bezpieczeństwa: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość oraz reakcje związane z wlewem                                                                                                                                         | PRAC 2021  |
| 27-30 września 2021 r.               |                                                                                                                                                                                                                                                                         | PRAC 2021a |
| 10-13 stycznia 2022 r.               | Komitet rekomenduje umieszczenie w ChPL informacji o ryzyku wystąpienia zdarzenia pokrzywki (ang. <i>urticaria</i> ) z określeniem częstości jako rzadkie (ang. <i>uncommon</i> )                                                                                       | PRAC 2022  |
| 29 września – 2 października 2025 r. | Komitet analizował sygnały dotyczące ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby i ryzyka podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych w związku ze stosowaniem leku Ultomiris; uznano, że dowody są niewystarczające, by wprowadzać ostrzeżenie o takich zdarzeniach do ChPL | PRAC 2025  |

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

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 2357 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Ultomiris (stan na 12 lipca 2026 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n =$

719; 2,0%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 653; 1,8%), zaburzenia układu nerwowego (n = 588; 1,6%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 555; 1,5%), badania diagnostyczne (n = 422; 1,2%) (*EudraVigilance 2026*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 22396 działaniach niepożądanych u 11982 chorych otrzymujących substancję czynną rawulizumab (stan na 12 lipca 2026 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 5429; 21,38%), zaburzenia układu nerwowego (n = 2798; 11,02%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 2206; 8,69%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 1972; 7,77%), badania diagnostyczne (n = 1762; 6,94%) (*VigiAccess 2026*).

W bazie *FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS 2026)* (stan na 13 lipca 2026 roku) odnotowano łącznie 11245 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5365 (47,7%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 731 (6,5%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Ultomiris, należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4977; 44,3%), zaburzenia układu nerwowego (n = 2627; 23,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 2042; 18,2%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 1761; 15,7%) oraz badania diagnostyczne (n = 1630; 14,5%).

Analizę przeprowadzono z datą odcięcia danych 13 lipca 2026 r.

## 7.2 Prośba 2

*Należy wskazać, że zidentyfikowano rozbieżności w wartościach parametrów wykorzystywanych analizach wrażliwości w AE i BIA, m.in. odsetka pacjentów otrzymujących rytuksymab (analiza wrażliwości, 10% w AE vs. 30% w BIA).*

*Proszę o weryfikację pozostałych założeń przyjętych w analizach (podstawowej i wrażliwości) pod kątem ich spójności pomiędzy AE i BIA.*

### 7.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet przeprowadzono niezależne analizy wrażliwości, w związku z czym mogą wystąpić rozbieżności między rozpatrywanymi wariantami, co nie stanowi ograniczenia dla obydwu analiz. W celu zapewnienia zbieżności wyników analiz, w

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

przeprowadzonej aktualizacji wyników analiz przeprowadzono obliczenia dla jednakowego odsetka pacjentów otrzymującego rytuksymab (zob. Załącznik 1).

## 7.3 Prośba o aktualizację przeglądu systematycznego po dacie złożenia wniosku

### 7.3.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 13 lipca 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 66 w Pubmed, 208 w Embase oraz 35 w Cochrane (łącznie 309). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 71.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 238) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 220 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 5;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 5;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 36.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (3), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (90) oraz opracowania wtórne (81). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (18) rekordy, spośród których 13 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 7;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 6.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono łącznie 5 abstraktów z doniesień konferencyjnych. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami

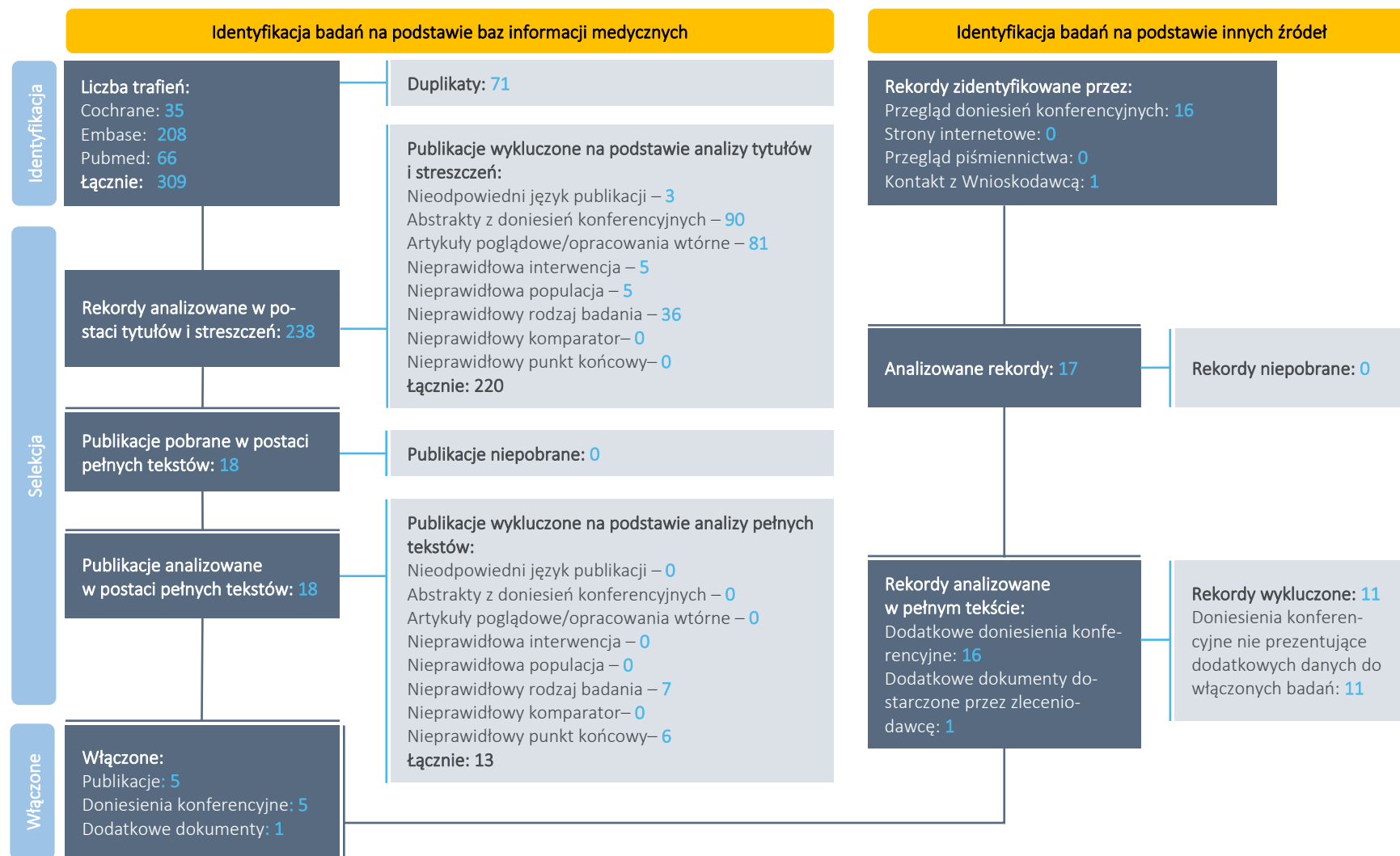
wykluczeń przedstawiono w podrozdziale poniżej. Dodatkowo, Zleceniodawca dostarczył również wyniki prowadzonego przez siebie porównania pośredniego (dokument *ALEXION 2023*) rawulizumabu z satralizumabem (którego wyniki wskazują na znamienne wyższość rawulizumabu i uzasadniają możliwość jego zastosowania w przypadku nieskuteczności satralizumabu), a które poglądowo przedstawiono również w niniejszej analizie (w załączniku do niniejszego raportu) – wyniki tej analizy zostały częściowo opisane w przeglądzie systematycznym *Clardy 2024*, również włączonym do niniejszej analizy.

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

- 2 publikacje (*Pittock 2023*, *Bennett 2026*) oraz 4 doniesienia konferencyjne (*Berthele 2024*, *Pittock 2022*, *Pittock 2024*, *Pittock 2025*) przedstawiały wyniki badania z grupą kontrolną (zewnątrzną) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu ogólnie w populacji chorych z NMOSD – *CHAMPION-NMOSD (NCT024201262)*; próba ta stanowiła badanie rejestracyjne (najwyższa wiarygodność) i dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia satralizumabem (takie leczenie wcześniej otrzymał tylko 1 chory [0,95%]), a zatem odpowiadając populacji z obecnymi przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego;
- 1 doniesienie konferencyjne (w postaci abstraktu oraz plakatu konferencyjnego) *Sato 2025*, przedstawiało badanie obserwacyjne prowadzone w populacji pacjentów NMOSD zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab
- 3 publikacje przedstawiały ogólnie ocenę serii przypadków, wśród których wyróżniono pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab: *Amano 2025*, *Jacob 2025*, a także opis pojedynczego przypadku: *Takahashi 2025*.

Proces przeglądu systematycznego podsumowano dodatkowo na diagramie poniżej. **W wyniku aktualizacji włączono publikację *Bennett 2026*, w której przedstawiono wyniki eksploracyjnej analizy post hoc badania *CHAMPION-NMOSD* w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie rytuksymabu.**

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



### 7.3.1.1 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 13 lipca 2026 roku.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                                                                               | Liczba trafień |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1  | ravulizumab[nm] OR ravulizumab[all]                                                    | 496            |
| 2  | neuromyelitis optica spectrum disorder[all] OR "neuromyelitis optica"[mh] OR nmosd[tw] | 8318           |
| 3  | #1 AND #2                                                                              | 66             |

Tabela 9. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy                                                                                                      | Liczba trafień |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1  | ('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab') AND [embase]/lim                                                         | 1763           |
| 2  | (neuromyelitis AND optica AND spectrum AND disorder OR 'myelo optic neuropathy'/de OR nmosd) AND [embase]/lim | 16776          |
| 3  | #1 AND #2                                                                                                     | 208            |

