



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek objęcie refundacją leku

Ultomiris (rawulizumab)

w ramach programu lekowego:

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

Analiza weryfikacyjna

DOWM.4131.8.2026

Data ukończenia: 26.08.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
AANEM	American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine
ABN	Association of British Neurologists
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (atypical haemolytic uremic syndrome)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
AQP4	akwaporyna-4 (aquaporin-4)
AQP4-Ab+	obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (aquaporin-4 antibody-positive)
ARR	roczna częstość rzutów choroby (annualized relapse rate)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
AZA	azatiopryna
BIA	analiza wpływu na budżet (business impact analysis)
BL	wartość wyjściowa (baseline)
BPI	Krótki Inwentarz Bólu (Brief Pain Inventory)
CBA	test komórkowy (Cell-Based Assay)
CDA-AMC	Canadian Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRP	białko C-reaktywne (C-reactive protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCO	data odcięcia danych (data cut-off)
EAN	European Academy of Neurology
ECTRIMS	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
ECZ	ekulizumab
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol w pięciu wymiarach (EuroQol-5 Dimensions)
EQ-5D-3L	pięciopoziomowa wersja kwestionariusza EQ-5D (EuroQol 5-Dimensions 5-Levels)
ESS	efektywna wielkość próby (effective sample size)
FACIT	Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Przewlekłych (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
gMG	uogólniona miastenia (generalised myasthenia gravis)
HAI	skala sprawności chodu Hausera (Hauser Ambulation Index)
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
HR	hazard względny (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgG	immunoglobulina G (immunoglobulin G)
IPND	International Panel for NMO Diagnosis
IPTW	ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa leczenia (inverse probability of treatment weighting)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IST	terapia immunosupresyjna (immunosuppressive therapy)
IVIg	immunoglobulina dożylna (intravenous immunoglobulin)
IVMP	dożylny metyloprednizolon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LETM	podłużnie rozległe zapalenie rdzenia (longitudinally extensive transverse myelitis)
LTE	faza długoterminowej obserwacji (long-term extension)
MAC / C5b-9	podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę (membrane attack complex)
MD	różnica średnich (mean difference)
MENACTRIMS	Middle East and North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
MMF	mykofenolanu mofetylu
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność analizowanej grupy
n	liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NCT	numer identyfikacyjny badania zarejestrowanego w bazie ClinicalTrials.gov (National Clinical Trial number)
nd	nie dotyczy
NEMOS	Neuromyelitis Optica Study Group
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
NMO	Zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych (neuromyelitis optica)
NMOSD	choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders)
NO	nie osiągnięto
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uniknąć jednego dodatkowego zdarzenia (number needed to treat)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLEX	plazmafereza (plasma exchange)
PNH	napadowa nocna hemoglobinuria (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
PO	poziom odpłatności
PRD	prednizolon
PRO	wyniki zgłaszane przez pacjenta (patient-reported outcomes)
PSL	prednizolon (prednisolone)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (Periodic Safety Update Reports)
PTChNM	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTP	faza podstawowa badania (primary treatment period)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAW	rawulizumab
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RMP	plan zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan)
RR	ryzyko względne (relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki (real-world evidence)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SAT /STZ	satralizumab
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNS	Saudi Neurology Society
SUCRA	pole pod skumulowaną krzywą rankingu (surface under the cumulative ranking curve)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse event)
TESAE	poważne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent serious adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
5. Ocena analizy ekonomicznej	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	38
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2. Wyniki analizy progowej	41
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	41
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	43
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	47
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	47
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	48
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	48
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	49
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	51
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	52

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	53
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	56
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	60
10.	Źródła	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.05.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.187.2026.12.JWI
PLR.4500.188.2026.12.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ultomiris (ravulizumabum), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162,
 - Ultomiris, (ravulizumabum), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD 10: G36.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Istniejąca grupa limitowa, 1285.0, Rawulizumab

Proponowana cena zbytu netto:

- Ultomiris (ravulizumabum), 1100 mg, GTIN: 05391527740162:
- Ultomiris, (ravulizumabum), 300 mg, GTIN: 05391527740179:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Alexion Europe SAS
Francja, 92300, Levallois-Perret,
Rue Anatole France, 103-105

Wnioskodawca

Alexion Europe SAS
Francja, 92300, Levallois-Perret,
Rue Anatole France, 103-105

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Ultomiris (rawulizumab) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolkach 11 ml (1100 mg) i 3 ml (300 mg) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*), z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4, ang. *aquaporin-4*), w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania w ramach istniejącego programu lekowego „B.138.FM Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0)”.

Dodatkowo w zleceniu Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o odniesienie się do rozbieżności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do leczenia rawulizumabem (RAW) i satralizumabem (SAT) w zakresie wartości EDSS (tj. od 0 do 6,5 włącznie dla SAT oraz od 0 do 7,0 włącznie dla RAW), ze wskazaniem czy zasadne jest jej utrzymanie albo ujednolicenie w stosunku do obu technologii lekowych. Minister Zdrowia poprosił także o przedstawienie stanowiska w zakresie potencjalnego wpływu na populację kwalifikującą się do programu B.138.FM z uwagi na propozycję zmiany ogólnej programu lekowego polegającej na usunięciu kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu na rzecz odpowiednich zapisów w kryteriach kwalifikacji odwołujących się do aktualnych ChPL.

Zarejestrowane wskazanie Ultomirisu obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4. Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji dotyczące m.in. niepowodzenia leczenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii satralizumabem oraz wyniku w skali dotyczącej oceny niepełnosprawności pacjenta na podstawie Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) wynoszącym od 0 do 7,0 włącznie, co zawęży populację pacjentów względem wskazania rejestracyjnego.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), polega na tym, że

Oceniana technologia jest obecnie objęta refundacją w ramach grupy limitowej „1285.0, Rawulizumab”. Objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris w dodatkowym wskazaniu nie spowoduje zmian w zakresie kwalifikacji do grupy limitowej.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab)

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 3 ml	Bez RSS						
	Z RSS						
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg, 1 fiol. 11 ml	Bez RSS						
	Z RSS						

Wykaz skrótów: CHB, cena hurtowa brutto; CZN, cena zbytu netto; PO, poziom odpłatności; UCZ, urzędowa cena zbytu; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.07.2026 r., znak sprawy DOWM.4131.8.2026. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.08.2026 r.

Problem zdrowotny

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) są rzadkimi, poważnymi schorzeniami autoimmunologicznymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującymi się procesami zapalno-demielinizacyjnymi. Zostały one wydzielone jako odrębna jednostka kliniczna po odkryciu przeciwciał immunoglobuliny G skierowanych przeciw akwaporynie-4 (AQP4-IgG). NMOSD stanowi rozszerzony wariant

zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (NMO, ang. *neuromyelitis optica*), znany wcześniej w literaturze jako choroba Devica (APD wnioskodawcy).

NMOSD charakteryzują się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocypatią, których wynikiem jest powstawanie patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego. Surowica pacjentów z NMOSD zawiera przeciwciała klasy IgG1 skierowane przeciwko akwaporynie-4 (AQP4 Ab), głównemu kanałowi wodnemu w OUN, zlokalizowanemu na zakończeniach astrocytów w barierze krew-mózg. Przeciwciała te można wykryć u ponad 80% pacjentów z NMOSD i jak się ocenia odgrywają one patogenną rolę w mechanizmie NMOSD. Główną cechą NMOSD są rzuty zapalenia nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego, dwóch głównych objawów tej choroby, które prowadzą do nieuchronnego postępu trwałej i nieodwracalnej niepełnosprawności (APD wnioskodawcy).

Charakterystyczne dla NMOSD zapalenie nerwu wzrokowego zazwyczaj powoduje niewyraźne widzenie, obniżenie ostrości wzroku, ból głowy, ból za gałką oczną, foteopsje, defekt względnego odruchu źrenic na światło (objaw Marcus-Gunna), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ubytki pola widzenia oraz zaburzenia widzenia barwnego. Objawom tym często towarzyszą ciężkie zaburzenia ruchowe, w tym utrata czucia, zaburzenia czucia, porażenie mięśni, zaburzenia czynności jelit/pęcherza, uszkodzenia pnia mózgu, zespół uszkodzenia pola najdalszego z występowaniem charakterystycznych, trudnych do uniknięcia nudności, wymiotów i czkawek. Często chorobie towarzyszy ból, szczególnie w tułowie i dolnych częściach kończyn, który jest objawem niezależnym od czasu trwania choroby i liczby rzutów. Ponadto, bolesne skurcze toniczne pojawiają się u około 80% pacjentów po pierwszym epizodzie zapalenia rdzenia (APD wnioskodawcy).

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

NMOSD najczęściej dotyczy kobiet około 40. roku życia (stosunek kobiet do mężczyzn wynosi ok. 10:1). Zachorowalność wśród rasy białej/kaukaskiej wynosi około 1/100 000 osób z roczną zapadalnością 0,5-0,8/1 000 000 osób. W Polsce liczbę chorych szacuje się na około 400 osób (APD wnioskodawcy). Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję liczba pacjentów z NMOSD w Polsce może wynosić od około 200 do 500 osób, natomiast liczba nowych zachorowań w Polsce została oszacowana na około 10-40 przypadków rocznie.

Charakterystyczna dla NMOSD jest wysoka śmiertelność, która w okresie przed poprawą diagnostyki i powszechnym stosowaniem terapii immunosupresyjnych wynosiła 15-32%, a obecnie od około 2-10% rocznie. Choroba ma zazwyczaj przebieg nawrotowy (80-90% przypadków AQP4-IgG dodatnich). Podstawowym celem leczenia jest zapobieganie nawrotom choroby prowadzącym do ślepoty, paraliżu i pogorszenia jakości życia. Każdy rzut przyczynia się do pogłębiania niepełnosprawności, a po 5 latach ograniczenie widzenia w co najmniej jednym oku występuje u 60-70% pacjentów (APD wnioskodawcy).

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla rawulizumabu przyjęto standardowe leczenie immunosupresyjne (IST) obejmujące glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, azatioprynę z uwzględnieniem kontroli placebo (placebo ± IST) w AKL wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji zestaw komparatorów nie jest kompletny i powinien obejmować również RTX (dostępny w ramach RDTL) i immunoglobuliny (dostępne w ramach programu lekowego B.67). Wytyczne kliniczne (PTN 2025, SNS 2025, MENACTRIMS 2026, NEMOS 2024) oraz opinie ekspertów wskazują na możliwość zastosowania RTX i immunoglobulin w populacji docelowej.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie czterech ekspertów klinicznych: Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie neurologii – prof. dr. hab. n. med. Konrada Rejdaka, dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej, dr hab. n. med. Mileny Świtońskiej oraz przewodniczącej Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego – prof. dr hab. n. med. Moniki Adamczyk-Sowy. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wszyscy eksperci pozytywnie ocenili zasadność objęcia refundacją rawulizumabu w ocenianym wskazaniu. Dr hab. n. med. Milena Świtońska podkreśliła, że RAW nie odwraca utrwalonej niepełnosprawności powstałej wskutek wcześniejszych rzutów, jego rolą jest zapobieganie kolejnym rzutom.

Wśród subpopulacji, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii, eksperci wymieniają m.in. pacjentów z aktywnym, ciężkim przebiegiem choroby wymagającym skutecznego zapobiegania kolejnym rzutom, pacjentów z szybkim narastaniem niepełnosprawności pacjentów, u których rzadsze podawanie leku może poprawić przestrzeganie terapii. Wśród subpopulacji, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii, eksperci wymienili m.in. pacjentów z błędnie rozpoznanym NMOSD oraz chorych, u których ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń przewyższa spodziewane korzyści z leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności wnioskodawcy włączono dwa badania pierwotne:

- jednoramienne badanie CHAMPION-NMOSD porównujące RAW±IST z zewnętrzną grupą kontrolną PLC±IST z RCT PREVENT w populacji dorosłych z NMOSD AQP4-IgG+, które stanowi źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa RAW w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z AQP4-Ab+ i wskazane przez wnioskodawcę za reprezentatywne dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do SAT;
- jednoramienne badanie obserwacyjne (Sato 2025, abstrakt konferencyjny i plakat), przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wskazane przez wnioskodawcę za reprezentatywne dla populacji docelowej, w przypadku niepowodzenia terapii SAT.

Dodatkowo przedstawiono dane z trzech publikacji zawierających opisy przypadków stosowania RAW u pacjentów wcześniej leczonych SAT (Amano 2025, Jacob 2025, Takahashi 2025). Trzy opracowania wtórne (Clardy 2024, Makkawi 2024, John 2025) włączone przez wnioskodawcę w opinii analityków Agencji nie spełniają predefiniowanych kryteriów włączenia.

Skuteczność kliniczna

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby na korzyść RAW w porównaniu z zewnętrzną kohortą placebo z badania PREVENT w całej badanej populacji [HR=0,014 (95%CI: 0,000; 0,103); p<0,0001], a także w podgrupie chorych nie stosujących dodatkowo IST w trakcie badania [HR=0,021 (95%CI: 0,000; 0,176); p<0,0001] oraz chorych otrzymujących dodatkowo IST [HR=0,031 (95%CI: 0,000; 0,234); p<0,0001]. U żadnego pacjenta leczonego RAW nie wystąpił potwierdzony rzut choroby pozytywnie zweryfikowany przez niezależną komisję orzekającą, natomiast w zewnętrznej kohorcie PLC rzut odnotowano u 42,6% pacjentów. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RAW względem komparatora w zakresie rocznej częstości rzutów choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*) oraz ARR wymagających hospitalizacji (p<0,0001). Istotne statystycznie różnice na korzyść RAW±IST względem PLC±IST wykazano w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia sprawności chodu w skali HAI [RR=0,15 95%CI: 0,03; 0,63]; p=0,0100; NNT=6 (95%CI: 4; 15)] oraz zmiany wyniku w skali HAI względem wartości wyjściowej [MD=-0,60 (95%CI: -1,09; -0,11); p=0,0160]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między RAW±IST i PLC±IST w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia wyniku EDSS, a także zmiany wartości indeksowej EQ-5D oraz wyniku EQ VAS względem wartości wyjściowej (Pittock 2023). W trakcie długoterminowej obserwacji (189,7 pacjentolat) u żadnego z 58 pacjentów leczonych RAW nie odnotowano potwierdzonego rzutu. U 63 % pacjentów stosujących wyjściowo leczenie immunosupresyjne zmniejszono dawkę lub zakończono stosowanie co najmniej jednego leku immunosupresyjnego (Pittock 2026).

Skuteczność praktyczna

Podczas stosowania RAW, trwającego co najmniej 6 miesięcy, 10 z 11 pacjentów pozostało wolnych od rzutu, natomiast u jednego pacjenta rzut wystąpił po 2 miesiącach od zmiany terapii (ARR=0,09). Po 12 miesiącach leczenia wykazano istotne statystycznie zmniejszenie średniej dobowej dawki glikokortykosteroidów (średnia: 7,15 mg/dobę wyjściowo vs. 4,15 mg/dobę po 12 miesiącach; p<0,01). U żadnego pacjenta nie odnotowano pogorszenia wyniku EDSS, przy czym u dwóch pacjentów wynik uległ poprawie, a u dziewięciu pozostał stabilny. U dwóch chorych odnotowano poprawę oceny nasilenia bólu (zmniejszenie wyniku skali PBI-I), a u kolejnych dwóch – poprawę jakości życia według skali EQ-5D.

Ograniczeniami analizy klinicznej są: nieuwzględnienie rytuksymabu i immunoglobulin jako komparatorów, ograniczona liczba dostępnych dowodów naukowych oraz brak badań zgodnych z populacją docelową programu lekowego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RAW opierała się na wynikach jednego badania klinicznego CHAMPION-NMOSD, które było badaniem otwartym, a wyniki dla ocenianej interwencji porównano z zewnętrzną grupą kontrolną. Co więcej, u 27,7% pacjentów z grupy kontrolnej stosowano wyłącznie placebo (bez IST). Dane dotyczące pacjentów po niepowodzeniu terapii SAT pochodziły z niewielkiego badania obserwacyjnego (n=11), prowadzonego w populacji japońskiej, którego wyniki analizy interim przedstawiono wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego i plakatu.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu CHAMPION-NMOSD zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 91,4% pacjentów w fazie podstawowej badania i u 94,8% w fazie podstawowej i LTE. Zdarzenia uznane przez badaczy za związane z leczeniem RAW odnotowano u 44,8% i u 46,6% pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15,5% i 27,6% pacjentów, odpowiednio w fazie podstawowej oraz fazie podstawowej i LTE. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występowały (faza podstawowa vs. faza podstawowa i LTE): COVID-19 (24,1% vs. 48,3%), ból głowy (24,1% vs. 32,8%), zakażenie dróg moczowych (10,3% vs. 17,2%). U dwóch zaszczepionych pacjentów wystąpiły zakażenia meningokokowe, oba w fazie podstawowej badania. W fazie LTE nie odnotowano nowych zakażeń meningokokowych. Wystąpił jeden zgon z powodu choroby nadciśnieniowej serca, uznany przez badaczy za niezwiązany z leczeniem RAW (Pittock 2023, Pittock 2026). W badaniu Sato 2025 nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, natomiast zdarzenia związane z leczeniem RAW odnotowano u 2 z 11 pacjentów.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności dla porównania terapii RAW vs. IST. W ramach CUA przyjęto 54-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywny. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną. Analizę przeprowadzono w dwóch równoległych wariantach z podziałem na subpopulacje. Pierwszy wariant dotyczy pacjentów z niepowodzeniem leczenia SAT, których w kolejnej linii leczono RAW, natomiast drugi pacjentów niekwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia SAT.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie I stosowanie RAW w miejsce IST [] i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wyniósł ok. [] PLN/QALY oraz ok. 1,7 mln PLN/QALY w wariantcie bez RSS. [] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie II, stosowanie RAW w miejsce IST [] i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wyniósł ok. [] PLN/QALY oraz ok. 2,6 mln PLN/QALY w wariantcie bez RSS. [] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, [] W ramach wszystkich analizowanych oszacowań wartość ICUR dla porównania RAW vs. IST znajdowała się powyżej progu opłacalności, zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo, że leczenie wnioskowaną technologią w porównaniu z IST jest kosztowo efektywne wynosi [] zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i uwzględnienia RSS.

Głównymi ograniczeniami AE są: nieuwzględnienie rytuksymabu i immunoglobulin jako komparatorów, modelowanie z wykorzystaniem danych z badania Sato 2025, nieuwzględnienie możliwości podania RAW w leczeniu skojarzonym z IST, przyjęcie założeń mogących nie odzwierciedlać rzeczywistej populacji docelowej i przebiegu NMOSD, w tym niespójności dotyczące wyjściowych wartości EDSS. Dodatkowo model nie obejmuje wszystkich możliwych stanów zdrowia, a część uwag Agencji dotyczących dodatkowych wariantów analizy wrażliwości nie została w pełni uwzględniona przez wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych NFZ i danych literaturowych.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] w I roku refundacji i [] w II roku refundacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris w wariantcie podstawowym będzie wiązało się

ze wzrostem wydatków NFZ o ok. ████████ PLN w I roku i o ok. ████████ PLN w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz wzrostem wydatków NFZ o ok. 25,5 mln PLN w I roku i o ok. 42,9 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Głównymi ograniczeniami analizy wpływu na budżet są: nieuwzględnienie wszystkich komparatorów, niepewność oszacowań populacji docelowej, nieuwzględnienie możliwości stosowania RAW w leczeniu skojarzonym z IST, przewidywane założenia zmiany udziałów w rynku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Dwóch z czterech ankietowanych ekspertów zgłosiło uwagi do programu lekowego. Jeden z ekspertów wskazał uwagę dotyczącą doprecyzowania kryteriów kwalifikacji i monitorowania leczenia, w tym sposobu oznaczania AQP4-IgG oraz zakresu badań kontrolnych. Ponadto eksperci wskazali na potrzebę ograniczenia roli Zespołu Koordynacyjnego w zakresie kwalifikacji i oceny skuteczności terapii, postulując przekazanie tych kompetencji lekarzom prowadzącym oraz pozostawienie Zespołowi funkcji konsultacyjnej w przypadkach budzących wątpliwości.

Mając na uwadze, że zlecenie MZ obejmowało również prośbę o odniesienie się do rozbieżności w wartościach EDSS pomiędzy kryteriami kwalifikacji do leczenia RAW i SAT oraz o ocenę potencjalnego wpływu usunięcia podrozdziału „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu” i przeniesienia zawartych w nim wymagań do kryteriów kwalifikacji, dwa pytania skierowane do ekspertów miały na celu uzyskanie ich stanowiska w tym zakresie.

Wszyscy eksperci opowiedzieli się za utrzymaniem możliwości kwalifikacji do leczenia RAW pacjentów z wynikiem EDSS do 7,0 włącznie. Wskazali, że pacjenci z EDSS równym 7,0 mogą nadal zachowywać określone funkcje i odnosić korzyści z leczenia zapobiegającego kolejnym rzutom choroby.