Tabela 10. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy                                                                         | Liczba trafień |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1  | ravulizumab                                                                      | 315            |
| 2  | (neuromyelitis optica spectrum disorder) OR [mh "neuromyelitis optica"] OR nmosd | 425            |
| 3  | #1 AND #2                                                                        | 35             |

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

Akkawi N, Mohamed EH, Shatila A. Ravulizumab for relapse prevention in AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year follow-up case report. *Front Med (Lausanne)* 2026; 13:1827687. DOI:10.3389/fmed.2026.1827687

Bilodeau PA, Wruble Clark M, Ganguly A, Harowitz JB, Mahler JV, Jiang M, Narasimhan SS, Pua DK, Healy BC, Mateen FJ, Levy M, Bhattacharyya S. Real-World Efficacy and Safety of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Disease-Modifying Treatments. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2026; 13(2). DOI:10.1212/NXI.0000000000200536

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia opis 1 przypadku pacjentki otrzymującej rawulizumab, ale nie otrzymywała ona wcześniej satralizumabu (w niniejszej analizie uwzględniano tylko opisy przypadków, gdy dotyczyły zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE, w ramach którego oceniano skuteczność różnych terapii stosowanych w leczeniu NMOSD; uwzględniono w ocenie rawulizumab oraz ekulizumab, ale wyniki dla tych dwóch terapii prezentowano łącznie jako klasa inhibitorów C5 (nie wiadomo, ilu pacjentów otrzymało ostatecznie rawulizumab). Dane o historii

Gan KX, Abu Hassan SHB, Tan XL, Li KZ, Thirugnanam U, Yeo T. Complement C5 inhibitors as add-on rescue treatment in severe AQP4-antibody neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a case series and literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2026; 19:17562864261449515. DOI:10.1177/17562864261449515

Kido H, Morimoto S, Matsuoka M. Early anti-C5 therapy in NMOSD: rationale and clinical evidence. *Neurol Sci* 2026; 47(4). DOI:10.1007/s10072-026-08952-2

Kitazawa M, Osugi N, Hayano E, Matsumoto K, Yamamoto M, Yokoe M, Nishida T. Diverticular Perforation with Normal C-reactive Protein in a Patient with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Receiving Satralizumab. *Intern Med* 2026. DOI:10.2169/internalmedicine.6726-25

Kuroda H, Fujihara K, Kaneko K, Takai Y, Matsumoto Y, Otomo M, Yamazaki N, Umezawa S, Yamamoto N, Sakamoto N, Namatame C, Ono H, Nishiyama S, Takahashi T, Misu T, Aoki M. Changes in Blood Cells and Complements During Relapse Prevention Therapies for Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci* 2026; 27(2). DOI:10.3390/ijms27020951

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

Neundorff A, Dittrich R. Ravulizumab in NMOSD with associated interstitial pneumonitis in a 59-year-old female patient: a case report. *Front Immunol* 2025; 16:1671145. DOI:10.3389/fimmu.2025.1671145

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

Rommer PS, Jiang W, Nolte JP, Mikami T, De Seze J, Sánchez P, Harel A, Alkabi S, Kaneko K, Bilodeau PA, Misu T, Kremer L, Bigaut K, Leyboldt F, Aktas O, Ringelstein M, Siffrin V, Zhang LJ,

leczenia satralizumabem nie były dostępne dla tych pacjentów; dodatkowo zaznaczono, że 4 pacjentów otrzymujących rawulizumab uczestniczyło wcześniej w badaniach klinicznych nad tym lekiem.

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia opis ogólnie 3 przypadków, w tym 1 przypadek pacjentki otrzymującej rawulizumab, ale nie otrzymywała ona wcześniej satralizumabu (w niniejszej analizie uwzględniano tylko opisy przypadków, gdy dotyczyły zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab)

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia opis 1 przypadku pacjentki otrzymującej rawulizumab, ale nie otrzymywała ona wcześniej satralizumabu (w niniejszej analizie uwzględniano tylko opisy przypadków, gdy dotyczyły zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab)

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia opis 1 przypadku pacjentki otrzymującej rawulizumab, ale nie otrzymywała ona wcześniej satralizumabu (w niniejszej analizie uwzględniano tylko opisy przypadków, gdy dotyczyły zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE, w ramach którego oceniano zmiany składu komórek krwi oraz składników dopełniacza podczas stosowania różnych terapii stosowanych w leczeniu NMOSD; uwzględniono w ocenie rawulizumab oraz ekulizumab, ale wyniki dla tych dwóch terapii prezentowano łącznie jako klasa inhibitorów C5 (nie wiadomo ilu pacjentów otrzymało ostatecznie rawulizumab). Dane o historii leczenia satralizumabem nie były dostępne dla tych pacjentów

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

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia opis 1 przypadku pacjentki otrzymującej rawulizumab, ale nie otrzymywała ona wcześniej satralizumabu (w niniejszej analizie uwzględniano tylko opisy przypadków, gdy dotyczyły zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab)

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

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniało zastosowanie inhibitorów składnika C5 dopełniacza w leczeniu ostrego napadu NMOSD; pacjenci otrzymywali ekulizumab lub

Cong H, Lowe M, Barreras P, Chen H, Piquet AL, Sotirchos ES, Kammeyer R, Zook J, Bennett JL, Berger T, Fujihara K, Levy M, Shi FD, Paul F. Complement Inhibition for Acute Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Attacks: Insights From an International Case Series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2026; 13(2):e200548. DOI:10.1212/NXI.000000000200548

Tsuzaki K, Mitsui G, Inagaki Y, Uehara N, Wada S, Hamano T. Efficacy of Ravulizumab During the Acute Phase of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Case Rep Neurol Med* 2026; 2026:1518364. DOI:10.1155/crnm/1518364

Vahldieck C. Complement C5 inhibition with eculizumab or ravulizumab is associated with increased cardiovascular and thromboembolic risk after ST-elevation myocardial infarction: a propensity-matched global retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2026; 26(1). DOI:10.1186/s12872-026-05752-6

Villa AM, Tiscornia J, Schroh R. Nummular eczema onset in an AQP4-IgG-positive NMOSD patient treated with ravulizumab. *Acta Neurol Belg* 2026. DOI:10.1007/s13760-026-03015-x

rawulizumab (odpowiednio 25 oraz 8 pacjentów), które oceniano jako jedną grupę inhibitorów C5; leczenie było inicjowane w momencie ostrego napadu i kontynuowane jako podtrzymujące; nie podano informacji odnośnie wcześniejszego leczenia satralizumabem

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia opis 1 przypadku pacjentki otrzymującej rawulizumab, ale nie otrzymywała ona wcześniej satralizumabu (w niniejszej analizie uwzględniano tylko opisy przypadków, gdy dotyczyły zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie miało na celu ocenę ryzyka wystąpienia zgonu oraz rozwoju choroby sercowo-naczyniowej podczas terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem); leki traktowano jako jedną grupę i nie podano osobno wyników dla rawulizumabu

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia opis 1 przypadku pacjentki otrzymującej rawulizumab, ale nie otrzymywała ona wcześniej satralizumabu (w niniejszej analizie uwzględniano tylko opisy przypadków, gdy dotyczyły zmiany terapii z satralizumabu na rawulizumab)

### 7.3.2 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W wyniku przeglądu opracowań wtórnych, w nowym wyszukiwaniu (z dnia 13 lipca 2026) zidentyfikowano jedynie 2 nowe rekordy w stosunku do poprzedniej strategii, które analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń w kierunku włączenia do opisu. Po analizie pełnych tekstów opracowania te zostały wykluczone. Przyczyny wykluczenia obu rekordów podsumowano w tabeli poniżej.

Ikeguchi R, Shimizu Y, Todo K. Progress in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: From Pathogenic Insights to Biologics. *Intern Med* 2026. DOI:10.2169/internalmedicine.6772-25

Zammar K, Safan A, Abushalbak DJ, Daromar A, Canibano B, AlHabil Y, Abualrob MA, Hamid S. Monoclonal antibody efficacy in seropositive vs seronegative NMOSD: systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol* 2026; 417:578945. DOI:10.1016/j.jneuroim.2026.578945

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia przeglądowe opracowanie wtórne na temat postępów w leczeniu NMOSD, podsumowując mechanizmy rozwoju choroby oraz obecnie stosowane leczenie; przytaczano badania prowadzone dla każdego z opisywanych leków, ale nie przeprowadzono systematycznego przeglądu w sposób formalny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu ocenę skuteczności przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu NMOSD, ale w porównaniu AQP4+ z AQP4-, niezależnie od stosowanej interwencji. W przeglądzie nie uwzględniono badania CHAMPION-NMOSD, gdyż w badaniu tym uwzględniono jedynie seropozytywnych pacjentów (AQP4+)

### 7.3.3 Dodatkowa analiza wyników badania *CHAMPION-NMOSD* w zależności od wcześniejszego leczenia rytuksymabem (*Bennett 2026*)

W publikacji *Bennett 2026* przedstawiono wyniki eksploracyjnej analizy post hoc badania *CHAMPION-NMOSD* w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie rytuksymabu. Spośród 58 chorych otrzymujących rawulizumab 21 (36,2%) stosowało wcześniej rytuksymab, podawany w NMOSD

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

poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a 37 (63,8%) nie było wcześniej leczonych tym lekiem. Udział chorych po rytuksymabie w aktywnym ramieniu *CHAMPION-NMOSD* był największy spośród badań rejestracyjnych terapii NMOSD zestawionych przez autorów: 36,2% w porównaniu z 27,1% w badaniu *PREVENT* dla ekulizumabu, 13,0% w badaniu *SakuraStar* dla satralizumabu i 7,5% w badaniu *N-MOmentum* dla inebilizumabu. Publikacja stanowi zatem szczególnie istotne źródło danych dotyczących zastosowania terapii celowanej po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem.