Wszyscy eksperci poparli usunięcie podrozdziału „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu” i przeniesienie zawartych w nim wymagań do kryteriów kwalifikacji. Zdaniem prof. Aliny Kułakowskiej, prof. Moniki Adamczyk-Sowy i prof. Konrada Rejdaka zmiana ta nie powinna istotnie wpłynąć na liczebność populacji kwalifikującej się do programu B.138.FM. Dr hab. n. med. Milena Światońska wskazała natomiast na możliwość nieznacznego zwiększenia liczby pacjentów kwalifikujących się do programu. Jednocześnie podkreśliła, że obowiązek oceny przeciwwskazań, wydolności narządowej, wyników badań laboratoryjnych oraz chorób współistniejących powinien ograniczyć ryzyko nieuzasadnionego rozszerzenia populacji. W jej opinii należy zachować jednoznaczny zapis, że kwalifikacja do leczenia odbywa się zgodnie z aktualną ChPL i po indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Uwagi analityków Agencji

W obowiązującym programie lekowym B.138.FM funkcjonują szczegółowe kryteria uniemożliwiające włączenie pacjenta do programu. Ministerstwo Zdrowia zaproponowało usunięcie tego podrozdziału i zastąpienie go ogólnymi zapisami odwołującymi się do aktualnej ChPL. Projekt programu przekazany przez MZ do oceny AOTMiT uwzględnia tę zmianę.

Należy zauważyć, że część dotychczasowych kryteriów wykluczenia wynikała z kryteriów kwalifikacji badań klinicznych SAT, a nie z zapisów ChPL. Brakuje dowodów naukowych dotyczących tej grupy chorych, co zwiększa niepewność co do efektów leczenia. Przeciwwskazania do stosowania SAT i RAW na podstawie ChPL nie są tożsame. Zaproponowana zmiana ogólna rozszerza populację pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego B.138.FM. Jednak biorąc pod uwagę wszystkie kryteria kwalifikacji i wyłączenia brak jest danych pozwalających określić rzeczywisty wpływ na wielkość populacji kwalifikującej się do programu B.138.FM.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano trzy rekomendacje pozytywne (ZIN 2025, PBAC 2024, HAS 2023b), jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2024), trzy rekomendacje negatywne (Medicinerådet 2026, G-BA 2023, HAS 2023a), jedną rekomendację mówiącą o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2025), trzy informacje o braku możliwości dokonania oceny (SMC 2024, AWTTC 2023, NICE 2023). Żadna z organizacji nie analizowała populacji po niepowodzeniu leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania.

W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność RAW do ekulizumabu, satralizumabu czy inebilizumabu (ZIN 2025, HAS 2023b), niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (CDA-AMC 2024, HAS 2023b, PBAC 2024) oraz skuteczność RAW w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby (CDA-AMC 2024).

W negatywnych rekomendacjach wskazano, na brak dodatkowej korzyści ze stosowania RAW względem odpowiednich terapii porównawczych, tj. (G-BA 2023: ekulizumab, satralizumab, HAS 2023a: ekulizumab,

Medicinerådet 2026: leczenie immunosupresyjne), brak badań bezpośrednio porównujących RAW z komparatorami, tj. ekulizumabem i satralizumabem (G-BA 2023), brak zaspokojenia potrzeby zdrowotnej (HAS 2023a) oraz wysoką cenę leku (Medicinerådet 2026).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Ultomiris (rawulizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162 Ultomiris, (rawulizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179
Kod ATC	L04AJ02
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG _{2/4K} , które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. <i>membrane attack complex</i> , MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	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 w ramach programu lekowego: „B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD 10: G36.0)”. W programie finansuje się leczenie jedną z następujących substancji: 1) rawulizumab, 2) satralizumab, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Kryteria kwalifikacji Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: 1) wiek: a) powyżej 18 roku życia – dotyczy rawulizumabu; 2) rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych; 3) potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4; 4) EDSS: a) od 0 do 7,0 włącznie – dotyczy rawulizumabu; 5) w przypadku terapii satralizumabem - brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6; 6) w przypadku terapii rawulizumabem: a) wystąpienie rzutu choroby (zgodnie z definicją rzutu zawartą w punkcie „Monitorowanie programu”) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem, lub b) obraz radiologiczny wskazujący na aktywność lub progresję choroby w strukturach charakterystycznych dla NMOSD (zgodnie z aktualnymi wytycznymi IPND, ang. <i>International Panel for NMO Diagnosis</i>) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem, lub c) obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego; lub d) objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL; 7) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL); 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego; 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji; 11) w przypadku terapii rawulizumabem wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria kontynuacji leczenia

	Ponadto, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie danym lekiem z innych źródeł finansowania, z wyjątkiem pacjentów aktualnie uczestniczących w trwających badaniach klinicznych, i na dzień rozpoczęcia terapii spełniali stosowne kryteria kwalifikacji.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2024 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/19/1371/002 EU/1/19/1371/003
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ultomiris jest zarejestrowany we wskazaniach do stosowania w leczeniu: • napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH, ang. <i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i>); • atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. <i>atypical haemolytic uremic syndrome</i>); • uogólnionej miastenii (gMG, ang. <i>generalised myasthenia gravis</i>); • chorobie ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i>): Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. <i>aquaporin-4</i>).
Status leku sierociego	Lek Ultomiris pierwotnie został oznaczony jako lek sierocy 30 maja 2016 r. W czerwcu 2019 r. został wycofany z rejestru sieroczych produktów leczniczych na wniosek podmiotu odpowiedzialnego złożony w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Obecnie produkt leczniczy Ultomiris nie posiada statusu leku sierociego.
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>, PSURs) • Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP) • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Wykaz skrótów: aHUS, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*); AQP4, akwaporyna 4 (ang. *aquaporin-4*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*); IPND, *International Panel for NMO Diagnosis*; MAC lub C5b-9, podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę (ang. *membrane attack complex*); NMOSD, choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); PNH, napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*); PSURs, okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports*); RMP, plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*).

Źródło: ChPL Ultomiris, projekt program lekowego B.138.FM.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (www.ptneuro.pl/);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl/>);
- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) (<https://www.efna.net/>);
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (<https://ECTRIMS.eu/>);
- Association of British Neurologists (ABN) (<https://www.theabn.org/>);
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 12.08.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianego wskazania (EMA 05.05.2023 r.; FDA 22.03.2024 r.).

Odnaleziono cztery wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z NMOSD z obecnością przeciwciał anty-AQP4 (AQP4-IgG+), w tym dwie towarzystw naukowych/grup roboczych (PTN 2025, NEMOS 2024) oraz dwa konsensusy ekspertów (MENACTRIMS 2026, SNS 2025).

Wszystkie analizowane wytyczne podkreślają potrzebę wczesnego wdrożenia długoterminowego leczenia zapobiegającego rzutom u pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ ze względu na ryzyko nieodwracalnych deficytów neurologicznych związanych z kolejnymi rzutami.

W leczeniu długoterminowym pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ rekomendowane są przeciwciała monoklonalne o różnych mechanizmach działania, obejmujące inhibitory C5, tj. ekulizumab i rawulizumab, terapie ukierunkowane na limfocyty B, tj. rytuksymab i inebilizumab, oraz inhibitory szlaku IL-6, tj. satralizumab i tocilizumab (NEMOS 2024, MENACTRIMS 2026, SNS 2025). Polskie wytyczne uwzględniają rytuksymab,

ekulizumab, inebilizumab i satralizumab, nie zawierają zaleceń dotyczących terapii rawulizumabem (PTN 2025). W wytycznych uwzględniono również klasyczne leki immunosupresyjne, w szczególności azatioprynę, mykofenolan mofetylu i doustne GKS (PTN 2025, NEMOS 2024, MENACTRIMS 2026, SNS 2025).

Jako opcje leczenia pierwszej linii wskazywane są rytuksymab, ekulizumab, rawulizumab, inebilizumab i satralizumab (MENACTRIMS 2026, NEMOS 2024), a także tocilizumab (MENACTRIMS 2026), przy czym podkreśla się brak wysokiej jakości dowodów potwierdzających przewagę jednej z tych terapii nad pozostałymi (NEMOS 2024). Polskie wytyczne jako możliwe leczenie pierwszej linii wymieniają ekulizumab, inebilizumab i satralizumab (PTN 2025). W konsensusie ekspertów (SNS 2025) wskazuje się, że rytuksymab jest powszechnie stosowany w pierwszej linii u nowo rozpoznanych pacjentów, ale dopuszcza również inhibitory dopełniacza jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z ciężką postacią choroby lub ryzykiem znacznej niepełnosprawności.

Klasyczne terapie immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu czy doustne glikokortykosteroidy, wskazywane są jako leczenie alternatywne (PTN 2025) lub leczenie drugiego wyboru (NEMOS 2024, SNS 2025, MENACTRIMS 2026).

Immunoglobuliny dożylnie (IVIg) w dużych dawkach mogą być stosowane w leczeniu długoterminowym, szczególnie u dzieci, pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia lub jako terapia uzupełniająca. IVIg w mniejszych dawkach mogą być również stosowane jako leczenie substytucyjne u pacjentów z objawową hipogammaglobulinemią podczas terapii anty-CD19/20 (NEMOS 2024).

W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się zmianę klasycznego leku immunosupresyjnego na przeciwciała monoklonalne, a stosowanego przeciwciała monoklonalnego na inne, preferencyjnie o odmiennym mechanizmie działania (MENACTRIMS 2026, NEMOS 2024).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2025 Polska <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Diagnostyka i leczenie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) <u>Zalecenia dotyczące przewlekłego leczenia immunosupresyjnego</u> Po rozpoznaniu NMOSD leczenie przewlekłe powinno zostać rozpoczęte jak najwcześniej, aby zmniejszyć ryzyko nawrotów, ponieważ każdy rzut choroby wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia nieodwracalnych deficytów neurologicznych. Zalecane metody immunoterapii w NMOSD: I. Leki stosowane w seropozytywnym i seronegatywnym NMOSD: - nieselektywne leki immunosupresyjne, takie jak: - azatiopryna (AZA); - mykofenolan mofetylu (MMF); - długotrwała terapia doustnymi kortykosteroidami lub leczenie skojarzone (leki immunosupresyjne + kortykosteroidy); - przeciwciała monoklonalne: rytuksymab (RTX) podawany dożylnie w cyklach, również w terapii skojarzonej. II. Leki stosowane u pacjentów z seropozytywnym NMOSD, u których następujące przeciwciała wykazują wysoką skuteczność (mogą być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu): - ekulizumab (ECZ) podawany dożylnie w monoterapii; - inebilizumab (IBZ) podawany dożylnie w monoterapii; - satralizumab (STZ) podawany podskórnie w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. kortykosteroidami, AZA lub MMF).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Algorytm leczenia - Leczenie rzutów i terapia długoterminowa pacjentów z NMOSD <pre> graph TD subgraph Relapse_management [Relapse management] A[Methylprednisolone (IVMP) 1000 mg IV x 3-5 (7) days] -- OR (selected cases) --> B[PLEX 5-7 sessions PLEX ± IVMP] A -- Escalate soon --> C[PLEX ± IVMP 5-7 sessions (± IVMP) after PLEX] end subgraph Long_term_management [Long-term management] D[RTX or MMF or AZA*] -- OR [only AQP4-IgG (+)] --> E[STZ ** or ECZ or IBZ] D -- Relapse --> F[RTX + OS or MMF + OS or AZA* + OS] F -- Relapse --> G[Switch to drug with different MoA RTX or MMF or AZA*] F -- [only AQP4-IgG (+)] --> E G -- [only AQP4-IgG (+)] --> E end </pre> *zalecana w przypadku niedostępności RTX i/lub MMF; **dostępny w Polsce w programie lekowym od 2022 r. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
MENACTRIMS 2026 kraje Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej <i>Konflikt interesów: brak zgłoszonych konfliktów interesu</i> <i>Źródło finansowania: finansowane przez MENACTRIMS. Żadna firma farmaceutyczna ani inny sponsor zewnętrzny nie uczestniczyli w organizacji, finansowaniu ani opracowaniu dokumentu</i>	Diagnostyka i leczenie zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego (NMOSD) <u>Długoterminowa immunoterapia</u> - Przeciwciała monoklonalne: rytuksymab, ekulizumab, rawulizumab, inebilizumab, tocilizumab lub satralizumab powinny być oferowane leczenie pierwszej linii u pacjentów z NMOSD z obecnością przeciwciał anty-AQP4, z uwzględnieniem ich dostępności i możliwości finansowania. - Rytuksymab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>) w większości krajów, jednak jest szeroko wykorzystywany ze względu na względy kosztowe. - Ponowne podanie rytuksymabu na podstawie odtworzenia populacji limfocytów B jest dopuszczalne, jednak powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu NMOSD. - U pacjentów z ciężkimi rzutami prowadzącymi do znacznej niesprawności lub z niepełnym powrotem do sprawności po rzucie, można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza jako leczenia pierwszej linii, ponieważ wykazywały one prawdopodobnie najwyższą skuteczność w początkowych badaniach klinicznych. Należy jednak pamiętać, że porównywanie wyników różnych badań obejmujących odmienne populacje pacjentów, kryteria włączenia i definicje rzutu nie jest optymalne. - Stosowanie konwencjonalnych leków immunosupresyjnych w monoterapii powinno być ograniczone do pacjentów, u których stan jest stabilny klinicznie podczas takiego leczenia lub nie mogą otrzymywać terapii przeciwciałami monoklonalnymi. - Przełom choroby zdefiniowano jako wystąpienie rzutu podczas leczenia, pomimo upływu wystarczającego czasu potrzebnego do osiągnięcia pełnego działania terapii. - W przypadku rzutu choroby podczas leczenia konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi zaleca się eskalację leczenia do jednego z przeciwciał monoklonalnych. - W przypadku rzutu choroby podczas leczenia przeciwciałem monoklonalnym zaleca się zmianę terapii na inne przeciwciało monoklonalne o odmiennym mechanizmie działania. Konwencjonalne leki immunosupresyjne mogą być również stosowane jako leczenie dodane, jeśli inne przeciwciała monoklonalne są niedostępne lub ich zastosowanie jest niemożliwe ze względów finansowych. - Zaleca się leczenie podtrzymujące doustnym prednizonem (1 mg/kg mc./dobę) po pierwszym rzucie choroby lub podczas zmiany terapii do czasu wdrożenia leczenia długoterminowego i osiągnięcia przez nie oczekiwanej skuteczności. Następnie należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.
SNS 2025 Konsensus ekspertów Arabia Saudyjska <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów w odniesieniu do badań, przygotowania publikacji oraz jej opublikowania. <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca zapewniła wsparcie organizacyjne i finansowe dla spotkania ekspertów, na podstawie którego opracowano publikację.	Zalecenia konsensusu dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) <u>Zapobieganie rzutom</u> - Zalecenie: U wszystkich pacjentów z NMOSD należy wdrożyć leczenie immunosupresyjne umożliwiające ograniczenie lub odstawienie kortykosteroidów (jakość dowodów: umiarkowana, stopień B). <u>Immunoterapia początkowa</u> - Oświadczenie: Rytuksymab jest powszechnie stosowany jako leczenie pierwszej linii u nowo zdiagnozowanych pacjentów z NMOSD ze względu na swoją skuteczność oraz mniejsze zapotrzebowanie na równoczesne stosowanie kortykosteroidów. - Oświadczenie: Mykofenolan mofetylu (MMF) oraz azatiopryna (Imuran) stanowią mniej skuteczne alternatywy dla pacjentów nietolerujących rytuksymabu. - Oświadczenie: Azatiopryna (Imuran) może być odpowiednią opcją u pacjentów z seropozytywnym NMOSD i niewielkim stopniem niesprawności, którzy nie mają dostępu do terapii celowanych przeciwciał monoklonalnych. Ponadto azatiopryna może być stosowana u pacjentów z seronegatywnym NMOSD. - Zalecenie: Leki hamujące układ dopełniacza można rozważyć jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u których istnieje ryzyko poważnej niepełnosprawności, np. ślepoty na jedno oko (jakość dowodów: wysoka, stopień A). - Zalecenie: Przeciwciała monoklonalne, takie jak ekulizumab, rawulizumab, tocilizumab lub inebilizumab, można rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują rytuksymabu lub nie odpowiadają na leczenie rytuksymabem bądź konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi (jakość dowodów: wysoka, stopień A). <u>Inhibitory receptora IL-6</u> - Zalecenie: Przeciwciała IL-6R, takie jak tocilizumab i satralizumab, można rozważyć w praktyce klinicznej w celu zapobiegania nawrotom choroby (jakość dowodów: wysoka, stopień A). - Zalecenie: Satralizumab należy podawać podskórnie w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie co 4 tygodnie, aby zapewnić optymalną skuteczność terapeutyczną u pacjentów z NMOSD o obecnością przeciwciał anti-AQP4 (jakość dowodów: wysoka, stopień A). <u>Zmiana leczenia</u> - W przypadku pacjentów z NMOSD o obecnością przeciwciał anti-AQP4, którzy nie odpowiadają na leczenie rytuksymabem, powinno rozpocząć się leczenie inhibitorami dopełniacza, inhibitorami IL-6 lub terapią anti-CD19 (jakość dowodów: umiarkowana, stopień B). <u>Jakość dowodów:</u> - wysoka (A) - umiarkowana (B) - niska (C) - bardzo niska (D) Strategia leczenia NMOSD Primary Therapies Monoclonal antibodies - Rituximab - Complement inhibitors (eculizumab, ravulizumab) - IL-6 inhibitors (tocilizumab, satralizumab)* - Anti-CD19 (Inebilizumab) Rituximab can be used for mild-to-moderate cases and complement inhibitors for severe cases. No response to Rituximab ~ complement inhibitors, IL-6 inhibitors, or Anti-CD19 *Tocilizumab and Satralizumab: limited efficacy in AQP4 negative NMOSD. Alternative Therapies - Azathioprine** - Mycophenolate Mofetil** - Methotrexate - Mitoxantrone - Cyclophosphamide **Commonly bridged with prednisone until full efficacy exerted. Acute Relapse Management High-dose IV Methylprednisolone (1000 mg for 3–5 days) No improvement within 48–72 hours Plasma Exchange Therapy (PLEX) (may be 1st line option for acute severe or steroid unresponsive relapses) Consider IVIG as an alternative if steroids or PLEX contraindicated or unavailable.
NEMOS 2024 Niemcy <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili	Diagnostyka i leczenie zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego (NMOSD) <u>Zalecenia dotyczące leczenia długoterminowego: główna rekomendacja</u> Długoterminowa immunoterapia należy proponować pacjentom z NMOSD AQP4-IgG(+) już po pierwszym rzucie choroby.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> finansowanie publikacji w otwartym dostępie (Open Access) zostało zapewnione i zorganizowane w ramach projektu DEAL. Niniejsze rekomendacje nie były objęte odrębnym finansowaniem.	<u>Zalecenia dotyczące leczenia długoterminowego: terapie stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label)</u> - U pacjentów, u których uzyskano stabilny stan kliniczny podczas terapii stosowanej poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label), u których nie występują istotne działania niepożądane, nie ma konieczności zmiany leczenia na inne. - Można stosować klasyczne leki immunosupresyjne (azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz doustne GKS), jednak uznaje się je za mniej skuteczne niż terapie biologiczne. - Nie należy stosować małych dawek GKS w monoterapii w celu zapobiegania rzutom choroby, chyba że nie są dostępne żadne inne opcje terapeutyczne. <u>Zalecenia dotyczące leczenia długoterminowego u pacjentów z NMOSD z obecnością przeciwciał anti-AQP4: rozpoczęcie leczenia i kryteria wyboru</u> - Ekulizumab/rawulizumab, inebilizumab, rytuksymab, satralizumab oraz tocilizumab są wysoce skutecznymi terapiami stosowanymi u pacjentów z NMOSD z obecnością przeciwciał anti-AQP4. Chociaż nie ma wysokiej jakości dowodów potwierdzających przewagę jednego leku nad pozostałymi, każdy z nich może być odpowiedni w odmiennych sytuacjach klinicznych i odpowiadać różnym potrzebom pacjentów. - Długoterminową immunoterapię u pacjentów z NMOSD z obecnością przeciwciał anti-AQP4 powinna być rozpoczynana od jednego z przeciwciał monoklonalnych: ekulizumabu/rawulizumabu, inebilizumabu, rytuksymabu lub satralizumabu, o ile leki te są dostępne. - Wybór immunoterapii powinien uwzględniać takie czynniki jak ciężkość rzutu choroby, stopień powrotu do zdrowia po rzucie, skuteczność leczenia, szybkość uzyskania efektu terapeutycznego, choroby współistniejące, działania niepożądane, profil bezpieczeństwa i śmiertelność związana z leczeniem, wiek pacjenta, plany prokreacyjne, preferencje pacjenta, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, użyteczność kliniczną, dostępność i koszty terapii. - Długoterminowa immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych powinna być stosowana w monoterapii, chyba że obecność chorób współistniejących uzasadnia terapię skojarzoną z klasycznymi lekami immunosupresyjnymi* *Nie zmienia to zalecenia dotyczącego stosowania małych dawek doustnych glikokortykosteroidów jako terapii stopniowo wygaszanej po leczeniu rzutu oraz jako leczenia pomostowego podczas zmiany immunoterapii. <u>Zalecenia dotyczące leczenia długoterminowego: zmiana leków</u> - W przypadku niepowodzenia leczenia klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi należy zmienić terapię na przeciwciało monoklonalne. - W przypadku niepowodzenia leczenia przeciwciałem monoklonalnym należy zmienić terapię na inne przeciwciało monoklonalne, preferencyjnie o odmiennym mechanizmie działania. - Odstęp między terapiami powinien być możliwie najkrótszy i ustalany z uwzględnieniem mechanizmu działania kolejnej terapii oraz czasu do rozpoczęcia jej działania, a także potencjalnych działań niepożądanych wynikających z nakładania się terapii. - Podczas zmiany immunoterapii należy zastosować terapię pomostową małą dawką doustnych glikokortykosteroidów przez okres do 3–6 miesięcy, w zależności od mechanizmu działania kolejnej terapii i czasu do rozpoczęcia jej działania, czasu utrzymywania się działania poprzedniej terapii, aktywności choroby, chorób współistniejących oraz działań niepożądanych. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>

Wykaz skrótów: AQP4, akwaporyna 4 (ang. *aquaporin-4*); AZA, azatiopryna; ECZ, ekulizumab; IBZ, inebilizumab; IVIG, immunoglobulina dożylna (ang. *intravenous immunoglobulin*); IVMP, dożylny metyloprednizolon; MENACTRIMS, *Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; MMF, mykofenolan mofetylu; NEMOS, *Neuromyelitis Optica Study Group*; NMOSD, choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); PLEX, plazmafereza (ang. *plasma exchange*); PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne; RTX, rytuksymab; SNS, *Saudi Neurology Society*; STZ, satralizumab.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Standardowe leczenie immunosupresyjne (IST) obejmujące glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, azatioprynę ± placebo.	TAK	„(...) zalecane polskimi wytycznymi, wskazywane przez ekspertów oraz refundowane w polskich warunkach (...)” (APD str. 67)	Wybór IST jako komparator uznano za zasadny, jednak zestaw komparatorów jest niekompletny ze względu na pominięcie RTX i immunoglobulin, których stosowanie w populacji docelowej potwierdzają wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych.

Wykaz skrótów: IST, terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); RTX, rytuksymab.

Komentarz analityków Agencji

W opinii analityków Agencji zestaw komparatorów nie jest kompletny i powinien obejmować również RTX i immunoglobulinę. Wytyczne kliniczne (PTN 2025, SNS 2025, MENACTRIMS 2026, NEMOS 2024) oraz opinie ekspertów wskazują na możliwość zastosowania RTX i immunoglobulin w populacji docelowej.

Wytoczne 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 wytoczne wskazują RTX jako leczenie pierwszego rzutu lub jako jedną z opcji terapeutycznych obok innych przeciwciał monoklonalnych, w tym SAT i RAW (SNS 2025, PTN 2025, MENACTRIMS 2026). Rytuksymab jest finansowany w ramach RDTL we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36)³. Zgodnie z danymi CeZ w latach 2023-2025 rytuksymabem w ramach RDTL leczono od 9 do 10 pacjentów rocznie (Tabela 5).

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych rytuksymabem w ramach RDTL wraz z kwotami we wskazaniu: Inne rozсіяne procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu (ICD-10: G36)

Rok	Kwota rozliczona [PLN]	Kwota sprawozdana [PLN]	Liczba pacjentów	Liczba opakowań
2026	5 724	9 774	4	9
2025	62 783	62 783	10	31
2024	73 111	73 111	9	30
2023	113 174	113 174	9	25
Suma	254 792	258 842	15	95

Źródło: dane CeZ (data dostępu: 24.06.2026 r.).

Eksperci jako alternatywne technologie stosowane u pacjentów z NMOSD poza klasycznym leczeniem immunosupresyjnym, obejmującym azatioprynę, mykofenolan mofetylu i glikokortykosteroidy (prof. Alina Kułakowska, prof. Monika Adamczyk-Sowa i dr hab. Milena Świtońska), wskazali także RTX stosowany off-label (Alina Kułakowska i dr hab. Milena Świtońska) oraz immunoglobuliny, stosowane głównie w leczeniu zaostrzeń (prof. Konrad Rejdak).

Na etapie oceny spełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia RTX i immunoglobulin jako komparatorów. W odpowiedzi podtrzymał dotychczasowe stanowisko i nie uzupełnił analiz o porównanie z RTX i immunoglobulinami. W swojej argumentacji wskazał, że immunoglobuliny nie spełniają kryteriów komparatora z uwagi na całkowicie odmienne pozycjonowanie terapeutyczne, natomiast baza dowodowa dla RTX jest wysoce ograniczona, nie posiada on rejestracji we wskazaniu NMOSD, a jego finansowanie odbywa się wyłącznie w trybie RDTL, stanowiąc terapię ograniczoną do wybranych pacjentów, a nie standard postępowania. Wyjaśnienie wnioskodawcy nie zmienia oceny analityków Agencji.

³ Komentarz AOTMiT: zgodnie z aktualnie obowiązującą w Polsce klasyfikacją ICD-10, choroba Devica jest zakwalifikowana do kodu G36.0 Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [zespół Devica].

AOTMiT OT.422.31.2019, MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/RPT/068_OT.422.31.2019_RDTL_MABTHERA_Choroba_Devica_10.04.2019.pdf [data dostępu: 19.08.2026 r.]

Opinia Rady Przejrzystości nr 91/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/ORP/u_15_120_190415_o_91_mabthera_rytuksymab_rdtl.pdf [data dostępu: 19.08.2026 r.]

Opinia nr 33/2019 z dnia 18 kwietnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10:G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/REK/Rdtl_33_2019_Mabthera.pdf [data dostępu: 19.08.2026 r.]

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa RAW (produkt leczniczy Ultomiris) w leczeniu dorosłych pacjentów z NMOSD, z obecnością przeciwciał przeciw AQP4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania, w ramach programu lekowego.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli (wiek ≥ 18 r.ż.) - rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych - potwierdzenie obecności przeciwciał anti-AQP4 - EDSS od 0 do 7 włącznie - niepowodzenie leczenia satralizumabem – wystąpienie rzutu choroby u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub obraz radiologiczny wskazujący na aktywność i/lub progresję choroby w strukturach charakterystycznych dla NMOSD (zgodnie z aktualnymi wytycznymi IPND, ang. <i>International Panel for NMO Diagnosis</i>) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem lub objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL lub brak możliwości zastosowania satralizumabu – obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego	- dzieci i młodzież < 18 r.ż. - NMOSD bez potwierdzenia obecności przeciwciał anti-AQP4 - obecność przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)	Badanie Sato 2025 zostało włączone do AKL wnioskodawcy jako badanie ukierunkowane na ocenę pacjentów zmieniających terapię z SAT na RAW z powodu nieoptymalnego leczenia RAW. Zarówno kryteria włączenia, jak i zapisy programu lekowego definiują niepowodzenie leczenia SAT. Tymczasem pacjenci z ww. badania zmieniali leczenie z SAT na RAW z powodu: - rzutu choroby (n=4), - działań niepożądanych sterydów (n=3), - postępujących objawów neurologicznych (n=2), - częstych infekcji dróg moczowych (n=1), - wytworzenia przeciwciał neutralizujących satralizumab (n=1).
Interwencja	rawulizumab (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną [IST])	dawkowanie niezgodne z aktualną ChPL	W badaniu Sato 2025 brak informacji o dawkowaniu SAT.
Komparatory	standardowe leczenie immunosupresyjne [IST]; placebo [PLC]	niewymagany w przypadku badań jednoramiennych, w tym <i>pretest-posttest</i>	W opinii analityków Agencji w przedłożonych analizach jako komparator poza standardowym leczeniem immunosupresyjnym (IST) należy również uwzględnić rytuksymab i immunoglobuliny. (uzasadnienie analityków Agencji oraz stanowisko wnioskodawcy przekazane w odpowiedzi na uwagi do analiz znajdują się w rozdz. 3.3 AWA).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			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 W odpowiedzi na uwagę analityków w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca podtrzymał wybór standardowego leczenia immunosupresyjnego (IST/BSC) z uwzględnieniem kontroli placebo ($\pm$ PLC). Wnioskodawca wskazał, że placebo nie stanowiło samodzielnego komparatora, lecz element zewnętrznej grupy kontrolnej wykorzystanej w badaniu CHAMPION-NMOSD, w którym pacjenci mogli kontynuować leczenie IST. Zdaniem Wnioskodawcy porównanie RAW$\pm$IST vs. PLC/BSC$\pm$IST odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną w analizowanej populacji i stanowi jedyny metodycznie uzasadniony komparator (szczegóły w rozdz. 1.1.1 odpowiedzi na wymagania minimalne). Należy mieć jednak na uwadze, że 27,7% pacjentów w ramieniu PLC$\pm$IST nie stosowało IST. W konsekwencji ta część pacjentów otrzymywała jedynie placebo.
Punkty końcowe	• czas do potwierdzonego rzutu choroby • roczna częstość rzutów choroby (ARR) • roczna częstość rzutów choroby (ARR) wymagających hospitalizacji • sprawność chodu wg skali HAI • ocena niepełnosprawności na podstawie skali EDSS • stosowanie leków immunosupresyjnych • jakość życia • bezpieczeństwo	• ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)	—
Typ badań	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo,	• badania wczesnej, I/II fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków [nie dotyczy oceny rawulizumabu po satralizumabie] • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej [nie dotyczy oceny rawulizumabu po satralizumabie]	—

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	a w przypadku oceny rawulizumabu po niepowodzeniu leczenia satralizumabem w populacji docelowej (przy braku pełnotekstowych dowodów naukowych) – dodatkowo opisy przypadków i doniesienia konferencyjne nieopublikowane dotychczas w formie pełnotekstowej.		
Inne kryteria	publikacje w języku polskim lub angielskim	—	—

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dwa badania pierwotne:
 - jednoramienne badanie CHAMPION-NMOSD porównujące RAW±IST z zewnętrzną grupą kontrolną PLC±IST z RCT PREVENT⁴ w populacji dorosłych z NMOSD AQP4-IgG+ (Pittock 2023, Bennet 2026, ab. konf. Berthele 2024, ab. konf. Pittock 2022, ab. konf. Pittock 2024, ab. konf. Pittock 2025);
 - jednoramienne badanie Sato 2025 przeprowadzone w warunkach rzeczywistych, którego celem była ocena zmiany terapii w populacji dorosłych z NMOSD AQP4-IgG+ z nieoptymalnym leczeniem satralizumabem na leczenie RAW (ab. konf. i plakat Sato 2025);
- trzy badania wtórne będące przeglądami systematycznymi (Clardy 2024, Makkawi 2024, John 2025);
- trzy publikacje zawierające opisy przypadków stosowania RAW w populacji pacjentów z NMOSD leczonych wcześniej satralizumabem (Amano 2025, Jacob 2025, Takahashi 2025);
- sześć dokumentów w zakresie dodatkowej oceny bezpieczeństwa: EudraVigilance 2026, VigiAccess 2026, FDA 2026, FAERS 2026, EMA 2026 oraz ChPL Ultomiris 2025.

Trzy opracowania wtórne (Clardy 2024, Makkawi 2024, John 2025) włączone przez wnioskodawcę, w opinii analityków Agencji nie spełniają predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy klinicznej wskazanych przez wnioskodawcę. Przedstawione w nich wyniki dotyczyły porównania RAW względem leków, które nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę jako komparatory, m.in. rytuksymabu, ekulizumabu, satralizumabu, inebilizumabu i tocilizumabu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Ultomiris, rawulizumab) i wnioskowanego wskazania tj. leczenie dorosłych pacjentów z NMOSD, z obecnością przeciwciał przeciw AQP4, w przypadku niepowodzenia leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania. Przeszukanie zostało przeprowadzone dnia 18.08.2026 r.

Analitycy Agencji zidentyfikowali publikację Pittock 2026, przedstawiającą końcowe, wyniki badania CHAMPION-NMOSD obejmujące fazę podstawową (PTP, ang. *primary treatment period*) i fazę oceny długoterminowej LTE (ang. *long-term extension*). Publikacja została opublikowana online 13 lipca 2026 r., tj. w dniu przeprowadzenia przez wnioskodawcę aktualizacji przeglądu systematycznego (odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań przekazano 7 sierpnia 2026 r.) i nie została uwzględniona w AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę badań CHAMPION-NMOSD i Sato 2025 włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

⁴ RCT PREVENT – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu z placebo.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CHAMPION-NMOSD NCT04201262 (publikacje Pittock 2026*, Pittock 2023, Bennet 2026 oraz ab. konf. Berthele 2024, Pittock 2022, Pittock 2024, Pittock 2025) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Badanie jednoramienne z porównaniem z zewnętrzną grupą kontrolną (ang. <i>external control</i>), otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3. <u>Randomizacja:</u> brak; <u>Zaślepienie:</u> brak; <u>Hipoteza:</u> superiority; <u>Liczba ośrodków:</u> 36 w 11 krajach; <u>Okres obserwacji:</u> do 2,5 roku faza podstawowa badania, do 2 lat faza długoterminowej obserwacji. W publikacji Pittock 2023 mediana okresu obserwacji wyniosła 73,5 tygodni (zakres: 11,0-117,7) w grupie RAW i 36,0 (zakres: 1,9-117,7) dla grupy kontrolnej z badania PREVENT. W publikacji Pittock 2026 mediana całkowitego okresu obserwacji wyniosła 170,3 tygodnia (zakres: 11,0-243,0) natomiast mediana obserwacji w fazie LTE wyniosła 100,8 tygodnia, (zakres: 53-137 tygodni). W publikacji Bennet 2026 średni czas trwania badania dla obu połączonych grup wyniósł 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. W ab. konf. Pittock 2024 przedstawiono dane z DCO 16 czerwca 2023 r. z medianą okresu obserwacji 138,4 tygodni (zakres: 11,0-183,1). W ab. konf. Pittock 2025 przedstawiono dane z DCO 14 czerwca 2024 r. z medianą okresu obserwacji 170,3 tygodni (zakres: 11,0-243,0).	RAW±IST - lek podawano drogą infuzji dożylną, w dawce ustalonej względem masy ciała pacjenta; 1 dnia podawano dawkę nasycającą, około 2400-3000 mg; 15 dnia stosowano pierwszą z dawek podtrzymujących, 3000-3600 mg, następnie leczenie podtrzymujące kontynuowano podając RAW co 8 tygodni. N=58, w tym: n=27 (46,6%) z IST, n=31 (53,4%) bez IST Kohorta PLC z badania PREVENT±IST - Placebo podawane dożylnie w sposób dopasowany do dawkowania ekulizumabu stosowanego w grupie interwencji badania PREVENT; pierwsze 4 podania stosowano co tydzień, następnie placebo podawano co 2 tygodnie. N=47, w tym: n=34 (72,3%) z IST, n=13 (27,7%) bez IST. <u>Leczenie wspomagające:</u> - pacjenci mogli kontynuować w trakcie badania stosowaną wcześniej terapię immunosupresyjną (IST), pod warunkiem jej stabilnego stosowania (tzn. brak zmian w składzie terapii od ostatniego rzutu choroby – dawki mogły być dostosowywane); - kontynuowanie leczenia rytuksymabem nie było dozwolone (wykluczano pacjentów otrzymujących rytuksymab w ciągu 3 miesięcy przed badaniem).	Kryteria włączenia: - wiek ≥18 lat; - diagnoza AQP4+ NMOSD zgodnie z międzynarodowymi kryteriami diagnostycznymi z 2015 roku; - status przeciwciał anty-AQP4 potwierdzony przy użyciu testu komórkowego w akredytowanym laboratorium; - historia co najmniej 1 rzutu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem; - wynik w skali EDSS ≤7; - pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne (IST) w celu zapobiegania rzutom byli kwalifikowani, jeśli otrzymywali stabilne dawki takiego leczenia (nie dopuszczono stosowania rytuksymabu jako IST). Kryteria wykluczenia: - wcześniejsze lub aktualne leczenie inhibitorem dopęlniacza; - dowody na aktywne zakażenie układu; - historia zakażenia <i>Neisseria meningitidis</i>; - wcześniejszy udział w badaniu PREVENT; - w celu zachowania spójności z kryteriami wykluczenia z badania PREVENT: - stosowanie mitoksantronu lub rytuksymabu w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem; - stosowanie immunoglobulin dożylnych w ciągu 3 tygodni przed skryningiem. <u>Odsetek pacjentów przerywających udział w badaniu:</u> faza podstawowa: 2/58 (3,4%) chorych przedwcześnie przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby; Drugorzędowe punkty końcowe: - roczna częstość potwierdzonych rzutów (ARR)**; - klinicznie istotna zmiana wyniku w skali HAI względem wartości wyjściowej; - zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku wskaźnika kwestionariusza EQ-5D; - zmiana względem wartości wyjściowej w skali VAS kwestionariusza EQ-5D; - klinicznie istotne pogorszenie wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowej.
Sato 2025 (ab. konf. i plakat Sato 2025) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Alexion	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, przeprowadzone w warunkach rzeczywistych. <u>Liczba ośrodków:</u> 5 w Japonii;	- Pacjenci zmienili leczenie na RAW w ciągu 3 miesięcy od ostatniej dawki satralizumabu. - Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie leki immunosupresyjne	Kryteria włączenia: - wiek ≥18 lat; - rozpoznanie NMOSD z przeciwciałami AQP4-Ab+; - leczenie satralizumabem przez co najmniej 3	Pierwszorzędowe punkty końcowe: brak nawrotów choroby przez 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Pharmaceuticals, Inc.	Okres obserwacji: 12 miesięcy. <u>Analiza interim:</u> co najmniej 6 miesięcy (średnio 10,9 ± 1,4)	(IST) przy średniej dawce PSL wynoszącej 7,2 mg/dobę. • W dostępnych materiałach nie przedstawiono informacji o dawkowaniu RAW w trakcie badania ani informacji o dawkowaniu satralizumabu przed zmianą terapii. N=11	miesiące i chęć zmiany leczenia na RAW w oparciu o opinię lekarzy i pacjentów (poprawa kliniczna po satralizumabie jest nieoptymalna); • MRI głowy i kręgosłupa wykonane w ciągu ostatniego roku i jednocześnie leczenie satralizumabem; • zakończenie leczenia satralizumabem w ciągu 3 miesięcy; Kryteria wykluczenia: • leczenie satralizumabem przez <3 miesiące; • wcześniejsze leczenie ekulizumabem lub RAW przerwane z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności; • aktywne zakażenie meningokokowe; <u>Odsetek pacjentów przerywających udział w badaniu:</u> 1/11 (9,1%) chorych przerwał leczenie RAW – pacjent, u którego w 2. miesiącu wystąpił rzut choroby (zapalenie rdzenia kręgowego).	Drugorzędowe punkty końcowe: • zmniejszenie dawki doustnych sterydów; • nowe zmiany w MRI kręgosłupa i głowy, stopień zaniku mózgu (atrofii); • zmiana w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowych; • zmiany w PRO w stosunku do wartości wyjściowych: ból (BPI), zmęczenie (FACIT), jakość życia (EQ-5D-5L); • zmiany w biomarkerach krwi (NfL, GFAP, podgrupy komórek B/T, białka dopełniacza)

Wykaz skrótów: AQP4, akwaporyna 4 (ang. *aquaporin-4*); AQP4-Ab+, obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (ang. *aquaporin-4 antibody-positive*); ARR, roczna częstość rzutów choroby (ang. *annualized relapse rate*); BPI, Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory*); DCO, data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); EDSS, Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*); EQ-5D, kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol w pięciu wymiarach (ang. *EuroQol 5-Dimensions*); EQ-5D-5L, pięciopoziomowa wersja kwestionariusza EQ-5D (ang. *EuroQol 5-Dimensions 5-Levels*); FACIT, Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*); HAI, skala sprawności chodu Hausera (ang. *Hauser Ambulation Index*); IST, terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); LTE, faza oceny długoterminowej (ang. *long-term extension*); MRI, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*); N, liczebność analizowanej grupy; NCT, numer identyfikacyjny badania zarejestrowanego w bazie ClinicalTrials.gov (ang. *National Clinical Trial number*); NMOSD, choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); PLC, placebo; PRO, wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*); PSL, prednizolon (ang. *prednisolone*); RAW, rawulizumab; VAS, wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*).