Do podgrupy wcześniej leczonej rytuksymabem kwalifikowano chorych, którzy otrzymali ostatnią dawkę tego leku ponad 3 miesiące przed skryningiem. Średni czas od ostatniej dawki rytuksymabu do rozpoczęcia rawulizumabu wynosił 7,2 (SD: 3,9) miesiąca. U 12/21 (57,1%) chorych odnotowano co najmniej jeden rzut pomiędzy pierwszą dawką rytuksymabu a włączeniem do badania, a historyczna roczna częstość rzutów w ciągu 24 miesięcy przed skryningiem wynosiła średnio 1,66 (SD: 0,72), wobec 1,99 (SD: 1,92) u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na rytuksymab. Ogółem, średni czas trwania badania dla obu połączonych grup wynosił 167,9 (SD: 40,3) tygodni, przy czym pacjenci z podgrupy z wcześniejszą ekspozycją na rytuksymab pozostawali w badaniu średnio nieco dłużej: 184,3 (SD: 31,4) vs 158,6 (SD: 42,1) tygodni.

Nie przedstawiono odrębnie wyników skuteczności z publikacji *Bennett 2026*, ponieważ analiza nie dostarcza nowych danych skuteczności w porównaniu z wcześniej opisanymi wynikami badania *CHAMPION-NMOSD* (*Pittock 2023*). Autorzy jedynie potwierdzili, że podczas leczenia rawulizumabem nie wystąpił żaden potwierdzony przez niezależną komisję rzut ani w podgrupie po rytuksymabie (0/21), ani w podgrupie bez wcześniejszej ekspozycji (0/37). Przy braku zdarzeń w obu podgrupach nie było możliwe oszacowanie względnej miary efektu, natomiast historyczne rzuty raportowane przed rozpoczęciem rawulizumabu opisują aktywność choroby przed interwencją i nie stanowią wyniku jej skuteczności. Z tego względu dodatkowy opis publikacji skoncentrowano na danych bezpieczeństwa.

Wyniki oceny bezpieczeństwa podsumowano w tabeli poniżej. Ogólny profil bezpieczeństwa rawulizumabu był zbliżony w obu podgrupach; nie stwierdzono znamiennych różnic dla TEAE ogółem, ciężkich (*serious*) TEAE ani większości analizowanych poszczególnych zdarzeń. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i została uznana za niezwiązaną z rawulizumabem. Poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono dla tych odnotowanych u  $\geq 10\%$  pacjentów w jednej z ocenianych grup.

Tabela 11. Ocena bezpieczeństwa rawulizumabu w zależności od wcześniejszego stosowania rytuksymabu, badanie CHAMPION-NMOSD, publikacja Bennett 2026.

| Analizowany parametr                                                    | Po RTX<br>(N = 21), n/N (%) | Bez RTX<br>(N = 37), n/N (%) | RR (95% CI)*                                   | RD (95% CI)*                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Jakiegokolwiek TEAE                                                     | 20/21 (95,2%)               | 35/37 (94,6%)                | 1,01 (0,89; 1,14)<br>p = 0,9138                | 0,01 (-0,11; 0,12)<br>p = 0,9139              |
| TEAE związane z rawulizumabem                                           | 9/21 (42,9%)                | 18/37 (48,6%)                | 0,88 (0,49; 1,60)<br>p = 0,6761                | -0,06 (-0,32; 0,21)<br>p = 0,6695             |
| TEAE o ciężkim nasileniu                                                | 6/21 (28,6%)                | 8/37 (21,6%)                 | 1,32 (0,53; 3,29)<br>p = 0,5497                | 0,07 (-0,16; 0,30)<br>p = 0,5611              |
| TEAE prowadzące do przerwania leczenia                                  | 0/21 (0,0%)                 | 1/37 (2,7%)                  | 0,58 (0,02; 13,53)<br>p = 0,7318               | -0,03 (-0,11; 0,06)<br>p = 0,5464             |
| <b>Ciężkie (serious) TEAE</b>                                           | 6/21 (28,6%)                | 9/37 (24,3%)                 | 1,17 (0,49; 2,84)<br>p = 0,7210                | 0,04 (-0,20; 0,28)<br>p = 0,7261              |
| Ciężkie TEAE związane z rawulizumabem                                   | 2/21 (9,5%)                 | 2/37 (5,4%)                  | 1,76 (0,27; 11,61)<br>p = 0,5560               | 0,04 (-0,10; 0,19)<br>p = 0,5782              |
| Ciężkie TEAE: zakażenia i zarażenia pasożytnicze                        | 3/21 (14,3%)                | 4/37 (10,8%)                 | 1,32 (0,33; 5,35)<br>p = 0,6960                | 0,03 (-0,15; 0,21)<br>p = 0,7052              |
| Ciężkie TEAE prowadzące do przerwania leczenia                          | 0/21 (0,0%)                 | 1/37 (2,7%)                  | 0,58 (0,02; 13,53)<br>p = 0,7318               | -0,03 (-0,11; 0,06)<br>p = 0,5464             |
| <b>Zgony</b>                                                            | 1/21 (4,8%)                 | 0/37 (0,0%)                  | 5,18 (0,22; 121,80)<br>p = 0,3071              | 0,05 (-0,06; 0,16)<br>p = 0,4021              |
| <b>Poszczególne TEAEs występujące z częstością ≥10% w jednej z grup</b> |                             |                              |                                                |                                               |
| COVID-19                                                                | 8/21 (38,1%)                | 20/37 (54,1%)                | 0,70 (0,38; 1,31)<br>p = 0,2694                | -0,16 (-0,42; 0,10)<br>p = 0,2335             |
| Ból głowy                                                               | 7/21 (33,3%)                | 12/37 (32,4%)                | 1,03 (0,48; 2,20)<br>p = 0,9439                | 0,01 (-0,24; 0,26)<br>p = 0,9441              |
| Zakażenia dróg moczowych                                                | 7/21 (33,3%)                | 3/37 (8,1%)                  | <b>4,11 (1,19; 14,23)</b><br><b>p = 0,0257</b> | <b>0,25 (0,03; 0,47)</b><br><b>p = 0,0246</b> |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych                                      | 2/21 (9,5%)                 | 7/37 (18,9%)                 | 0,50 (0,11; 2,21)<br>p = 0,3625                | -0,09 (-0,27; 0,08)<br>p = 0,3009             |
| Ból pleców                                                              | 1/21 (4,8%)                 | 7/37 (18,9%)                 | 0,25 (0,03; 1,91)<br>p = 0,1820                | -0,14 (-0,30; 0,01)<br>p = 0,0746             |
| Biegunka                                                                | 4/21 (19,0%)                | 4/37 (10,8%)                 | 1,76 (0,49; 6,33)<br>p = 0,3851                | 0,08 (-0,11; 0,28)<br>p = 0,4089              |