*publikacja zidentyfikowana podczas wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji;

** w ramach tego punktu przeprowadzono porównanie z predefiniowaną wartością 0,25 (1 potwierdzony rzut na 4 pacjentolata – konserwatywne założenie częstości występowania rzutów choroby w populacji chorych z NMOSD);

Szczegółowy opis badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale 15.9 AKL wnioskodawcy. Opis przeglądów systematycznych zamieszczono w rozdz. 3 AKL wnioskodawcy i w rozdz. 3.1.1 odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań. Wnioskodawca przedstawił również tabelaryczną charakterystykę pozostałych włączonych publikacji (serii oraz opisu przypadków) w rozdz. 3.2.1 odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało

przeprowadzone dnia 18.08.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę zidentyfikowano jedną publikację (Pittock 2026) spełniającą kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca ocenił jakość opracowań wtórnych (John 2025, Makkawi 2024, Clardy 2024) za pomocą narzędzia AMSTAR 2 jako krytycznie niską.

Wnioskodawca ocenił wiarygodność badań jednoramiennych CHAMPION-NMOSD i Sato 2025 za pomocą formularza NICE. Dla badania CHAMPION-NMOSD uzyskano wynik 7/8, natomiast dla badania Sato 2025 7/9.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił pełnej oceny badania CHAMPION-NMOSD w podziale na poszczególne kryteria skali NICE (podał wyłącznie ostateczny wynik oceny). Dla badania Sato 2025 podano ocenę dla dziewięciu punktów, mimo że zastosowana skala obejmuje osiem pytań.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 15.3 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 13 AKL):

- *Badanie CHAMPION-NMOSD, pomimo przeprowadzenia w jego ramach porównania rawulizumabu z grupą kontrolną placebo, nie było randomizowaną próbą kliniczną z jednoczasową grupą kontrolną, a badaniem otwartym, gdzie wyniki dla ocenianej interwencji porównano z zewnętrzną grupą kontrolną (w tym przypadku, grupą kontrolną placebo innego badania klinicznego, PREVENT, oceniającego podobny lek – ekulizumab) – brak równoczesowej, dopasowanej grupy kontrolnej mógł stanowić istotne ograniczenie tak wykonanej analizy, choć autorzy badania od początku projektowali je w sposób pozwalający zminimalizować błędy wynikające z takiego podejścia metodycznego, a do tego przeprowadzono dodatkowe analizy, w ramach których stosowano dodatkowe metody w celu lepszego zbalansowania ocenianych grup;*
- *Ponadto, w badaniu CHAMPION-NMOSD (przeciwnie do próby PREVENT, z której pochodziła grupa kontrolna) nie zastosowano procedur zaślepienia – zarówno pacjenci, lekarze prowadzący badanie oraz komisja orzekająca o nawrotach choroby byli świadomi otrzymywanej interwencji (co było bezpośrednią konsekwencją przyjętej metodyki badania);*
- *Kryteria włączenia różniły się w dwóch aspektach od kryteriów stosowanych w badaniu PREVENT, pomimo próby jak najlepszego dopasowania, co mogło ograniczać możliwość porównania rawulizumabu z grupą kontrolną badania PREVENT:*
 - *w badaniu CHAMPION-NMOSD zastosowano zaktualizowane kryteria diagnostyczne NMOSD z 2015 roku, podczas gdy w badaniu PREVENT używano kryteriów z 2006/2007 roku (jednak wszyscy uczestnicy PREVENT byli serododatni dla przeciwciał anty-AQP4, więc spełniliby kryteria z 2015 roku),*
 - *w badaniu PREVENT wymagano od kwalifikujących się pacjentów wystąpienia co najmniej 2 rzutów w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem lub co najmniej 3 rzutów w ciągu 24 miesięcy przed skryningiem, z których co najmniej 1 wystąpił w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem. W próbie CHAMPION-NMOSD złagodzono to kryterium na podstawie danych opublikowanych po zaprojektowaniu badania PREVENT, które wykazały jedynie umiarkowaną redukcję (4-8%) ryzyka przyszłych rzutów między pacjentami z 1 vs 2 rzutami w poprzednich 24 miesiącach;*
- *Autorzy badania wskazywali również na pewne ograniczenie zastosowania skali EDSS w celu oceny niepełnosprawności pacjenta – skala ta nie została opracowana specjalnie dla NMOSD, a wynik oceny zależał w dużej mierze od subiektywnej oceny lekarza, co może ograniczać wnioskowanie na temat wyników tej oceny, szczególnie że zmiany w EDSS nie zawsze odzwierciedlały faktyczne postępy choroby u pacjentów, ulegały wahaniom i nie świadczyły o faktycznej obecności rzutu choroby u pacjenta;*
- *W badaniu CHAMPION-NMOSD wykluczano wcześniejsze lub aktualne leczenie inhibitorami dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab), nie wykluczano możliwości stosowania satralizumabu (ale takie leczenie wcześniej otrzymał tylko 1 chory [0,95%]), można więc uznać, że próba ta dotyczyła chorych nieleczonych wcześniej satralizumabem, a zatem odpowiadając populacji z obecnymi przeciwwskazaniami do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego;*

Komentarz analityków Agencji

Brak wcześniejszej ekspozycji na satralizumab nie jest równoznaczny z brakiem możliwości jego zastosowania. Badanie CHAMPION-NMOSD obejmowało szerszą populację niż populacja z obecnymi przeciwwskazaniami do terapii SAT zgodnie z aktualną ChPL lub zapisami programu lekowego. Należy

mieć na uwadze, że 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), natomiast rozbieżność w kryteriach kwalifikacji między oboma lekami dotyczy przede wszystkim dopuszczalnego zakresu niesprawności mierzonej w skali EDSS, tym samym populacja pacjentów kwalifikujących się wyłącznie do leczenia RAW obejmuje przede wszystkim chorych z wartością EDSS powyżej 6,5 i nieprzekraczającą 7. Do terapii SAT nie kwalifikują się również pacjenci, u których występują przeciwwskazania określone w ChPL. Przeciwwskazanie to stanowi wąskie kryterium, co znajduje również odzwierciedlenie w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. W odpowiedzi na wezwanie dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wskazano bowiem, że subpopulacja pacjentów z EDSS równym 7 stanowi miarodajne przybliżenie liczebności populacji objętej rozszerzonym wskazaniem RAW względem SAT. W odpowiedzi na prośbę Agencji o wyjaśnienie czy można ekstrapolować wyniki dla populacji z badania CHAMPION-NMOSD na subpopulację pacjentów z wynikiem EDSS powyżej 6,5 do 7,0 włącznie wnioskodawca wskazał, że wnioskowanie dotyczące tej subpopulacji nie stanowi ekstrapolacji poza obserwowany w badaniu zakres EDSS, lecz pozostaje ekstrapolacją wyników całej kohorty na węższą i prawdopodobnie nieliczną podgrupę (pacjenci z EDSS >6,5–7,0 mieścili się w kryteriach kwalifikacji do badania, a wartość maksymalna EDSS wynosząca 7,0 potwierdza, że co najmniej jeden uczestnik z tak zaawansowaną niepełnosprawnością został włączony). Ponadto wnioskodawca wskazał, że mechanizm działania RAW jest niezależny od stopnia niesprawności (wyjściowy wynik EDSS opisuje nasilenie istniejącej niepełnosprawności, natomiast głównym celem leczenia jest zapobieganie kolejnym rzutom i dalszej akumulacji uszkodzeń astrocytów). Szczegóły w odpowiedzi wnioskodawcy na wezwanie dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych.

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

Komentarz analityków Agencji:

W grupie kontrolnej badania CHAMPION-NMOSD 72,3% pacjentów stosowało wyjściowo IST, natomiast 27,7% pacjentów nie stosowało IST. W konsekwencji część pacjentów otrzymywała jedynie placebo, którego uwzględnienie jako komparatora jest niezasadne. Wyniki dla wszystkich punktów końcowych, z wyjątkiem czasu do potwierdzonego rzutu choroby, prezentowane są dla populacji ogółem, bez prezentowania wyników dla subpopulacji pacjentów stosujących bądź nie stosujących dodatkowo IST. Co więcej, analiza czasu do potwierdzonego rzutu choroby dla RAW w monoterapii dotyczy wyłącznie porównania z placebo (bez IST).

- *Jedynе odnalezione badanie ukierunkowane na ocenę pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab (Sato 2025) było bardzo małym badaniem obserwacyjnym (N = 11 pacjentów), prowadzonym wyłącznie w populacji japońskiej, i dodatkowo badanie to nie zostało dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej, a jedynе dostępne wyniki pochodziły z doniesienia konferencyjnego prezentującego wyniki analizy interim, co znacznie ogranicza możliwość wnioskowania na podstawie dostępnych wyników;*
- *Odnalezione serie przypadków (Amano 2025, Jacob 2025, obejmowały jedynie po 2 przypadki pacjentów) oraz opis pojedynczego przypadku (Takahashi 2025) pacjentów zmieniających terapię z satralizumabu na rawulizumab, źródła te stanowiły więc ograniczone źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie rawulizumabu po zmianie terapii z satralizumabu.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badania CHAMPION-NMOSD. Największe różnice liczbowe pomiędzy grupami obserwowano w zakresie:
 - wyjściowych wyników oceny niepełnosprawności w skali EDSS: średni wynik wyniósł 3,30 (SD: 1,58) w grupie RAW oraz 4,26 (SD: 1,51) w grupie kontrolnej (SMD = -0,62), co mogło wskazywać na udział pacjentów bardziej obciążonych niepełnosprawnością w grupie placebo badania PREVENT;
 - kwestionariusza oceniającego jakość życia EQ-5D: pacjenci w grupie RAW mieli lepsze wyniki niż pacjenci z grupy kontrolnej, zarówno w przypadku wskaźnika EQ-5D, 0,77 (SD: 0,22) vs 0,68 (SD: 0,20), SMD = 0,41, jak i w przypadku podskali VAS, gdzie różnice były szczególnie wyraźne: 73,6 (SD: 14,8) vs 59,1 (SD: 20,4), SMD = 0,81;

- o wskaźnika sprawności chodu HAI: pacjenci z grupy RAW cechowali się lepszym (niższym liczbowo) średnim wynikiem wskaźnika sprawności chodu (HAI): 1,2 (SD: 1,42) vs 2,1 (SD: 1,40), SMD = -0,70.

Ponadto wśród chorych otrzymujących RAW obserwowano mniejszą średnią roczną częstość zaostreżeń (wyznaczoną na podstawie zdarzeń w ciągu 2 lat poprzedzających badanie), w porównaniu do grupy kontrolnej: 1,87 (SD: 1,59) vs 2,07 (SD: 1,04), a czas od ostatniego rzutu choroby był dłuższy wśród chorych z grupy interwencji, w porównaniu z zewnętrzną kontrolą, wynosząc odpowiednio (mediana i zakres) 6,8 (1,4-13,2) miesięcy oraz 3,8 (1,0-12,4) miesięcy. Najczęściej obserwowanym ogniskiem zapalnym w czasie rzutu choroby w ostatnich 2 latach w obu grupach było poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, ale udział takich rzutów w grupie kontrolnej był znacznie wyższy niż w grupie RAW: 89% vs 59%.

- Badanie Sato 2025 zostało włączone do AKL wnioskodawcy jako badanie ukierunkowane na ocenę pacjentów zmieniających terapię z SAT na RAW z powodu nieoptymalnego leczenia RAW. Zarówno kryteria włączenia, jak i zapisy programu lekowego definiują niepowodzenie leczenia SAT. Tymczasem tylko 4/11⁵ pacjentów zmieniło terapię z SAT na RAW z powodu rzutu choroby, przy czym nie podano definicji rzutu choroby. Pozostałe przyczyny zmiany leczenia to: działania niepożądane sterydów (n=3), postępujące objawy neurologiczne (n=2), częste infekcje dróg moczowych (n=1) oraz wytworzenie przeciwciał neutralizujących satralizumab (n=1).
- W badaniu Sato 2025 nie podano informacji o dawkowaniu SAT.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 13 AKL):

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

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca nie uwzględnił rytuksymabu i immunoglobulin jako komparatorów. W piśmie do wnioskodawcy dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się z prośbą o uwzględnienia w analizach ww. technologii jako komparatorów. W odpowiedzi na ww. pismo wnioskodawca wskazał argumentację uzasadniającą, iż RTX i IVlg nie powinny stanowić komparatorów dla RAW (szczegóły w rozdz. 3.3 AWA).
- Brak badań przeprowadzonych w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj.
 - o wystąpienie rzutu choroby (zgodnie z definicją rzutu zawartą w punkcie „Monitorowanie programu”) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem, lub
 - o obraz radiologiczny wskazujący na aktywność lub progresję choroby w strukturach charakterystycznych dla NMOSD (zgodnie z aktualnymi wytycznymi IPND, ang. International Panel for NMO Diagnosis) u pacjentów po co najmniej 6 miesiącach leczenia satralizumabem, lub
 - o obecność przeciwwskazań do terapii satralizumabem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub zapisami programu lekowego; lub
 - o objawy nietolerancji satralizumabu zgodnie z aktualną ChPL.

⁵ Informacja na podstawie opisu charakterystyki włączonej populacji badania Sato 2025 z AKL wnioskodawcy (str. 124). Jednocześnie tabela z charakterystyką poszczególnych pacjentów pozwala na zidentyfikowanie jedynie trzech pacjentów, u których jako powód zmiany terapii wskazano nawrót (pacjent nr 7, 8, 10). Brak definicji rzutu choroby nie pozwala jednoznacznie wskazać czy, u któregoś z pozostałych pacjentów powodem zmiany terapii był rzut choroby, czy liczba pacjentów została błędnie określona jako czterech zamiast trzech.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Definicje wybranych punktów końcowych i skal używanych w AKL wnioskodawcy

Rzut choroby (definiowany zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu PREVENT): wystąpienie nowych objawów neurologicznych lub nasilenie objawów istniejących, potwierdzone w obiektywnym badaniu neurologicznym, utrzymujące się przez ponad 24 godziny i poprzedzone co najmniej 30-dniowym okresem stabilizacji choroby.

Dr hab. Milena Świtońska wskazała, że każda wiarygodna redukcja ryzyka rzutu jest klinicznie ważna, a za wyraźnie istotną korzyść można uznać zmniejszenie ryzyka rzutu o co najmniej 30–50% oraz redukcję ARR o co najmniej 30%.

Skala HAI (ang. *Hauser Ambulation Index*): 10-stopniowa skala oceny stopnia niepełnosprawności ruchowej, w ramach której przypisuje się pacjentowi ocenę od 0 (brak objawów upośledzenia ruchowego, pełna sprawność), do 9 (pacjent na wózku inwalidzkim, bez samodzielnej możliwości poruszania się). Klinicznie istotne pogorszenie zdefiniowano jako wzrost wyniku skali o co najmniej 2 punkty u pacjentów z wynikiem wyjściowym równym 0 lub o co najmniej 1 punkt u pacjentów z wynikiem wyjściowym większym niż 0.

Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*): służy do oceny nasilenia niepełnosprawności neurologicznej na podstawie badania układów czynnościowych oraz zdolności poruszania się. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 10, w odstępach co 0,5 punktu, przy czym 0 oznacza prawidłowy wynik badania neurologicznego, a wyższe wartości wskazują na większe nasilenie niepełnosprawności. Klinicznie istotne pogorszenie zdefiniowano jako wzrost wyniku EDSS o co najmniej 2 punkty u pacjentów z wynikiem wyjściowym równym 0, o co najmniej 1 punkt u pacjentów z wynikiem wyjściowym od 1 do 5 lub o co najmniej 0,5 punktu u pacjentów z wynikiem wyjściowym większym niż 5.

Zmiany wyników EDSS wskazane przez wnioskodawcę jako klinicznie istotne są zgodne z opiniami ankietowanych ekspertów.

Kwestionariusz EQ-5D (ang. *EuroQol-5 Dimensions*) służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS). Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje pięć wymiarów: poruszanie się, samoopiekę, codzienne czynności, ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie, ocenianych na trzech poziomach nasilenia problemów (brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie). Natomiast w skali VAS pacjent ocenia swój aktualny stan zdrowia od 0, oznaczającego najgorszy z możliwych, do 100, oznaczającego najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia.

Wśród klinicznie istotnych punktów końcowych dla oceny skuteczności terapii RAW eksperci wskazali wystąpienie rzutu lub czas do pierwszego potwierdzonego rzutu, roczną częstość rzutów, progresję niepełnosprawności w skali EDSS, hospitalizacje, jakość życia oraz sprawność funkcjonalną. Wszyscy eksperci uznali zapobieganie kolejnym rzutom i ograniczenie narastania trwałej niepełnosprawności za podstawowy cel leczenia NMOSD. Prof. Monika Adamczyk-Sowa zwróciła dodatkowo uwagę na sprawność chodu oraz możliwość ograniczenia steroidoterapii, natomiast dr hab. Milena Świtońska jako klinicznie istotne wskazała również konieczności stosowania plazmaferezy, immunoglobulin lub intensywnej steroidoterapii.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna

RAW ± IST vs. PLC ± IST

(badanie CHAMPION-NMOSD – badanie wskazane przez wnioskodawcę za reprezentatywne dla populacji docelowej, w której zastosowanie satralizumabu nie jest możliwe)

Komentarz analityków Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki włączone do AKL wnioskodawcy oraz końcowe wyniki badania CHAMPION-NMOSD pochodzące z publikacji Pittock 2026, która nie została uwzględniona w AKL wnioskodawcy.

Czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby na korzyść RAW w porównaniu z zewnętrzną kohortą placebo z badania PREVENT [HR=0,014 (95%CI:0,000;0,103) p<0,0001]. U żadnego z 58 pacjentów leczonych RAW nie wystąpił w trakcie badania rzut pozytywnie

zweryfikowany przez niezależną komisję orzekającą. Wyniki analizy w podgrupach wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść RAW względem PLC niezależnie od jednoczesnego stosowania IST oraz od wcześniejszego stosowania RTX (Pittock 2023).

Tabela 8. Analiza czasu do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby (Pittock 2023)

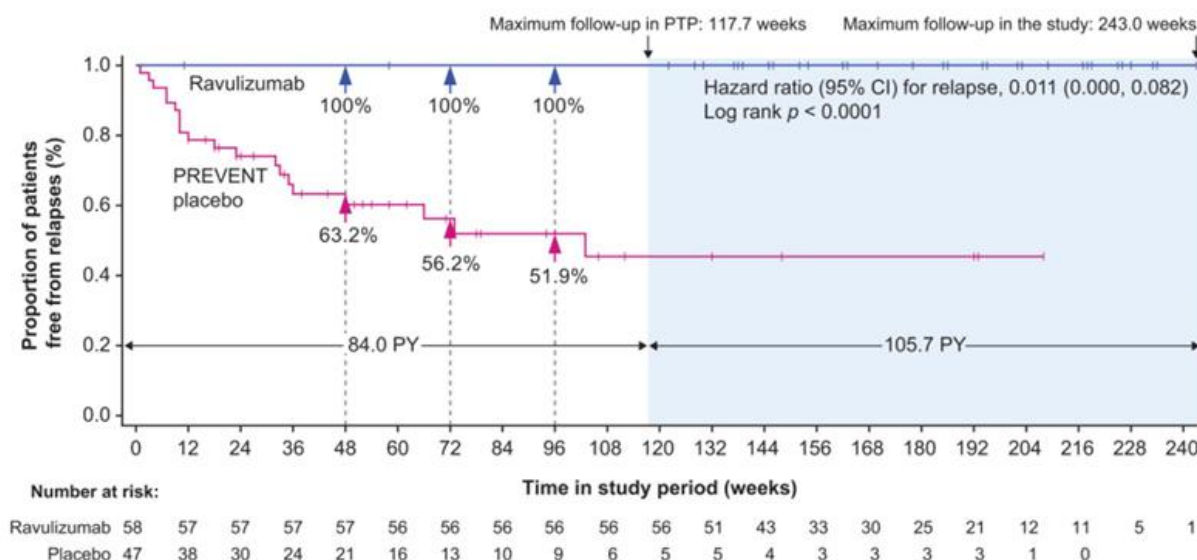
Rodzaj analizy	RAW, n/N (%) lub ESS	PLC, n/N (%)	HR (95%CI), wartość p
Analiza podstawowa			
Pierwszy rzut choroby potwierdzony przez niezależną komisję orzekającą	0/58 (0,0)	20/47 (42,6)	0,014 (0,000; 0,103), p<0,0001
Analiza w podgrupach			
Chorzy niestosujący dodatkowo IST	N=30	N=13	0,021 (0,000; 0,176), p<0,0001
Chorzy stosujący dodatkowo IST	N=28	N=34	0,031 (0,000; 0,234), p<0,0001
Chorzy otrzymujący RTX w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem	N=20	N=17	0,063 (0,000; 0,562), p=0,0078
Chorzy nieotrzymujący RTX w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem	N=38	N=30	0,019 (0,000; 0,142), p<0,0001
Analiza dodatkowa			
Pierwszy rzut zgłoszony przez lekarza prowadzącego, w tym rzut nie potwierdzonych przez niezależną komisję orzekającą	2/58 (3,4)	29/47 (61,7)	0,039 (0,009; 0,164), p<0,0001

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR, hazard względny (ang. *hazard ratio*); IST, terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); IPTW, ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa leczenia (ang. *inverse probability of treatment weighting*); N, liczebność analizowanej grupy; n, liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; PLC, placebo; RAW, rawulizumab; RTX, rytuksymab.

W analizach podgrup publikacja przedstawiała liczebności grup oraz wyniki HR, ale nie raportowała liczby pacjentów ze zdarzeniem w poszczególnych podgrupach. W analizie IPTW przedstawiono efektywną wielkość próby po ważeniu.

pogrubienie – wynik istotny statystycznie.

W końcowej analizie badania CHAMPION-NMOSD, obejmującej fazę podstawową i LTE, u żadnego z 58 pacjentów leczonych RAW nie odnotowano potwierdzonego rzutu choroby podczas 189,7 pacjentolat obserwacji. W porównaniu z zewnętrzną kohortą PLC z badania PREVENT, stanowiącą komparator w fazie podstawowej badania CHAMPION-NMOSD, względne zmniejszenie ryzyka rzutu wyniosło 98,9% [HR=0,011; (95%CI: 0,000; 0,082); p<0,0001] (Pittock 2026).



Rysunek 1. Czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu choroby u pacjentów leczonych RAW w badaniu CHAMPION-NMOSD (estymacja Kaplana-Meiera; Pittock 2026)

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR, hazard względny (ang. *hazard ratio*); LTE, faza długoterminowej obserwacji (ang. *long-term extension*); PTP, faza podstawowa badania (ang. *primary treatment period*); PY, pacjentolaty (ang. *patient-years*); RAW, rawulizumab.

Zacieniowane pole odpowiada fazie długoterminowej obserwacji badania CHAMPION-NMOSD. W fazie LTE nie prowadzono równoczesowego porównania z grupą kontrolną; dane PLC pochodziły z zewnętrznej kohorty badania PREVENT.

Roczna częstość rzutów choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*)**Tabela 9. Roczna częstość rzutów choroby**

Oceniany punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	RAW	Komparator	Wartość p
Roczna częstość rzutów choroby (górna granica 95%CI)	Pittock 2023	Faza podstawowa badania CHAMPION-NMOSD; 84 pacjentolata obserwacji	0,000 (0,044)	Hipotetyczna wartość ARR=0,25	p<0,0001
	Pittock 2026	Faza podstawowa i LTE; 189,7 pacjentolat; mediana obserwacji 170,3 tyg. (zakres: 11,0-243,0)	0,000 (0,019)	Hipotetyczna wartość ARR=0,25	p<0,0001
Roczna częstość rzutów choroby wymagających hospitalizacji (95%CI)	Berthele 2024	Faza podstawowa i LTE; odcięcie danych 16.06.2023 r.; ekspozycja 153,9 pacjentolata	0,00 (0; NO)	PLC: 0,27 (0,16; 0,46)	p<0,0001

Wykaz skrótów: ARR, roczna częstość rzutów choroby (ang. *annualized relapse rate*); CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); LTE, faza długoterminowej obserwacji (ang. *long-term extension*); NO, nie osiągnięto; PLC, placebo.

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RAW względem komparatora w zakresie ARR ($p<0,0001^6$) oraz ARR wymagających hospitalizacji ($p<0,0001$). Zarówno w fazie podstawowej badania CHAMPION-NMOSD, jak i w dłuższym okresie obserwacji u pacjentów leczonych RAW nie odnotowano żadnego potwierdzonego rzutu choroby (Pittock 2023, Pittock 2026).

W analizie obejmującej fazę podstawową i długoterminową badania u pacjentów leczonych RAW nie odnotowano rzutów wymagających hospitalizacji. W okresie 2 lat przed włączeniem do badania hospitalizacji z powodu rzutu wymagało 43 z 58 pacjentów leczonych następnie RAW (Berthele 2024).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 45-46).

Ocena sprawności chodu (skala HAI), niepełnosprawności (skala EDSS) i jakości życia (kwestionariusz EQ-5D)

Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia sprawności chodu u pacjentów otrzymujących RAW względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie różnicę w zmianie od wartości wyjściowej wyniku HAI pomiędzy ramionami badania.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między RAW i PLC w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia wyniku w skali EDSS ani zmian wartości indeksowej EQ-5D i wyniku EQ VAS względem wartości wyjściowej (Pittock 2023). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 46-49). Wyniki długoterminowe wskazują na utrzymywanie się efektu RAW w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia wyniku w skali HAI i EDSS (Pittock 2026).

Tabela 10. Klinicznie istotne pogorszenie sprawności chodu i niepełnosprawności w badaniu CHAMPION-NMOSD (Pittock 2023, Pittock 2026)

Oceniany punkt końcowy	Publikacja	RAW, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RAW vs. PLC***		NNT (95%CI)
				RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	
Klinicznie istotne pogorszenie wyniku w skali HAI	Pittock 2023*	2/58 (3,4)	11/47 (23,4)	0,15 (0,03; 0,63), p=0,0100	-0,20 (-0,33; -0,07), p=0,0026	6 (4; 15)
	Pittock 2026	3/58 (5,2)	-	-	-	-
Klinicznie istotne pogorszenie wyniku w skali EDSS	Pittock 2023**	6/58 (10,3)	11/47 (23,4)	0,44 (0,18; 1,11), p=0,0811	-0,13 (-0,27; 0,01), p=0,0759	-
	Pittock 2026	5/58 (8,6)	-	-	-	-

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EDSS, Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); HAI, skala oceny sprawności chodu Hausera (ang. *Hauser Ambulation Index*); N, liczebność analizowanej grupy; n, liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; NNT, liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uniknąć jednego dodatkowego zdarzenia (ang. *number needed to treat*); PLC, placebo; RAW, rawulizumab; RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR, ryzyko względne (ang. *relative risk*).

*autorzy badania raportowali wynik ilorazu szans dla wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia w grupie RAW względem grupy kontrolnej: wynosił on 0,155 i świadczył o znamienym statystycznie wyniku ($p=0,0228$).

**autorzy badania raportowali wynik ilorazu szans dla wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia w grupie RAW względem grupy kontrolnej: wynosił on 0,332 i świadczył o braku znamienych różnic między grupami ($p=0,0588$).

⁶ Wynik ten nie stanowi bezpośredniego porównania z kohortą PLC z badania PREVENT, ponieważ wartość p odnosiła się do testowanej hipotezy ARR=0,25.

***obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 11. Zmiana sprawności chodu i jakości życia względem wartości wyjściowej w badaniu CHAMPION-NMOSD (Pittock 2023, Pittock 2026)

Oceniany punkt końcowy	Publikacja	RAW		PLC		RAW vs. PLC*
		średnia	N	średnia (SD)	N	MD (95%CI), p
Zmiana wyniku w skali HAI względem wartości wyjściowej	Pittock 2023	-0,10 (SD: 0,63)	58	0,50 (1,61)	47	-0,60 (-1,09; -0,11), p=0,0160
Zmiana wartości indeksowej EQ-5D względem wartości wyjściowej	Pittock 2023	0,005 (SD: 0,1522)	58	-0,043 (0,2115)	47	0,05 (-0,02; 0,12), p=0,1916
	Pittock 2026	0,01 (95% CI: -0,04; 0,06)	58	-	-	-
Zmiana wyniku w skali VAS kwestionariusza EQ-5D względem wartości wyjściowej	Pittock 2023	2,60 (SD: 14,10)	58	0,60 (16,40)	47	2,00 (-3,93; 7,93), p=0,5085
	Pittock 2026	1,1 (95% CI: -3,6; 5,8)	58	-	-	-

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EQ-5D, kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *EuroQol 5-Dimensions*); EQ VAS, wizualna skala analogowa EuroQol (ang. *EuroQol Visual Analogue Scale*); HAI, skala oceny sprawności chodu Hausera (ang. *Hauser Ambulation Index*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); N, liczebność analizowanej grupy; PLC, placebo; RAW, rawulizumab; SD, odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

*obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Zmniejszenie dawki stosowanych leków immunosupresyjnych

Podczas leczenia RAW u 17 z 27 pacjentów (63,0%) stosujących wyjściowo leczenie immunosupresyjne zmniejszono dawkę lub zakończono stosowanie co najmniej jednego leku immunosupresyjnego (ab. konf. Pittock 2025, Pittock 2026). Nie raportowano wielkości redukcji dawek poszczególnych leków.

Skuteczność praktyczna

Badanie RWE Sato 2025 zostało wskazane przez wnioskodawcę za reprezentatywne dla populacji docelowej, w przypadku niepowodzenia terapii SAT.

Ryzyko wystąpienia rzutu choroby

90,9% pacjentów pozostało wolnych od rzutu choroby podczas leczenia RAW⁷. Rzut choroby odnotowano u 1 z 11 pacjentów, po 2 miesiącach od zmiany terapii, a ARR wyliczona na podstawie tych danych wynosiła 0,09 (analiza interim badania Sato 2025).

Na podstawie danych przedstawionych w materiale konferencyjnym wnioskodawca przeprowadził dodatkowe obliczenia. Prawdopodobieństwo pozostawania bez rzutu po 2 miesiącach wynosiło 0,909 (95%CI: 0,754; 1,000), a roczny hazard wystąpienia rzutu choroby oszacowano na 0,108 (95%CI: 0,015; 0,767).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 57-58).

Zmiany dawki stosowanych leków immunosupresyjnych

Po zmianie terapii z SAT na RAW wykazano istotne statystycznie zmniejszenie dobowej dawki glikokortykosteroidów ($p<0,01$). Wykazano zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych ze średniej wyjściowej dawki 7,15 (SD: 3,03)⁸ mg/dobę do 4,15 (SD: 2,30)⁸ mg/dobę po 12 miesiącach leczenia. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 58-59).

Pozostałe kluczowe obserwacje kliniczne

Po zmianie terapii z SAT na RAW nie odnotowano u pacjentów pogorszenia wyniku w skali EDSS (u dwóch pacjentów wynik uległ poprawie, a u pozostałych dziewięciu pozostał stabilny), przy czym nie podano wielkości zmian ani ich istotności klinicznej.

Biorąc pod uwagę pacjentów, u których przyczyną zmiany terapii był nawrót, wykazano stabilny przebieg choroby (pacjent nr 7) oraz poprawę ostrości wzroku (pacjent nr 8 i 10).

Uwzględniając całą analizowaną populację (11 pacjentów), odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu w skali BPI-I (u dwóch pacjentów, odpowiednio z 7,3 do 5,4 pkt oraz z 9,4 do 7,0 pkt; nie określono, czy zmiany wyników były istotne klinicznie) oraz poprawę jakości życia ocenianej za pomocą EQ-5D (u dwóch pacjentów; odpowiednio z 50% do 60% oraz z 55% do 75%; nie określono, czy zmiany wyników były istotne klinicznie). Poprawę

⁷ W doniesieniu Sato 2025 zaprezentowano wyniki analizy interim. Pacjenci otrzymywali RAW przynajmniej 6 miesięcy – średnio 10,9 (SD: 1,4) miesięcy.

⁸ Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

parametrów związanych z narządem wzroku odnotowano łącznie u trzech pacjentów. Ponadto u pojedynczych pacjentów odnotowano uzyskanie kontroli współistniejącej cukrzycy, stabilizację choroby po wcześniejszym rzucie oraz poprawę owrzodzenia stopy. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 59-60).

Badania wtórne

Biorąc pod uwagę, że w opinii analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora, wyniki pośrednich porównań RAW względem RTX przedstawiono na podstawie przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy (Clardy 2024, John 2025).

RAW vs. RTX

Zgodnie z rankingiem SUCRA, w populacji pacjentów seropozytywnych, RAW osiągnął najwyższe prawdopodobieństwo, że jest interwencją najskuteczniejszą w zakresie wydłużenia czasu do pierwszego rzutu NMOSD [HR=0,00 (95% CI: 0,00; 0,00), SUCRA 0,92], natomiast RTX zajął drugą pozycję w rankingu [HR=0,00 (95% CI: 0,00; 0,02), SUCRA 0,90] (metaanaliza sieciowa John 2025).

Wnioski z opracowań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy (s. 76).

Komentarz analityków Agencji:

W ramach wyszukiwania analitycy Agencji zidentyfikowali publikację Barzegar 2026, przedstawiającą metaanalizę sieciową porównującą RTX z innymi terapiami stosowanymi w NMOSD AQP4-IgG+, w tym względem RAW. Publikacja nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (RTX nie został uwzględniony przez wnioskodawcę jako komparator). Jednak biorąc pod uwagę stanowisko analityków Agencji, zgodnie z którym RTX stanowi komparator dla RAW, poniżej przedstawiono wyniki pośredniego porównania obu terapii na podstawie ww. publikacji.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAW i RTX w zakresie czasu do pierwszego rzutu choroby zarówno w analizie obejmującej monoterapię [RTX vs. RAW HR=3,33 (95%CI: 0,13; 83,16)], jak i w analizie skojarzonej [RTX vs. RAW HR=5,00 (95%CI: 0,25; 101,01)].

RAW osiągnął najwyższe prawdopodobieństwo, że jest interwencją najskuteczniejszą w zakresie wydłużenia czasu do pierwszego rzutu NMOSD, a RTX zajął trzecią pozycję w rankingu, zarówno w analizie obejmującej terapię skojarzoną (odpowiednio $p=0,927$ i $p=0,618$), jak i w analizie obejmującej monoterapię (odpowiednio $p=0,868$ i $p=0,677$) (Barzegar 2026).

Opisy przypadków

Populacja pacjentów ze zmianą leczenia z SAT na RAW.

W publikacji Amano 2025 opisano dwa przypadki zmiany leczenia z SAT na RAW z powodu utrzymujących się objawów neurologicznych, a nie z powodu rzutu choroby (skuteczność SAT w prewencji nawrotów była zachowana). U żadnej z pacjentek nie odnotowano nawrotu choroby (rzutu NMOSD). Poprawa utrwalonych objawów neurologicznych była ograniczona. Dopiero dołączenie RTX skutkowało poprawą jakości życia i remisją objawów bólów.

W retrospektywnym badaniu kohortowym Jacob 2025 (N=9) opisano dwie pacjentki z wcześniejszą ekspozycją na SAT, u których następnie zastosowano RAW z powodu nietolerancji SAT oraz nieskuteczności leczenia SAT i planami prokreacyjnymi. Po przejściu na leczenie RAW u obu pacjentek nie odnotowano nowych rzutów NMOSD w okresie obserwacji, a wynik w skali EDSS zmniejszył się odpowiednio z 2 do 0 oraz z 3 do 2 punktów.

Dodatkowo w publikacji Takahashi 2025 przedstawiała opis pojedynczego przypadku poprawy nawracających infekcji układu moczowego po przejściu z SAT na RAW. Średnia dawka prednizolonu wynosiła 8,3 mg/dzień podczas terapii SAT oraz 5,9 mg/dzień podczas terapii RAW.

Szczegóły dotyczące opisów przypadku znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 62-68).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa RAW oparto na wynikach jednoramiennego badania CHAMPION-NMOSD, w którym przedstawiono zdarzenia niepożądane wyłącznie dla pacjentów leczonych RAW (ramię PLC stanowiła zewnętrzna grupa kontrolna z badania PREVENT). Analizę bezpieczeństwa uzupełniono danymi z badania RWE (ab. konf. i plakat Sato 2025), które dotyczyło pacjentów z nieoptymalnym leczeniem satralizumabem.

Tabela 12. Podsumowanie TEAE u pacjentów leczonych RAW w badaniu CHAMPION-NMOSD (Pittock 2023, Pittock 2026)

Kategoria zdarzenia niepożądanego		Okres obserwacji	Badanie	Liczba zdarzeń	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) N=58
Jakiegokolwiek TEAE		84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	328	53 (91,4)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	605	55 (94,8)
TEAE uznane za związane z leczeniem		84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023 ^a	38	26 (44,8)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026 ^b	60	27 (46,6)
Nasilenie TEAE ^d	Łagodne	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	244	48 (82,8)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	423	50 (86,2)
	Umiarkowane	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	71	29 (50,0)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	161	41 (70,7)
	Ciężkie ^e	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	13	9 (15,5)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	20	16 (27,6)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia		84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	3	1 (1,7)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	3	1 (1,7)
Jakiegokolwiek TESAE		84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	8	8 (13,8)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	22	16 (27,6)
TESAE uznane za związane z leczeniem		84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	3	3 (5,2)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026 ^b	4	4 (6,9)
Zgon		84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	0	-
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026 ^e	1	1 (1,7)
Zakażenie meningokokowe		84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	2	2 (3,4)
TEAE raportowane u >10% pacjentów	COVID-19	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	14	14 (24,1)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	31	28 (48,3)
	Ból głowy	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	24	14 (24,1)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	31	19 (32,8)
	Zakażenie dróg moczowych	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	7	6 (10,3)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	21	10 (17,2)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	17	9 (15,5)
	Ból pleców	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	8	7 (12,1)

Kategoria zdarzenia niepożądanego		Okres obserwacji	Badanie	Liczba zdarzeń	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%) N=58
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	11	8 (13,8)
	Biegunka	189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	9	8 (13,8)
	Ból stawów	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023	6	6 (10,3)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	8	8 (13,8)
	Zapalenie nosa i gardła	189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	9	6 (10,3)
	Gorączka	189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	7	6 (10,3)
TESAE uznane za związane z leczeniem	Zapalenie płuc	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023 ^a	1	1 (1,7)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	1	1 (1,7)
	Posocznica meningokokowa	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023 ^a	1	1 (1,7)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	1	1 (1,7)
	Meningokokowe zapalenie mózgu	84 pacjentolata, mediana: 73,5 tygodni (11,0-117,7)	Pittock 2023 ^a	1	1 (1,7)
		189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	1	1 (1,7)
	Zapalenie tkanki łącznej	189,7 pacjentolat, mediana: 170,3 tyg. (11,0-243,0)	Pittock 2026	1	1 (1,7)

Wykaz skrótów: NMOSD, choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); TEAE, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TESAE, poważne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent serious adverse event*).

Pittock 2023: TEAE definiowano jako zdarzenia niepożądane, których data wystąpienia przypadła w dniu podania pierwszej dawki badanego leku lub po tej dacie. Raportowane odsetki podlegają zaokrągleniom i mogą nie sumować się do 100%.

^a TEAE i TESAE klasyfikowano jako związane albo niezwiązane z RAW według oceny lekarza.

^b Związek TEAE z leczeniem stosowanym w badaniu był określany przez badacza na podstawie jego oceny klinicznej.

^c Ciężkie (ang. *severe*) TEAE definiowano jako zdarzenia, które zakłócały zwykłą codzienną aktywność pacjenta i mogły wymagać leczenia ogólnoustrojowego lub innego leczenia; zdarzenia ciężkie zwykle powodują istotne ograniczenie funkcjonowania.

^d TEAE raportowane jako stopień 1. przypisano do kategorii łagodnych, stopień 2. do umiarkowanych, a stopnie 3–5 do ciężkich.

^e Zgon nastąpił z powodu choroby nadciśnieniowej serca stopnia 5.

W fazie podstawowej badania w grupie RAW odnotowano 328 TEAEs oraz 8 TESAEs, w tym odpowiednio 38 i 3 zdarzenia uznane przez badaczy za związane z leczeniem. Najczęściej występowały: zakażenie COVID-19 i ból głowy (24,1%), ból pleców (12,1%), ból stawów oraz zakażenia układu moczowego (10,3%) (Pittock 2023). W końcowej analizie badania CHAMPION-NMOSD, obejmującej fazę podstawową i LTE, odnotowano 605 TEAE u 55/58 pacjentów (94,8%) oraz 22 poważne TEAE u 16/58 pacjentów (27,6%), w tym odpowiednio 60 i 4 zdarzenia uznane przez badaczy za związane z leczeniem. Najczęściej występowały: zakażenie COVID-19 (48,3%), ból głowy (32,8%), zakażenie dróg moczowych (17,2%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (15,5%) (Pittock 2026).

U dwóch zaszczepionych pacjentów wystąpiły zakażenia meningokokowe, oba w fazie podstawowej badania. Po zastosowaniu antybiotykoterapii i intensywnej opieki medycznej obaj pacjenci wyzdrowieli bez następstw; jeden pacjent kontynuował leczenie RAW, natomiast drugi wycofał się z badania. W fazie LTE nie odnotowano nowych zakażeń meningokokowych. Wystąpił jeden zgon z powodu choroby nadciśnieniowej serca, uznany przez badaczy za niezwiązany z leczeniem RAW (Pittock 2023, Pittock 2026).