| Analizowany parametr             | Po RTX<br>(N = 21), n/N (%) | Bez RTX<br>(N = 37), n/N (%) | RR (95% CI)*                      | RD (95% CI)*                      |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Ból stawów                       | 3/21 (14,3%)                | 5/37 (13,5%)                 | 1,06 (0,28; 3,99)<br>p = 0,9346   | 0,01 (-0,18; 0,19)<br>p = 0,9351  |
| Zapalenie śluzówki nosa i gardła | 1/21 (4,8%)                 | 5/37 (13,5%)                 | 0,35 (0,04; 2,82)<br>p = 0,3255   | -0,09 (-0,23; 0,06)<br>p = 0,2301 |
| Gorączka                         | 3/21 (14,3%)                | 3/37 (8,1%)                  | 1,76 (0,39; 7,96)<br>p = 0,4617   | 0,06 (-0,11; 0,24)<br>p = 0,4855  |
| <b>Zakażenia meningokokowe</b>   |                             |                              |                                   |                                   |
| Zakażenia meningokokowe ogółem   | 1/21 (4,8%)                 | 1/37 (2,7%)                  | 1,76 (0,12; 26,74)<br>p = 0,6831  | 0,02 (-0,08; 0,13)<br>p = 0,7007  |
| Meningokokowe zapalenie mózgu    | 0/21 (0,0%)                 | 1/37 (2,7%)                  | 0,58 (0,02; 13,53)<br>p = 0,7318  | -0,03 (-0,11; 0,06)<br>p = 0,5464 |
| Sepsa meningokokowa              | 1/21 (4,8%)                 | 0/37 (0,0%)                  | 5,18 (0,22; 121,80)<br>p = 0,3071 | 0,05 (-0,06; 0,16)<br>p = 0,4021  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; autorzy publikacji nie przeprowadzili formalnego testowania hipotez.

CI – przedział ufności; RD – różnica ryzyka; RR – ryzyko względne; RTX – rytuksymab; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

nie wyznaczano NNH dla zakażeń dróg moczowych (pomimo istotnych RR i RD), ponieważ wcześniejsze leczenie rytuksymabem było cechą wyjściową, a nie randomizowaną interwencją.

Najczęściej obserwowano COVID-19, ból głowy, zakażenia dróg moczowych i zakażenia górnych dróg oddechowych. Zakażenia dróg moczowych wystąpiły u większego odsetka chorych wcześniej leczonych rytuksymabem: 7/21 (33,3%) vs 3/37 (8,1%). W eksploracyjnych obliczeniach własnych na poziomie pacjentów różnica była znamienna statystycznie, RR = 4,11 (95% CI: 1,19; 14,23), p = 0,0257 oraz RD = 0,25 (95% CI: 0,03; 0,47), p = 0,0246. Wszystkie te zdarzenia nie były jednak klasyfikowane jako zdarzenia o ciężkim nasileniu: miały nasilenie 1. lub 2. stopnia. Autorzy publikacji określili te różnice jako „numeryczne” zwiększenie ryzyka wśród pacjentów po ekspozycji na rytuksymab, ale nie prowadzili obliczeń istotności. Wynik należy zatem interpretować ostrożnie i traktować przede wszystkim jako wskazanie do monitorowania zakażeń w tej populacji.