Wyniki analizy post hoc badania CHAMPION-NMOSD w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie RTX wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa RAW u chorych wcześniej leczonych RTX do tego obserwowanego u chorych nie otrzymujących wcześniej takiego leczenia. Zakażenie dróg moczowych występowało istotnie częściej u chorych wcześniej leczonych RTX [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]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami w zakresie pozostałych zdarzeń (Bennett 2026).

W badaniu Sato 2025 nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse event*). Zdarzenia uznane za związane z RAW wystąpiły u dwóch pacjentów i obejmowały silny ból głowy, owrzodzenia jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze. U żadnego pacjenta nie wystąpiło zakażenie meningokokowe. Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 5.5 i 6.1.5 AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 7.3.3 odpowiedzi wnioskodawcy na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił wybrane informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Ultomiris dostępne na stronie EMA, w tym informacje o najczęściej występujących i ciężkich zdarzeniach niepożądanych oraz przeciwwskazaniach i ostrzeżeniach związanych z ryzykiem zakażeń meningokokowych. Ponadto przeprowadził aktualizację wyszukiwania ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA, obejmującą również przegląd ustaleń komisji PRAC, oraz przeanalizował dane dotyczące zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych dostępne w bazach EudraVigilance, FAERS/AEMS i VigiAccess. Analizę przeprowadzono z datą odcięcia danych 13 lipca 2026 r.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę dostępnymi na stronie EMA, odpowiadającymi zapisom ChPL Ultomiris, do najczęstszych działań niepożądanych rawulizumabu należą biegunka, zapalenie nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz ból głowy, natomiast najistotniejsze ryzyko stanowią zakażenia meningokokowe. W przeglądzie sprawozdań z posiedzeń komisji PRAC wskazano na wprowadzenie do ChPL informacji o reakcjach anafilaktycznych, nadwrażliwości, reakcjach związanych z wlewem oraz pokrzywce. PRAC oceniał również sygnały dotyczące uszkodzenia wątroby i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, jednak dostępne dowody uznano za niewystarczające do wprowadzenia ostrzeżenia do ChPL.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 12.08.2026 r.

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

W bazie EudraVigilance odnotowano 2 465 zgłoszeń, obejmujących łącznie 5 077 podejrzewanych działań niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem rawulizumabu. Najwięcej działań zaklasyfikowano do następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=747; 14,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=690; 13,6%), zaburzenia układu nerwowego (n=618; 12,2%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n=572; 11,3%) oraz badania diagnostyczne (n=436; 8,6%).

W bazie VigiAccess odnotowano 13 078 zgłoszeń, obejmujących łącznie 28 149 podejrzewanych działań niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem rawulizumabu. Najwięcej działań zaklasyfikowano do następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=5 922; 21,0%), zaburzenia układu nerwowego (n=3 105; 11,0%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=2 488; 8,8%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n=2 170; 7,7%) oraz badania diagnostyczne (n=1 944; 6,9%).

W bazie FDA *Adverse Event Monitoring System* odnotowano 11 331 zgłoszeń dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris, w tym 5 427 (47,9%) przypadków SAE (w tym zgonów) oraz 742 (6,5%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=5 005; 21,4%), zaburzenia układu nerwowego (n=2 646; 11,3%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=2 060; 8,8%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n=1 766; 7,6%) oraz badania diagnostyczne (n=1 643; 7%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji, tj. produktu leczniczego Ultomiris (RAW, rawulizumab) jest leczenie immunosupresyjne, tj. azatropina, mykofenolan mofetylu, prednizolon (IST, ang. *immunosuppressive therapy*).

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. Analizę przeprowadzono w dwóch równoległych wariantach z podziałem na subpopulacje. Pierwszy wariant dotyczy pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem, których w kolejnej linii leczono rawulizumabem, natomiast drugi pacjentów niekwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia satralizumabem.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na znikome koszty ponoszone przez pacjenta w trakcie terapii NMOSD AQP4+ (w porównaniu do wydatków płatnika) perspektywę tą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (czas modelowania: 54 lata). Długość cyklu: 30 dni.

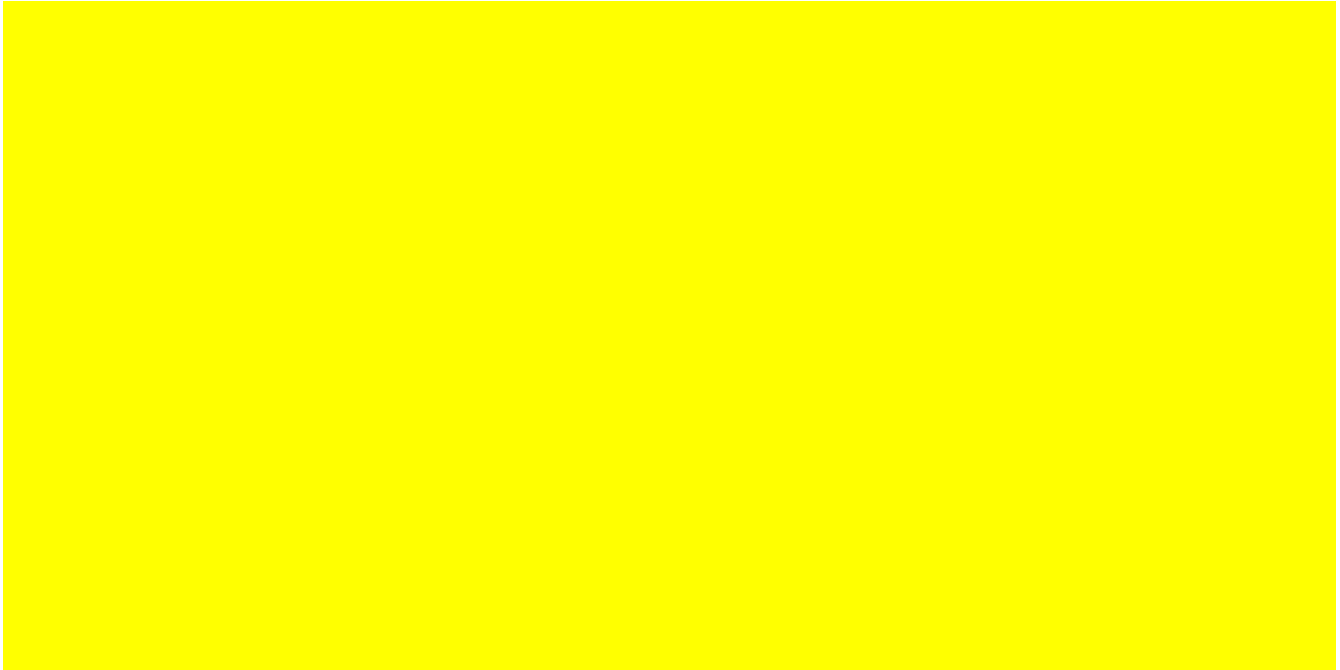
Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, dodatkowo przetestowano dyskontowanie 0% i 6,0% dla kosztów i efektów w analizie wrażliwości.

Model

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model Markowa, gdzie pacjenci kwalifikowani są na podstawie wyniku w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) w przedziale od 1 do 9.



Rysunek 2. Schemat graficzny modelu Markowa

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie zdrowia „bez rzutów choroby” z założonym początkowym wynikiem EDSS opartym na charakterystyce populacji docelowej. Wynik EDSS określa, do jakiego z dziewięciu stanów zdrowia w modelu pacjent zostanie przypisany. Przejście pacjentów do różnych stanów zdrowia w modelu jest stymulowane poprzez uwzględnienie wzrostu ich wyniku EDSS w czasie.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu efekty zdrowotne porównywanych interwencji wyrażone w QALY, modelowano w oparciu o punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną, tj. czas do wystąpienia pierwszego oraz kolejnych rzutów choroby oraz zgon pacjenta.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: w oparciu o dane kliniczne z badań Sato 2025, CHAMPION-NMOSD i PREVENT (Wariant 1) oraz na podstawie danych z badań CHAMPION-NMOSD i PREVENT (Wariant 2):

Wariant 1: w oparciu o dane z badania Sato 2025 prezentującego wyniki dla zastosowania RAW u pacjentów z niepowodzeniem leczenia SAT, których w kolejnej linii leczono RAW oraz w oparciu o dane z badania CHAMPION-NMOSD. Dane dla komparatora przyjęto na podstawie wyników badania PREVENT.

Wariant 2: w oparciu o dane z badania CHAMPION-NMOSD dotyczącego zastosowania RAW u pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ i badania PREVENT, z którego pochodziła populacja leczona w ramach badania CHAMPION-NMOSD, tj. pacjenci otrzymujący IST z powodu NMOSD AQP4-IgG+, co stanowi podejście konserwatywne.

Średnie zwiększenie EDSS z powodu rzutu choroby [] oszacowano w oparciu o dane z badania PREVENT.

Szacunki dotyczące śmiertelności oparto na obserwacjach z rzeczywistych danych dotyczących pacjentów z NMOSD.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty porównywanych interwencji (RAW oraz IST, w tym: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, prednizolon oraz rytuksymab w ramach deterministycznej analizy wrażliwości),
- koszty administracji leczenia,

- koszty związane z leczeniem NMOSD według EDSS,
- koszty leczenia rzutów choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Udział poszczególnych leków określono na podstawie publikacji Pittock 2019, natomiast dawkowanie określono zgodnie z ChPL.

W ramach odpowiedzi na wymagania minimalne, wnioskodawca zaktualizował założenia dotyczące kosztów diagnostyki laboratoryjnej oraz źródła danych wszystkich kategorii kosztowych. Wnioskodawca przekazał zaktualizowany arkusz obliczeniowy AE. Jednocześnie odstąpił od aktualizacji dokumentu analizy ekonomicznej wskazując na marginalną zmianę wyników.

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych przedstawiono w rozdz. 6. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie przyjęto zestaw użyteczności na podstawie danych z badań CHAMPION i PREVENT, gdzie zbierano dane dotyczące EDSS i użyteczności z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W obliczeniach zastosowano ograniczenie uniemożliwiające obniżenie użyteczności poniżej wartości 0. Pacjenci, którzy doświadczają nawracających niepełnosprawności odnotują większe pogorszenie wyniku EDSS [REDACTED]

Dodatkowo wprowadzono korektę o użyteczności związane z wiekiem dla populacji ogólnej (na podstawie Ara-Brazier 2010) oraz obniżenie użyteczności związane z AEs (na podstawie Chirikov 2019). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.7 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej RAW vs. IST w wariantcie z i bez RSS - I wariant

Parametr	RAW	IST
Efekt [QALY]	11,42	5,41
Efekt inkrementalny [QALY]		6,02
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	10 817 596	490 452
Koszt inkrementalny [PLN]	10 327 144	
ICUR [PLN/QALY]		1 716 480
Z RSS		
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	490 452
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]		[REDACTED]

Wykaz skrótów: RAW, rawulizumab, IST, leczenie immunosupresyjne.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie I stosowanie RAW w miejsce IST [REDACTED] i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wyniósł ok. [REDACTED] PLN/QALY oraz ok. 1,7 mln PLN/QALY w wariantcie bez RSS. [REDACTED] progu opłacalności⁹ o którym mowa w ustawie o refundacji.

⁹ 244 821 PLN/QALY

Tabela 14. Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej RAW vs. IST w wariancie z i bez RSS - II wariant

Parametr	RAW	IST
Efekt [QALY]	13,62	5,24
Efekt inkrementalny [QALY]		8,38
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	22 171 152	488 213
Koszt inkrementalny [PLN]	21 682 939	
ICUR [PLN/QALY]		2 587 536
Z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		488 213
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Wykaz skrótów: RAW, rawulizumab, IST, leczenie immunosupresyjne.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie II, stosowanie RAW w miejsce IST i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł ok. PLN/QALY oraz ok. 2,6 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS. proggu opłacalności⁹ o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy wysokości proggu⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z uwzględnieniem RSS wynosi:

- w wariancie I analizy:

- Ultomiris 1100 mg:
- Ultomiris 300 mg:

- w wariancie II analizy:

- Ultomiris 1100 mg:
- Ultomiris 300 mg:

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych wykazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowania zostały przeprowadzone przez analityków Agencji w rozdz. 5.3.2 AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która składała się z:

- jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości;
- scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości;
- probabilistycznej analizy wrażliwości.

Parametry oraz scenariusze modelu testowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem znajdują się w tab. 3 i 4, str. 32-34 w Odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie RAW pozostaje droższe od IST, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY. W ramach wszystkich analizowanych oszacowań wartość ICUR dla porównania RAW vs. IST znajdowała się powyżej progu opłacalności, zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości – wariant 1

Największą wrażliwość modelu wykazano przy zmianie długości horyzontu czasowego w wariancie minimalnym (wzrost ICUR o 63,4% w wariancie z RSS i bez RSS). Znaczą zmienność wyników uzyskano również przy zmianie początkowej wartości EDSS (zmiana od -18,1% do 51,7% w wariancie z RSS; od -18,3% do 51,8% w wariancie bez RSS) oraz przy zmianie wartości stopy dyskontowania efektów (zmiana od -42,9% do 39,0% w wariancie z RSS; od -42,8% do 38,9% w wariancie bez RSS).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości – wariant 2

Największą wrażliwość modelu wykazano przy zmianie stopy dyskontowania kosztów (zmiana od -9,6% do +96,5% w wariancie z RSS; od -9,6% do 95,9% w wariancie bez RSS) i efektów (zmiana od -46,7% do 43,7% w wariancie z RSS; od -46,7% do 43,6% w wariancie bez RSS). Znaczą zmienność wykazano również przy zmianie początkowej wartości EDSS (zmiana od -1,4% do 49,3% w wariancie z RSS; od -1,7% do 49,5% w wariancie bez RSS) oraz horyzontu czasowego (zmiana od 3,4% do 39,9% w wariancie z RSS; od 3,4% do 40,4% w wariancie bez RSS).

Scenariuszowa analiza wrażliwości – wariant 1

Największy wzrost wyniku inkrementalnego otrzymano przy wzroście stopy dyskontowania kosztów i efektów do 6% (wzrost o 32,0% w wariancie z RSS i 31,8% w wariancie bez RSS), a największe obniżenie przy uwzględnieniu śmiertelności pacjentów z NMOSD na podstawie danych dla kohorty duńskiej (spadek o 25,1% w wariancie z RSS i 26,2% w wariancie bez RSS) oraz przy uwzględnieniu stopy dyskontowania kosztów i efektów równych 0% (spadek o 20,5% w wariancie z RSS i 20,4% w wariancie bez RSS).

Scenariuszowa analiza wrażliwości – wariant 2

Największy wzrost wyniku inkrementalnego otrzymano przy wzroście stopy dyskontowania kosztów i efektów do 6% (wzrost o 29,9% w wariancie z RSS i 29,8% w wariancie bez RSS), a największe obniżenie przy uwzględnieniu śmiertelności pacjentów z NMOSD na podstawie danych dla kohorty duńskiej (spadek o 20,1% w wariancie z RSS i 20,7% w wariancie bez RSS).

Wpływ uwzględnienia RTX w ramieniu IST na wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla scenariusza uwzględniającego RTX w ramieniu IST

Wariant	Wartość parametru	Koszt leczenia [zł]		Efekt [QALY]		ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
		RAW	IST	RAW	IST		
Bez RSS							
Wariant 1	Odsetek pacjentów otrzymujących RTX (analiza podstawowa: 0%, analiza scenariuszowa: 30%)	10 817 596	605 181	11,42	5,41		
Wariant 2		22 171 152	602 942	13,62	5,24		
Z RSS							
Wariant 1	Odsetek pacjentów otrzymujących RTX (analiza podstawowa: 0%, analiza scenariuszowa: 30%)		605 181	11,42	5,41		
Wariant 2			602 942	13,62	5,24		

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 9.5.1.1 (wariant 1) i 9.5.2.1 (wariant 2) AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości – wariant 1 i 2

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo, że leczenie wnioskowaną technologią w porównaniu z IST jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi [] zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i uwzględnienia RSS. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 9.5.1.2 (wariant 1) i 9.5.2.2 (wariant 2) AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 16. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	—
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	—
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	—
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca prawidłowo porównał wnioskowaną technologię z IST. W opinii analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie RTX i immunoglobulin jako komparatorów w przedmiotowym wniosku. Szczegóły w rozdz. 3.3 AWA. Wnioskodawca założył, że RTX stanowi jedną z opcji terapeutycznych zaliczanych do IST, przy czym w analizie podstawowej założył, że RTX będzie stosowany u 0% pacjentów. W analizie wrażliwości (deterministyczna scenariuszowa) założono, że RTX będzie stosowany u 30% pacjentów. Należy jednak zauważyć, że w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie wpływ RTX na koszty, nie uwzględniono wpływu RTX na efekty zdrowotne.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	—
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	—
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W AE założono stosowanie RAW w monoterapii, tymczasem do obliczeń wykorzystano dane z badań włączonych do AKL wnioskodawcy, w których stosowano RAW±IST.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	—
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	—
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, przyjmując stopę dyskontową zgodną z Wytycznymi AOTMiT. Dodatkowo przetestowano dyskontowanie 0% i 6,0% dla kosztów i efektów w analizie wrażliwości.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	—
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	—
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Wykaz skrótów: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; AWA, Analiza Weryfikacyjna Agencji; IST, terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); RTX, rytuksymab.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie str. 90-93 AE wnioskodawcy):

- Modelowanie efektywności klinicznej leczenia RAW w wariacie 1 przeprowadzono w oparciu o dane z badania Sato 2025. Ze względu na rozmiar populacji (11 pacjentów), średni czas obserwacji (10,9 miesiąca) oraz ograniczoną liczbę obserwowanych zdarzeń w badaniu (1 zdarzenie rzutu choroby), modelowanie z wykorzystaniem danych z badania Sato 2025 obarczone jest niepewnością.
- W obliczeniach przyjęto, że leczenie immunosupresyjne obejmuje podanie azatiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz prednizolonu. Przyjęte leki nie stanowią jedynych dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z NMOSD, co może przekładać się na niedokładność oszacowania kosztów ponoszonych w ramieniu IST.

- „Ponieważ pacjenci w badaniu CHAMPION-NMOSD nie byli randomizowani do ramienia rawulizumabu lub placebo, istniało potencjalne ryzyko nierównowagi między grupami leczenia w aspektach mogących wpłynąć na wyniki dotyczące skuteczności, takich jak projekt badania lub charakterystyka pacjentów. Na przykład mogły występować różnice w stosowaniu terapii immunosupresyjnej (IST) w tle między pacjentami w ramionach rawulizumabu i placebo”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- Nie uwzględniono RTX i immunoglobulin jako komparatorów, których zastosowanie jest możliwe zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (PTN 2025, SNS 2025, MENACTRIMS 2026, NEMOS 2024) i opiniami ekspertów.
- Nie uwzględniono możliwości podania RAW w leczeniu skojarzonym z IST. Tymczasem do określenia czasu do wystąpienia rzutu choroby w wariancie 1. wykorzystano dane z badania Sato 2025, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie IST. Z kolei w wariancie 2. wykorzystano dane z badania CHAMPIO-NMOSD, w którym IST stosowano wyjściowo u 46,6% (27/58) pacjentów w ramieniu RAW, a zmiany w stosowanych równolegle IST były dozwolone dopiero po 106. tygodniu, chyba że u pacjenta wystąpił nawrót choroby lub zdarzenie niepożądane.
- 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. głównie populację pacjentów z EDSS powyżej 6,5 do 7. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych odniósł się do uwagi, jednak nie zmienił przyjętej wartości wyjściowej EDSS w wariancie 2. Podtrzymał założenie oparte na danych z badania CHAMPION-NMOSD, argumentując, że populacja pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem obejmuje również chorych z EDSS $\leq 6,5$, dlatego przyjęcie średniej wartości EDSS na podstawie danych z badania CHAMPION-NMOSD jest zasadne. Należy jednak wskazać na niespójność argumentacji wnioskodawcy, który w innym miejscu wskazał, że *rozbieżność w kryteriach kwalifikacji między oboma lekami dotyczy przede wszystkim dopuszczalnego zakresu niesprawności mierzonej w skali EDSS. (...) Tym samym populacja pacjentów kwalifikujących się wyłącznie do rawulizumabu obejmuje przede wszystkim chorych z wartością EDSS powyżej 6,5 i nieprzekraczającą 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.*
- 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. W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, „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.”
- Dla kategorii EDSS 1-4 w wariancie 1. i 2., a także dla kategorii EDSS >7 w wariancie 2. przyjęto zerowe efekty zdrowotne. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych, przedstawił uzasadnienie dla przyjęcia zerowych efektów zdrowotnych. Wskazał w nim, że zarówno w wariancie 1.

jak i wariancie 2. przyjęto początkowy uśredniony stan chorego na podstawie badań klinicznych właściwych dla poszczególnych wskazań (tj. EDSS równy 4,05 w wariantcie 1 na podstawie danych z badania Sato 2025 oraz EDSS równy 4,26 w wariantcie 2 na podstawie charakterystyki pacjentów z badania CHAMPION-NMOSD). Jednocześnie przyjęto, że u pacjenta EDSS może pozostać bez zmian lub wzrosnąć, w konsekwencji pacjenci nie mogą osiągnąć stanu sprawności poniżej 4,05 w wariantcie 1 oraz 4,26 w wariantcie 2.

- Model nie uwzględnia możliwości powrotu do zdrowia po rzucie choroby (który jest typowo związany z poprawą/spadkiem wyniku w skali EDSS). W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca został poproszony o uwzględnienie możliwości powrotu do zdrowia po rzucie choroby, jednak w swojej odpowiedzi nie odniósł się do ww. uwagi.
- 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. Mimo wezwania w piśmie do wymagań minimalnych o aktualizację analizy poprzez zastosowanie właściwego zakresu wartości początkowej EDSS w ramach analizy wrażliwości (tj. przyjęcie zakresu zgodnie z zapisami PL), wnioskodawca odstąpił od przyjmowania wartości skrajnych uznając je za najrzadziej występujące. Dodatkowo wskazał, że w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto wartości średnie dla wariantu minimalnego i maksymalnego mieszczącego się w zakresie EDSS określonym w zapisach proponowanego programu lekowego.
- Wnioskodawca, na etapie odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wskazał, że przeprowadził dodatkowy wariant oszacowań w analizie wrażliwości zakładający rozliczanie podania RAW w warunkach hospitalizacji. Jednakże w przekazanej dokumentacji wariant ten nie został przedstawiony.
- Wnioskodawca odstąpił od aktualizacji dokumentu analizy ekonomicznej uwzględniającego najnowsze źródła danych dla kategorii kosztowych oraz dane kosztowe wskazane przez analityków Agencji (w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych) do uwzględnienia w obliczeniach. Takie podejście uzasadnił w ramach odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych, wskazując na marginalną zmianę wyników analizy ekonomicznej (w wyniku aktualizacji wszystkich kategorii kosztowych w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka uzyskano zmianę wskaźnika ICUR w wariantcie 1 i 2 kolejno [redacted] względem złożonych analiz). W związku z powyższym, wyniki przedstawione w niniejszej AWA pochodzą ze zaktualizowanego arkusza kalkulacyjnego.

Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W związku z tym wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących stosowania RAW w rozważanym problemie zdrowotnym. W wyniku przeprowadzonego przeglądu oraz wyszukiwania uzupełniającego na stronach agencji HTA, wnioskodawca nie zidentyfikował innych analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 13.3 AE wnioskodawcy.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu ze względu na brak punktów końcowych, które mogłyby posłużyć do porównania długookresowych wyników modelu z dostępnymi informacjami z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Oszacowania ceny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Ultomiris, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. leczenia immunosupresyjnego obejmującego azatropinę, mykofenolan

mofetylu, prednizolon (wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji) wynosi **6 152,50 PLN** za opakowanie 1100 mg.

Koszty przyjęte do oszacowania ceny zbytu netto leku przez Agencję zostały oparte na niektórych danych kosztowych przedstawionych przez Wnioskodawcę. W obliczeniach uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki oraz monitorowania. Cena zbytu netto została oszacowana w trakcie trwania terapii RAW (uwzględniono dawki podtrzymujące; zgodnie z arkuszem kalkulacyjnym wnioskodawcy do podania dawki podtrzymującej stosowany jest lek Ultomiris 1100 mg), w oszacowaniach nie uwzględniono podania dawki nasycającej (zgodnie z arkuszem kalkulacyjnym wnioskodawcy do podania dawki nasycającej stosowany jest lek Ultomiris 300 mg).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Oceniana interwencja będzie stosowana w ramach programu lekowego, w związku z czym nie będzie wymagać współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. W związku z tym, że koszty świadczeniobiorców są znikome w stosunku do kosztów terapii biologicznych oraz są stosowane w każdej ze strategii opcjonalnych, prezentację wyników analizy ograniczono do perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie obliczeń i założeń analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dorośli pacjenci z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, w przypadku niepowodzenia terapii satralizumabem (SAT) lub braku możliwości jego zastosowania.

Udziały w rynku

W BIA wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania RAW ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W obliczeniach założono, że w 100% populacji pacjentów przyjmuje terapię immunosupresyjną (IST). W scenariuszu nowym założono, że RAW przejmie  udziałów od IST od pierwszego cyklu obliczeniowego.

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z zapisami programu lekowego RAW może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną. W badaniu CHAMPION-NMOSD, IST stosowano wyjściowo u 46,6% (27/58) pacjentów w ramieniu RAW. Pacjenci poddawani terapii określonymi lekami immunosupresyjnymi (tj. kortykosteroidami, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu lub takrolimusem) mogli kontynuować leczenie w kombinacji z rawulizumabem, pod warunkiem stosowania stabilnej dawki do tygodnia 106. w ramach badania. Ponadto dozwolone było doraźne leczenie w przypadku wystąpienia rzutu choroby w trakcie badania (w tym z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów, PE/PP i IVIg). W badaniu Sato 2025 wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie IST.

Uwzględnione koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów: leków (RAW oraz IST), administracyjnych leczenia RAW i IST, szczepień przeciw meningokokom, diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w ramach PL B.138.FM oraz otrzymujących IST, koszty związane z rzutem NMOSD według EDSS oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Komentarz analityków Agencji

W ramach uzupełnień wynikających z niespełnienia minimalnych wymagań, wnioskodawca przekazał zaktualizowany arkusz obliczeniowy BIA. Jednocześnie odstąpił od aktualizacji dokumentu analizy wpływu na budżet wskazując na marginalną zmianę wyników.

Wyniki analizy podstawowej (wraz z wariantami maksymalnym i minimalnym w ramach analizy wrażliwości) pochodzą wyłącznie z arkusza obliczeniowego BIA. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione na podstawie niezaktualizowanego dokumentu BIA. Należy podkreślić, że arkusz obliczeniowy nie umożliwia odtworzenia deterministycznej analizy wrażliwości, ponieważ próby powtórzenia przedstawionych wyników skutkują błędem uniemożliwiającym wykonanie wszystkich niezbędnych kalkulacji.

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		207*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	po niepowodzeniu terapii SAT		
	niekwalifikujący się do leczenia SAT		
	razem		

^ liczebność populacji oszacowana dla wariantów analizy wrażliwości, w których zmiana parametru daje wartości skrajne w zakresie liczebności populacji docelowej.

° wartości odpowiadające zaokrąglonym oszacowaniom w arkuszu kalkulacyjnym.

* dotyczy pacjentów objętych leczeniem z zastosowaniem rawulizumabu w I połowie 2025 r. w ramach programów lekowych B.95., B.96., B.157. (odpowiednio 115, 84, 8 pacjentów).

Źródło: BIA wnioskodawcy rodz. 4.2 – 4.4, 5.3; arkusz kalkulacyjny BIA wnioskodawcy.

Oszacowania wnioskodawcy w zakresie liczby pacjentów po niepowodzeniu terapii SAT [redacted] ekspertów klinicznych. Liczba pacjentów stosujących ocenianą technologię po niepowodzeniu leczenia SAT została oszacowana na 15–20 pacjentów według prof. Aliny Kułakowskiej, ok. 20–40 pacjentów według prof. Moniki Adamczyk-Sowy, 10–20 pacjentów według prof. Konrada Rejdaka. Z kolei dr hab. Milena Świtońska wskazała na ok. 10–25 pacjentów w pierwszym roku refundacji, a następnie 3–8 pacjentów rocznie.

Opinie prof. Aliny Kułakowskiej i prof. Konrada Rejdaka w zakresie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia SAT wskazują [redacted] pacjentów względem oszacowań wnioskodawcy, tj. 5-10 pacjentów. W opinii prof. Moniki Adamczyk-Sowy będzie to kilku pacjentów. Według oszacowań dr hab. Mileny Świtońskiej liczba pacjentów niekwalifikujących się do leczenia SAT [redacted], tzn. ok. 10–20 pacjentów w pierwszym roku refundacji, a następnie 2–5 pacjentów rocznie.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	25 473 438	42 861 716		

Źródło: arkusz kalkulacyjny BIA wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris w wariancie podstawowym będzie wiązało się z wydatków NFZ o ok. PLN w I roku i o ok. PLN w II roku refundacji w wariancie z RSS oraz wzrostem wydatków NFZ o ok. 25,5 mln PLN w I roku i o ok. 42,9 mln PLN w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wartości skrajne liczebności populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również deterministyczną analizę wrażliwości.

Wariant minimalny i maksymalny analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym z perspektywy NFZ [PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
z RSS		
minimalny		
maksymalny		
bez RSS		
minimalny		
maksymalny		

Źródło: arkusz kalkulacyjny BIA wnioskodawcy.

W przypadku przyjęcia minimalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej objęcie refundacją RAW będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wariancie z RSS o ok. PLN w I roku i PLN w II roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS ze wzrostem wydatków o ok. PLN w I roku i PLN w II roku analizy.

Natomiast w przypadku przyjęcia maksymalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej objęcie refundacją RAW będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wariancie z RSS o ok. PLN w I roku i PLN w II roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS ze wzrostem wydatków o ok. PLN w I roku i PLN w II roku analizy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki przedstawione poniżej pochodzą z niezaktualizowanego dokumentu BIA wnioskodawcy (patrz: Komentarz analityków Agencji – 6.2. AWA).

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych scenariuszach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.4 BIA wnioskodawcy. Każdy ze scenariuszy analizowano w dwóch wariantach – z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że, największe zmiany wyniku inkrementalnego (zarówno w wariancie z i bez RSS) otrzymano przy uwzględnieniu podania rytuksymabu w ramieniu komparatora. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości realizacja scenariusza nowego wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika, wynoszącym od PLN do PLN w wariancie bez RSS w pierwszych dwóch latach refundacji leku Ultomiris.

Wyniki scenariusza uwzględniającego odsetek 30% pacjentów otrzymujących leczenie RTX w ramieniu IST (AW: 13) na wydatki płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki scenariusza AW:13

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
z RSS		
podstawowy		
AW: 13		
zmiana względem analizy podstawowej		
bez RSS		
podstawowy		
AW: 13		
zmiana względem analizy podstawowej		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ i danych literaturowych. Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali [redacted] po niepowodzeniu terapii SAT oraz [redacted] niekwalifikujących się do leczenia SAT (szczegóły w rozdz. 6.2.1 AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W scenariuszu nowym wnioskodawca założył, że RAW będzie przejmował udziały w populacji docelowej od IST. Zgodnie z zapisami programu lekowego RAW może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną. Natomiast wnioskodawca założył, że RAW przejmie [redacted] udziałów IST (w scenariuszu nowym założono, że IST będzie stosowało [redacted] pacjentów z populacji docelowej). Jednocześnie analitycy Agencji wskazują RTX i immunoglobuliny jako komparatory dla ocenianej technologii, co sugeruje, że część pacjentów leczonych RTX i immunoglobulinami mogłaby przejść na leczenie RAW po jego objęciu refundacją. W analizie nie uwzględniono możliwości przejmowania udziałów rynkowych od RTX i immunoglobulin. Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali, że udziały mogą być przejmowane również od innych terapii (szczegóły w rozdz. 6.3.1 AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL interwencję stanowi RAW w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną. W badaniu CHAMPION-NMOSD, IST stosowano wyjściowo u 46,6% (27/58) pacjentów w ramieniu RAW, a zmiany w stosowanych równolegle IST były dozwolone dopiero po 106. tygodniu, chyba że u pacjenta wystąpił nawrót choroby lub zdarzenie niepożądane. W badaniu Sato 2025 wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie IST. W AE i BIA uwzględniono stosowanie RAW w monoterapii. W opinii analityków Agencji, obok IST, zasadnym jest uwzględnienie RTX i immunoglobulin jako komparatorów w przedmiotowym wniosku. Argumentacja wnioskodawcy w ww. zakresie została opisana w rozdz. 3.3. AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	Produkt leczniczy Ultomiris nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także deterministyczną analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów. Zaktualizowany arkusz obliczeniowy BIA nie daje możliwości weryfikacji wyników deterministycznej analizy wrażliwości.

Wykaz skrótów: AWA, Analiza Weryfikacyjna Agencji; IST, terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); nd, nie dotyczy; NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia; RAW, rawulizumab; RTX, rytuksymab.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA rozdz. 11)

- Liczba pacjentów niekwalifikujących się do leczenia SAT

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego, terapia rawulizumabem będzie stosowana u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem. Aktualnie satralizumab stanowi jedyne leczenie biologiczne NMOSD refundowane w ramach programu lekowego. Ze względu na brak danych umożliwiających określenie ilu pacjentów nie zostanie zakwalifikowanych do terapii SAT w analizie przyjęto założenia dotyczące liczebności pacjentów w oparciu o dane od Wnioskodawcy. Jako że przyjęte założenie jest wartością arbitralną obarczona jest pewną niepewnością estymacji. Jednocześnie należy zaznaczyć, że liczba nowych pacjentów była testowana w ramach obliczeń dla wariantów skrajnych.

Komentarz analityków Agencji:

Jeden z ekspertów wskazał na większą liczbę pacjentów niekwalifikujących się do leczenia SAT niż oszacował to wnioskodawca.

- Oszacowanie kosztów w analizie wpływu na budżet

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. Jednakże analiza ekonomiczna została przeprowadzona w sposób rzetelny, z uwzględnieniem najważniejszych kategorii kosztowych związanych z leczeniem syndromu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, dzięki czemu koszty obliczone w analizie wpływu na budżet zawierają koszty związane z leczeniem pacjentów z NMOSD w Polskim systemie zdrowia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Nie uwzględniono RTX i immunoglobulin jako komparatorów, których zastosowanie jest możliwe zgodnie odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (PTN 2025, SNS 2025, MENACTRIMS 2026, NEMOS 2024) i opiniami ekspertów. Zgodnie z opinią prof. Kułakowskiej, aktualnie w ocenianym wskazaniu, 60% pacjentów stosuje RTX, natomiast w przypadku objęcia refundacją RAW, odsetek ten zmniejszy się do 10%. W opinii dr. hab. Świłońskiej, w analogicznej sytuacji, odsetki te będą kształtować się na poziomie ok.10-20% i ok. 5-15%. W przypadku terapii immunoglobulinami, jak wskazuje prof. Rejdak, aktualnie stosuje ją 5% pacjentów (głównie do leczenia zaostrzeń choroby), zaś po refundacji RAW będzie to 1%. Przyjęta przez wnioskodawcę struktura rynku nie odzwierciedla zatem pełnego zbioru technologii opcjonalnych ani wszystkich możliwych przepływów pacjentów, co zwiększa niepewność oszacowanego wpływu refundacji RAW na budżet płatnika publicznego.
- Wnioskodawca nie uwzględnił możliwości stosowania RAW w leczeniu skojarzonym z IST (zapisy programu lekowego wskazują na możliwość stosowania RAW w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z IST) oraz założył, że RAW przejmie [] rynku od pierwszego cyklu. Pomimo wezwania, w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, o przeprowadzenie wyliczeń uwzględniających

stopniowe przejmowanie rynku przez ocenianą technologię, wnioskodawca nie przeprowadził takich wyliczeń i podtrzymał założenie. W swojej argumentacji wskazał, że „

Opinie ekspertów wskazują, że po objęciu refundacją RAW, leczenie immunosupresyjne nadal będzie stanowiło stosowaną technologię medyczną. Ankietowani eksperci wskazali, że obecnie ok. 10-20% (dr hab. Świtońska) do 30% (prof. Kułakowska) pacjentów stosuje azatioprynę, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy, a w przypadku refundacji RAW odsetek ten zmniejszy się odpowiednio do ok. 5-10% (dr hab. Świtońska) i 10% (prof. Kułakowska). Natomiast prof. Adamczyk-Sowa nie podała wartości procentowej przejęcia rynku IST na rzecz RAW, ale uznała, że azatiopryna i mykofenolan mofetylu mogą być częściowo zastąpione przez RAW oraz nastąpi zmniejszenie stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Dodatkowo prof. Kułakowska zaznaczyła, że z obecnych 10% pacjentów nieleczonych żadnym lekiem modyfikującym przebieg choroby, w przypadku możliwości przejścia na terapię RAW, odsetek ten zmniejszy się do 5%.

- Wnioskodawca odstąpił od aktualizacji dokumentu analizy wpływu na budżet uwzględniającego najnowsze źródła danych dla kategorii kosztowych oraz dane kosztowe wskazane przez analityków Agencji (w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych) do uwzględnienia w obliczeniach. Takie podejście uzasadnił w ramach odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych, wskazując na marginalną zmianę wyników analizy ekonomicznej oraz na fakt, że koszty ponoszone w analizie wpływu na budżet są bezpośrednio zależne od wyników analizy ekonomicznej. W związku z powyższym, wyniki przedstawione w niniejszej AWA pochodzą ze zaktualizowanego arkusza kalkulacyjnego wnioskodawcy z wyjątkiem wyników deterministycznej analizy wrażliwości. Należy wskazać, że arkusz obliczeniowy BIA nie pozwala na odtworzenie deterministycznej analizy wrażliwości, gdyż próby powtórzenia kalkulacji kończą się błędem, który uniemożliwia weryfikację przedstawionych wyników.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak i prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Dr hab. n. med. Mileny Światońska zaproponowała doprecyzowanie metody oznaczania AQP4-IgG (wiarygodna, zwalidowana metoda, preferencyjnie CBA), umożliwienia indywidualnej kwalifikacji pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, wprowadzenia ponownej oceny rozpoznania i zasadności leczenia po rzucie, rozszerzenia zakresu badań kwalifikacyjnych (m.in. eGFR, bilirubina) i monitorowania leczenia (m.in. badania parametrów zapalnych, ocena ostrości wzroku, monitorowanie zakażeń, kontrola aktualności szczepień, ocena działań niepożądanych i jakości życia).

Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska wskazała, że ocenę skuteczności leczenia powinien przeprowadzić lekarz prowadzący, a nie zespół koordynacyjny. Według eksperta zespół może decydować o przedłużeniu leczenia, ale tylko na uzasadniony wniosek lekarza prowadzącego. Podobne stanowisko wyraziła prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa jako uwagę do organizacji programu. Wskazała w niej na brak konieczności prowadzenia corocznej oceny skuteczności leczenia i kwalifikacji pacjentów przez Zespół Koordynacyjny. W jej opinii „*decyzje dotyczące kwalifikacji i kontynuacji leczenia mogą być podejmowane przez lekarzy prowadzących (...) Takie rozwiązanie uprości organizację programu, ograniczy obciążenie administracyjne oraz przyspieszy podejmowanie decyzji terapeutycznych, nie wpływając negatywnie na bezpieczeństwo ani jakość prowadzonego leczenia. Zespół Koordynacyjny mógłby pełnić rolę konsultacyjną wyłącznie w przypadkach nietypowych lub budzących wątpliwości kliniczne.*”

Zgłoszone uwagi zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 22. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Uwagi		
Część programu lekowego	dr hab. n. med. Milena Światońska	prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	• pozostawić wymóg potwierdzenia AQP4-IgG wiarygodną, zwalidowaną metodą, preferencyjnie CBA; • umożliwić kwalifikację po niepowodzeniu, nietolerancji lub przeciwwskazaniach do satralizumabu; • precyzyjnie zdefiniować niepowodzenie leczenia, najlepiej jako wystąpienie potwierdzonego rzutu pomimo prawidłowo prowadzonej terapii; • nie uzależniać kwalifikacji wyłącznie od wartości EDSS; • dopuścić pacjentów z EDSS do 7,0; • umożliwić indywidualną kwalifikację chorego z ciężkim przebiegiem przez Zespół Koordynacyjny	–
Czas leczenia w programie	Leczenie powinno być prowadzone długoterminowo, bez arbitralnego ograniczenia czasowego, do czasu utrzymywania się skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa albo wystąpienia kryteriów wyłączenia.	Ocenę skuteczności leczenia powinien przeprowadzić lekarz leczący, a nie zespół koordynacyjny (członkowie zespołu nie widzą chorego), zespół może decydować o przedłużeniu leczenia, ale tylko na uzasadniony wniosek lekarza leczącego.
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	• potwierdzony rzut pomimo prawidłowego dawkowania powinien prowadzić do ponownej oceny rozpoznania i zasadności dalszej terapii, niekoniecznie do automatycznego natychmiastowego wyłączenia; • ciężkie lub nawracające zakażenia; • aktywne zakażenie meningokokowe; • brak możliwości zapewnienia odpowiedniej profilaktyki; • nadwrażliwość na lek; • trwała odmowa współpracy lub nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa.	–
Dawkowanie	Zgodnie z aktualną ChPL, zależnie od masy ciała: dawka nasycająca, następnie pierwsza dawka podtrzymująca po 2 tygodniach i kolejne dawki co 8 tygodni.	–

Uwagi		
Część programu lekowego	dr hab. n. med. Milena Światońska	prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	• potwierdzenie AQP4-IgG; • morfologia krwi; • ALT, AST, bilirubina; • kreatynina i eGFR; • CRP; • badanie ogólne moczu; • test ciążowy, jeżeli dotyczy; • ocena statusu szczepień przeciw meningokokom; • wykluczenie aktywnego zakażenia; • badania w kierunku HBV, HCV, HIV i gruźlicy zgodnie z praktyką ośrodka i indywidualnym ryzykiem; • EDSS, ocena ostrości wzroku oraz udokumentowanie wcześniejszych rzutów i terapii.	–
Monitorowanie leczenia	• ocena neurologiczna i EDSS; • ocena ostrości wzroku; • rejestracja rzutów, hospitalizacji i leczenia ratunkowego; • morfologia oraz parametry wątrobowe, nerkowe i zapalne; • monitorowanie zakażeń; • edukacja dotycząca objawów zakażenia meningokokowego; • kontrola aktualności szczepień; • ocena działań niepożądanych i jakości życia.	–
Monitorowanie programu	Wskazane jest prowadzenie centralnego rejestru obejmującego liczbę leczonych pacjentów, charakterystykę choroby, wcześniejsze leczenie, rzuty, EDSS, ostrość wzroku, hospitalizacje, bezpieczeństwo oraz przyczyny zakończenia terapii.	–

Wykaz skrótów: ALT, aminotransferaza alaninowa; AST, aminotransferaza asparaginianowa; AQP4, akwaporyna-4 (ang. *aquaporin-4*); AQP4-IgG, przeciwciała skierowane przeciwko akwaporynie-4 (ang. *aquaporin-4 immunoglobulin G*); CBA, test komórkowy (ang. *Cell-Based Assay*); ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego; CRP, białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); EDSS, Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); EQ-5D, *EuroQol 5-Dimensions*; HBV, wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV, wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV, ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); NMOSD, choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*).