Zakażenie meningokokowe wystąpiło u jednego chorego w każdej podgrupie. U chorego po rytuksymabie zakażenie serotypem B rozpoznano 483 dni po rozpoczęciu rawulizumabu, mimo że ostatnią dawkę rytuksymabu podano 13 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; 2 tygodnie przed zakażeniem liczba limfocytów B CD19+ pozostawała obniżona i wynosiła  $0,04 \times 10^9/l$  (zakres wartości prawidłowych:  $0,11 - 0,70 \times 10^9/l$ ). Chory otrzymywał równocześnie mykofenolan mofetylu i prednizolon. Pacjent nie

otrzymujący wcześniej rytuksymabu doświadczył zakażenia meningokokowego po 21 dniach od rozpoczęcia leczenia rawulizumabem (serotyp W135).

Obaj pacjenci z zakażeniem meningokokowym wyzdrowieli bez następstw po antybiotykoterapii i leczeniu na oddziale intensywnej terapii; chory po rytuksymabie kontynuował rawulizumab, natomiast pacjent z grupy bez wcześniejszej ekspozycji rytuksymabem wycofał się z badania po wyleczeniu zakażenia. Spośród 19 chorych zaszczepionych po wcześniejszym zastosowaniu rytuksymabu, 13 (68,4%) otrzymało pierwsze szczepienie przeciw meningokokom w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki tego leku; średni odstęp wynosił 5,58 (SD: 3,78) miesięcy (zakres: 2,7–19,9).

Podsumowując, wyniki wskazują na podobny profil bezpieczeństwa rawulizumabu u chorych wcześniej leczonych rytuksymabem do tego obserwowanego u chorych nie otrzymujących wcześniej takiego leczenia. Należy jednak uwzględnić eksploracyjny charakter analizy post hoc, małe liczebności podgrup, brak randomizacji według wcześniejszej ekspozycji, różnice wyjściowe między podgrupami oraz możliwość wpływu terapii wcześniejszych i jednoczesnych. Z tych względów obliczone miary efektu mają charakter niekorygowany i opisowy.

## Piśmiennictwo

- AEMS 2026** FDA Adverse Events Monitoring System (AEMS). Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>  
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- Amano 2025** Amano R. Ravulizumab is Effective and Safe for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients in Various Clinical Settings: A Single-Center Case Series with Concomitant Use of Rituximab. *Cureus* 2025; 17(5):e84703. DOI:10.7759/cureus.84703
- Bennett 2026** Bennett JL, Bhattacharyya S, Zabeti A, Levy M, de Sèze J, Taney MJ, Parks B, Allen K, Akpoji U, Pittock SJ. Safety and efficacy of ravulizumab in patients with NMOSD previously treated with rituximab: A post hoc analysis of the CHAMPION-NMOSD trial. *Mult Scler* 2026; 32(4):396-408. DOI:10.1177/13524585261425076
- Bilodeau 2026** Bilodeau PA, Wruble Clark M, Ganguly A, Harowitz JB, Mahler JV, Jiang M, Narasimhan SS, Pua DK, Healy BC, Mateen FJ, Levy M, Bhattacharyya S. Real-World Efficacy and Safety of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Disease-Modifying Treatments. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2026 Mar;13(2):e200536. doi: 10.1212/NXI.0000000000200536. Epub 2026 Jan 6. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2026 May;13(3):e200583. doi: 10.1212/NXI.0000000000200583.
- Clardy 2024** Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, Nakahara J, Isobe N, Centonze D, Fam S, Kielhorn A, Yu JC, Jansen J, Zhang I. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2024

- Jun;13(3):535-549. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7. Epub 2024 May 9. Erratum in: Neurol Ther. 2024 Aug;13(4):1313-1314. doi: 10.1007/s40120-024-00638-1.
- Clardy 2024** Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, Nakahara J, Isobe N, Centonze D, Fam S, Kielhorn A, Yu JC, Jansen J, Zhang I. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurol Ther 2024; 13(3):535-549. DOI:10.1007/s40120-024-00597-7
- EMA 2026** European Medicines Agency. Ultomiris (ravulizumab).  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>  
Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.
- EudraVigilance 2026** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.
- FDA 2026** Highlights of prescribing information Ultomiris (ravulizumab).  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/761108s041lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761108s041lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.
- G-BA 2023** Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv), 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/961/#english>  
Data ostatniego dostępu: 03.07.2026 r.
- Hauser 1983** Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. N Engl J Med. 1983 Jan 27;308(4):173-80.
- IQWiG 2023** IQWiG. [A23-50] Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen [NMOSD]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.09.2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-50.html>  
Data ostatniego dostępu: 03.07.2026 r.
- Jacob 2025** Jacob A, Mahmoud A, Saab RR, Deif AA, Lee G, Elhabet S, Eldweik L, Mifsud V, Benedetti B, Shatila A. Post marketing real-world experience of ravulizumab in NMOSD. Mult Scler Relat Disord 2025; 104:106747. DOI:10.1016/j.msard.2025.106747
- John 2025** John N, Lim A, Sunthar SR, Zhang L, Cheng J, Boktor J, Chong V, Ma H, Phan TG. Immunotherapies in neuromyelitis optica: Bayesian network meta-analysis. J Neurol 2025; 272(9):563. DOI:10.1007/s00415-025-13279-7
- Kitazawa 2026** Kitazawa M, Osugi N, Hayano E, Matsumoto K, Yamamoto M, Yokoe M, Nishida T. Diverticular Perforation with Normal C-reactive Protein in a Patient with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Receiving Satralizumab. Intern Med. 2026 Feb 10. doi: 10.2169/internalmedicine.6726-25. PMID: 41672530
- Makkawi 2024** Makkawi S, Salamatullah HK, Alkhiri A, Faidah DE, Afif LM, Bukhari JJ, Abulaban A, Al Malik Y, Levy M. Role of C5 inhibitors in neuromyelitis optica spectrum disorders with seropositive

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | anti-aquaporin-4 antibody: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2024; 85:105524. DOI:10.1016/j.msard.2024.105524                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Medicinrådet 2026</b> | Medicinraadet.dk Anbefalinger og vejledninger Lægemidler og indikationsudvidelser Ravulizumab (Ultomiris) - Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). Godkendt den 29. april 2026. Sidst opdateret 30. april 2026. Dostępne online pod adresem: <a href="https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/r/ravulizumab-ultomiris-neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd">https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/r/ravulizumab-ultomiris-neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd</a><br>Data ostatniego dostępu: 03.07.2026 r.                                                                            |
| <b>MENACTRIMS 2026</b>   | Yamout B, Gouider R, Al-Roughani R, Aljarallah S, Shalaby N, Al-Khabouri J, Jacob A, Inshasi J, Mahdawi A, Shatila A, Zeineddine M, Al-Mashetah S, Canibano B, Bohlega S, Abdulla F, Slassi I, Hassan A, Ahmed S, Zakaria M, AlJumah M, Al-Malik Y. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD): The MENACTRIMS Guidelines. CNS Drugs. 2026 Mar;40(3):283-303. doi: 10.1007/s40263-025-01260-x.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>NEMOS 2024</b>        | 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. |
| <b>PRAC 2021</b>         | Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021. Dostępne pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf</a><br>Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>PRAC 2021a</b>        | Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27-30 September 2021. Dostępne pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-september-2021_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-september-2021_en.pdf</a><br>Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>PRAC 2022</b>         | Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 January 2022. Dostępne pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf</a><br>Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>PRAC 2025</b>         | Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 September – 2 October 2025. Dostępne pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-september-2-october-2025_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-september-2-october-2025_en.pdf</a><br>Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>PTN 2025</b>          | Zakrzewska-Pniewska B, Bartosik-Psujek H, Brola 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

- RDTL**  
**07/07/2026** Komunikat Ministra Zdrowia ws. aktualizacji wykazu leków niepodlegających finansowaniu w ramach RDTL. 07.07.2026. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-ws-aktualizacji-wykazu-lekow-niepodlegajacych-finansowania-w-ramach-rdtl>  
Data ostatniego dostępu: 05.08.2026 r.
- Salih 2023** Salih N, Chirakkara S, Shatila A. First Three NMOSD Case Series Started on IV Ravulizumab in UAE. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2023 DOI: 10.1016/j.msard.2023.105256
- Sato 2025** Sato W, Amano E, Okamoto T, Lin Y, Katsumoto A, Saika R, Takahashi Y, Oi H, Inoue N, Fam S, Yamamura T. A real-world study of the effectiveness and safety of ravulizumab in AQP4+ NMOSD patients with suboptimal response to satralizumab in Japan - interim analysis. Abstract nr 519/Poster: P867.ECTRIMS 2025, Mult Scler J 2025; 31:3\_suppl
- SNS 2025** Aljarallah S, AlThobaiti A, Abulaban A, AlDosari F, Alhasan S, Ali EN, AlNajashi H, Mutlaq AA, Althubaiti I, Alyafeai R, Bunyan R, Makkawi S, Saeedi J, AlHajjar L, Shahrani S, Malik YA, Jumah MA. Consensus recommendations for the diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorder: A Saudi expert panel review. Mult Scler Relat Disord. 2025 Dec;104:106847. doi: 10.1016/j.msard.2025.106847.
- Takahashi 2025** Takahashi S, Yasumoto T, Futamura A, Kinno R. Decrease in Urinary Tract Infections Following Switch From Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody to Ravulizumab in a Patient With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): A Case Report. Cureus 2025; 17(9):e92891. DOI:10.7759/cureus.92891
- URPL 2026** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl>  
Data ostatniego dostępu: 20.01.2026 r.
- VigiAccess 2026** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 13.07.2026 r.
- ZIN 2025** Zorginstituut Nederland, Pakketadvies sluisgeneesmiddel ravulizumab (Ultomiris®) voor neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), 2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/10/30/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ravulizumab-ultomiris-bij-nmosd>  
Data ostatniego dostępu: 03.07.2026 r.