Mając na uwadze, że zlecenie MZ obejmowało również prośbę o ocenę zasadności utrzymania różnych maksymalnych wartości EDSS umożliwiających kwalifikację do leczenia rawulizumabem i satralizumabem, tj. odpowiednio EDSS do 7,0 i do 6,5, a także o ocenę wpływu na liczebność populacji kwalifikującej się do programu B.138.FM usunięcia podrozdziału „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu” i przeniesienia zawartych w nim wymagań do kryteriów kwalifikacji, ekspertom zadano dwa dodatkowe pytania w tym zakresie.

W odpowiedzi na pierwsze z tych pytań wszyscy eksperci odpowiedzieli się za utrzymaniem możliwości kwalifikacji do leczenia rawulizumabem pacjentów z wynikiem EDSS do 7,0 włącznie. Wskazali, że pacjenci z EDSS równym 7,0 mogą nadal zachowywać określone funkcje i odnosić korzyści z leczenia zapobiegającego kolejnym rzutom choroby.

W odpowiedzi na drugie pytanie wszyscy eksperci poparli usunięcie podrozdziału „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu” i przeniesienie zawartych w nim wymagań do kryteriów kwalifikacji. Zdaniem prof. Aliny Kułakowskiej, prof. Moniki Adamczyk-Sowy i prof. Konrada Rejdaka zmiana ta nie powinna istotnie wpłynąć na liczebność populacji kwalifikującej się do programu B.138.FM. Dr hab. n. med. Milena Światońska wskazała natomiast na możliwość nieznacznego zwiększenia liczby pacjentów kwalifikujących się do programu. Jednocześnie podkreśliła, że obowiązek oceny przeciwwskazań, wydolności narządowej, wyników badań laboratoryjnych oraz chorób współistniejących powinien ograniczyć ryzyko nieuzasadnionego rozszerzenia populacji. W jej opinii należy zachować jednoznaczny zapis, że kwalifikacja do leczenia odbywa się zgodnie z aktualną ChPL i po indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Uwagi analityków Agencji

W aktualnie obowiązującym programie lekowym B. 138.FM obecny jest podrozdział „2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 1) nadwrażliwość na satralizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) trwające aktualnie czynne zakażenie do momentu ustąpienia;
- 3) aktywny nowotwór złośliwy;
- 4) wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;
- 5) wcześniejsze leczenie anti-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do programu;
- 6) inne stany kliniczne, które w opinii lekarza, mogą stanowić przeciwwskazania do terapii;
- 7) inne przeciwwskazania wymienione w aktualnej ChPL.”

Ministerstwo Zdrowia wskazało, iż w toku prowadzonych konsultacji zaproponowano zmianę ogólną programu lekowego B.138.FM polegającą na usunięciu podrozdziału „kryteria uniemożliwiające włączenie do programu”, zastępując go odpowiednimi zapisami w kryteriach kwalifikacji, takimi jak: *brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL*. Załączony do zlecenia MZ program lekowy uwzględni ww. zmianę ogólną programu lekowego.

Należy mieć na uwadze, że treść ww. punktów 2.4 i 2.5 uniemożliwiających włączenie do programu wynika z kryteriów wykluczenia ujętych w badaniach klinicznych dla satralizumabu, tj. SAKuraSky i SAKuraStar, a nie z aktualnej ChPL. Proponowane usunięcie tych punktów z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu spowoduje rozszerzenie populacji o chorych, u których można spodziewać się mniejszej skuteczności, ale także u których występuje większa niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Niepewność jednak jest bardzo duża i wiąże się z większym ryzykiem gorszej efektywności klinicznej. Nie identyfikowano badań dotyczących wymienionej populacji, więc nie będzie to decyzja oparta o EBM (ang. *evidence-based medicine*) [AWA WS.423.1.2024]. Kryteria wyłączenia badania CHAMPION-NMOSD nie obejmowały warunków wskazanych w ww. punktach 2.4 i 2.5.

Przeciwwskazania do stosowania SAT i RAW nie są tożsame. W aktualnej ChPL produktu Enspryng przeciwwskazaniem do stosowania satralizumabu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Dodatkowo w ChPL znajduje się informacja o konieczności opóźnienia podania SAT u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu opanowania zakażenia. W przypadku produktu Ultomiris przeciwwskazaniami wskazanymi w ChPL 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. ChPL produktów Enspryng i Ultomiris nie odnosi się do pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym.

Biorąc powyższe pod uwagę, zaproponowana zmiana ogólna rozszerza populację pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego B.138.FM. Jednak biorąc pod uwagę wszystkie kryteria kwalifikacji i wyłączenia brak jest danych pozwalających określić rzeczywisty wpływ na wielkość populacji kwalifikującej się do programu B.138.FM.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ultomiris (rawulizumab) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/> oraz <https://www.pbs.gov.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ultomiris, rawulizumab. Odnaleziono 11 dokumentów dotyczących ocen i/lub rekomendacji refundacyjnych rawulizumabu w leczeniu NMOSD:

- trzy rekomendacje pozytywne (ZIN 2025, PBAC 2024, HAS 2023b);
- jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2024);
- trzy rekomendacje negatywne (Medicinrådets 2026, G-BA 2023, HAS 2023a);
- jedną rekomendację mówiącą o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2025);
- trzy informacje o braku możliwości dokonania oceny (SMC 2024, AWTTC 2023, NICE 2023).

Odnalezione organizacje oceniały produkt leczniczy Ultomiris głównie we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów dorosłych z NMOSD i obecnością przeciwciał przeciwko AQP4 (ZIN 2025, NCPE 2025, CDA-AMC 2024, SMC 2024, G-BA 2023, HAS 2023a, AWTTC 2023, NICE 2023). Część organizacji analizowała bardziej zawężone wskazanie, tj.: pacjenci po niepowodzeniu immunosupresyjnych terapii modyfikujących przebieg choroby (m.in. po rytuksymabie) (HAS 2023b) lub pacjenci z nawrotem choroby, pomimo wcześniejszego leczenia rytuksymabem lub którzy nie tolerują rytuksymabu (PBAC 2024) lub pacjenci z wynikiem w skali EDSS ≤ 7 , u których wystąpił atak w ciągu ostatnich 12 miesięcy, i u których rytuksymab nie przyniósł wystarczającej poprawy (Medicinrådets 2026). Żadna z organizacji nie analizowała populacji po niepowodzeniu leczenia satralizumabem lub braku możliwości jego zastosowania, wskazywano go wyłącznie w równoległej linii leczenia do rawulizumabu (ZIN 2025, G-BA 2023, HAS 2023a, HAS 2023b).

W Królestwie Niderlandów, Francji, Australii oraz Kanadzie (warunkowo) pozytywnie zarekomendowano objęcie refundacją Ultomiris zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (ZIN 2025, CDA-AMC 2024) oraz w zawężonym wskazaniu, tj. po niepowodzeniu immunosupresyjnych terapii modyfikujących przebieg choroby (HAS 2023b) lub u pacjentów, u których wystąpił niedawny nawrót choroby, pomimo wcześniejszego leczenia rytuksymabem lub którzy nie tolerują rytuksymabu (PBAC 2024). W jednej z rekomendacji wskazano, na warunek braku ponoszenia dodatkowych kosztów związanych z włączeniem leku Ultomiris do systemu ubezpieczenia zdrowotnego (ZIN 2025) oraz konieczność obniżenia ceny leku (CDA-AMC 2024).

W pozytywnych rekomendacjach zwracano głównie uwagę na porównywalną skuteczność rawulizumabu do ekulizumabu, satralizumabu czy inebilizumabu (ZIN 2025, HAS 2023b), niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (CDA-AMC 2024, HAS 2023b, PBAC 2024) oraz skuteczność RAW w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby (CDA-AMC 2024).

W Niemczech, Francji (wczesny dostęp) oraz Danii wydano negatywną rekomendację refundacyjną. Głównymi argumentami było niewykazanie dodatkowej korzyści ze stosowania RAW względem odpowiednich terapii porównawczych, tj. leczenia immunosupresyjnego (Medicinrådets 2026), ekulizumabu (HAS 2023a, G-BA 2023) i satralizumabu (G-BA 2023), brak badań bezpośrednio je porównujących z komparatorami, tj. ekulizumabem

i satralizumabem (G-BA 2023), brak zaspokojenia potrzeby zdrowotnej (HAS 2023a) oraz wysoka cena leku (Medicinrådet 2026).

Szczegóły w zakresie wydanych rekomendacji refundacyjnych i uzasadnień przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla Ultomiris (rawulizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
Medicinrådet 2026 Dania	RAW w leczeniu dorosłych pacjentów z NMOSD, z przeciwciałami przeciwko AQP4 i wynikiem w skali EDSS ≤ 7 , u których wystąpił rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy, i u których RTX nie przyniósł wystarczającej poprawy (z powodu braku efektu, przeciwwskazań lub działań niepożądanych).	Rekomendacja negatywna Medicinrådet nie rekomenduje stosowania rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych pacjentów z NMOSD, z przeciwciałami przeciwko AQP4 i wynikiem w skali EDSS ≤ 7 , u których wystąpił rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy, i u których RTX nie przyniósł wystarczającej poprawy (z powodu braku efektu, przeciwwskazań lub działań niepożądanych). Uzasadnienie: Wskazano, że RAW zmniejsza ryzyko rzutów choroby, a tym samym opóźnia jej pogorszenie w porównaniu z obecnym standardowym leczeniem. Oczekuje się, że doprowadzi to do poprawy jakości życia pacjentów i wydłużenia przeżycia, ale stopień tego efektu jest niepewny. Dodatkowo leczenie zwiększa ryzyko zakażeń meningokokowych. W opinii Rady cena leku jest nie do zaakceptowania.
NCPE 2025 (National Centre for Pharmacoeconomics) Irlandia	RAW w leczeniu dorosłych pacjentów z NMOSD, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AQP4.	Brak oceny Wskazano na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA.
ZIN 2025 (Zorginstituut Nederland) Królestwo Niderlandów	RAW w leczeniu rzadkiej choroby neurologicznej NMOSD u pacjentów z przeciwciałami przeciwko AQP4.	Rekomendacja pozytywna ZIN zaleca włączenie rawulizumabu do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego w leczeniu dorosłych pacjentów z NMOSD, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4) <u>pod warunkiem, że włączenie do pakietu nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.</u> Uzasadnienie: Rawulizumab jest skuteczną i uzasadnioną naukowo metodą leczenia dorosłych pacjentów z NMOSD z przeciwciałami przeciwko AQP4. Jego skuteczność, bezpieczeństwo i ogólna wartość terapeutyczna są porównywalne z lekami: ecilizumab, satralizumab oraz inebilizumab. W przypadku rzadkiej choroby NMOSD, wspólni ubezpieczyciele zdrowotni ustanowili w 2020 roku program leków sierocych dla ekulizumabu, satralizumabu, toclizumabu i inebilizumabu. ZIN uważa za istotne dodanie do niego rawulizumabu.
CDA-AMC 2024 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Leczenie dorosłych pacjentów z NMOSD, z obecnością przeciwciał przeciwko AQP4.	Rekomendacja pozytywna warunkowo CADTH zaleca, aby Ultomiris był refundowany przez publiczne plany leków w leczeniu schorzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego (NMOSD), wyłącznie w przypadku spełnienia określonych warunków. Uzasadnienie: - Dowody z badania klinicznego wykazały, że Ultomiris zmniejszał prawdopodobieństwo nawrotu NMOSD w porównaniu z placebo, co skutkowało znaczącą poprawą stanu pacjentów. Ultomiris zmniejszał również prawdopodobieństwo utraty funkcji w porównaniu z placebo; - Ultomiris zaspokaja niezaspokojone potrzeby pacjentów, zmniejszając ryzyko przyszłych nawrotów, utrzymując obecny poziom sprawności fizycznej i spowalniając postęp choroby; Na podstawie oceny danych ekonomicznych dotyczących zdrowia przeprowadzonej przez CADTH, Ultomiris nie przedstawia korzystnej wartości dla systemu opieki zdrowotnej w publicznej cenie katalogowej. W związku z tym konieczna jest obniżka ceny; Warunki objęcia refundacją: - U pacjenta musiał wystąpić co najmniej 1 „atak” lub nawrót NMOSD w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - Pacjenci muszą mieć wynik EDSS ≤ 7 punktów; - Maksymalny czas trwania początkowego leczenia wynosi 12 miesięcy; - Lekarz powinien mierzyć i dostarczać wyniki EDSS co 12 miesięcy po początkowym zatwierdzeniu, aby ustalić, czy należy kontynuować refundację rawulizumabu; - Należy przerwać refundację leczenia rawulizumabu, jeśli wynik pacjenta w skali EDSS jest większy niż 8 punktów;

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- Przepisywanie rawulizumabu w leczeniu NMOSD powinno być ograniczone do neurologów posiadających doświadczenie w leczeniu NMOSD; - Nie należy rozpoczynać leczenia rawulizumabem w trakcie nawrotu NMOSD; - Rawulizumabu nie należy refundować w przypadku stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem, satralizumabem, ekulizumabem lub inebilizumabem; - Obniżka ceny leku
SMC 2024 (Scottish Medicines Consortium) Szkocja	Leczenie dorosłych pacjentów z NMOSD, u których występują przeciwciała przeciwko AQP4.	Brak oceny Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W związku z tym nie SMC nie można zalecić jego stosowania w NHS Scotland.
PBAC 2024 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia	RAW w leczeniu dorosłych pacjentów z NMOSD, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko AQP4, i u których wystąpił niedawny nawrót choroby, pomimo wcześniejszego leczenia RTX lub którzy nie tolerują RTX.	Rekomendacja pozytywna PBAC rekomenduje stosowanie rawulizumabu w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego (NMOSD) u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby podczas leczenia rytuksymabem lub u których rytuksymab jest przeciwwskazany lub występuje nietolerancja, pod warunkiem, że będzie on dostępny wyłącznie w ramach specjalnych ustaleń zgodnie z Sekcją 100. Uzasadnienie m.in.: - PBAC uznał, że istnieje bardzo duże, niezaspokojone zapotrzebowanie na skuteczne terapie NMOSD u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby podczas leczenia rytuksymabem lub u których rytuksymab jest przeciwwskazany lub występuje nietolerancja; - Wskazano, że rawulizumab zapewnia u niektórych pacjentów znaczną poprawę skuteczności w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą; - Uznano, że model ekonomiczny przedstawiony we wniosku nie był wystarczająco wiarygodny do podejmowania decyzji, częściowo ze względu na ograniczone dostępne dane długoterminowe oraz złożoną i nieprzewidywalną naturę choroby. Uznano, że w kontekście tej rzadkiej i ciężkiej choroby rawulizumab można uznać za akceptowalnie opłacalny, z redukcją kosztów leczenia, która pozwoliłaby uniknąć akceptowalnego kosztu nawrotu; - PBAC wskazał, że pozostałe niepewności powinny zostać rozwiązane poprzez zastosowanie mechanizmu podziału ryzyka
AWTTC 2023 (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre) Walia	RAW w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego z obecnością przeciwciał przeciwko AQP4.	Odstąpiono od oceny Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE (TA941).
NICE 2023 (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania	RAW w leczeniu choroby ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego z obecnością przeciwciał przeciwko AQP4.	Brak oceny NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania rawulizumabu w leczeniu schorzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4). Powodem jest wycofanie przez firmę Alexion Pharma UK przedłożonej dokumentacji i dowodów naukowych. Decyzja ta zostanie ponownie rozpatrzona, jeśli firma zdecyduje się złożyć nowy wniosek wraz z wymaganymi danymi.
G-BA 2023 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	RAW (nowe wskazanie terapeutyczne: NMOSD, u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko AQP4).	Rekomendacja negatywna Nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania leku w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (tj. z ekulizumabem (od drugiego nawrotu) i satralizumabem. Uzasadnienie: - W przypadku dorosłych z NMOSD, u których stwierdza się seropozytywność przeciwciał przeciwko AQP4, nie ma bezpośrednich badań porównawczych rawulizumabu z odpowiednią terapią porównawczą; - Z powodu braku bezpośrednich badań porównawczych z substancją czynną odpowiedniej terapii porównawczej, firma farmaceutyczna przedstawia dwa pośrednie porównania w celu oceny korzyści: porównanie poszczególnych ramion z różnych badań rawulizumabu i ekulizumabu z wykorzystaniem analizy punktowej (<i>propensity score</i>) oraz porównanie rawulizumabu z ekulizumabem i satralizumabem za pomocą metaanalizy sieciowej.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		W przypadku porównania punktowego (<i>propensity score</i>) metodologia i procedura firmy farmaceutycznej są niewystarczające. Przedstawione dane nie nadają się zatem do interpretacji. Przedstawione oceny metaanalizy sieciowej również nie nadają się do oceny dodatkowych korzyści. Ogólnie rzecz biorąc, brak jest odpowiednich danych dotyczących porównania rawulizumabu z odpowiednią terapią porównawczą. W związku z tym nie wykazano żadnych dodatkowych korzyści. Ocenę wydano w oparciu o raport IQWiG 2023, w którym stwierdzono, że brak jest odpowiednich danych pozwalających na ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania rawulizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą u dorosłych pacjentów z NMOSD, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AQP4. Nie ma dowodów na dodatkowe korzyści ze stosowania rawulizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą; dlatego też nie udowodniono dodatkowych korzyści w tym zakresie.
HAS 2023a (Haute Autorité de Santé) Francja	RAW w leczeniu NMOSD u dorosłych pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko AQP4.	Rekomendacja negatywna (wczesny dostęp) HAS wydał negatywną decyzję opartą na negatywnej opinii Komisji ds. Przejrzystości, dotyczącą autoryzacji wczesnego dostępu do leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu choroby ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego u dorosłych pacjentów z przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4 (AQP4). Wnioski: - MG to poważna, rzadka i powodująca niepełnosprawność choroba; - Istnieją już odpowiednie metody leczenia dla danego wskazania (w I linii inebilizumab, natomiast w II linii ekulizumab i satralizumab); - Rozpoczęcie leczenia rawulizumabem może zostać odroczone, ponieważ dostępne są inne skuteczne terapie; - Lek ten nie będzie prawdopodobnie innowacyjny w rozważanym wskazaniu; - Lek nie posiada odpowiedniego planu rozwoju i nie przedstawia wyników klinicznych potwierdzających domniemanie dodatkowej korzyści dla pacjenta w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej w porównaniu z dostępnymi alternatywami; - Nie zaspokaja on niezaspokojonej potrzeby medycznej, częściowo już zaspokojonej przez dostępne alternatywy
HAS 2023b (Haute Autorité de Santé) Francja	RAW w leczeniu NMOSD u dorosłych pacjentów z przeciwciałami przeciwko AQP4 i niepowodzeniem immunosupresyjnych terapii modyfikujących przebieg choroby (rytuksymab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu)	Rekomendacja pozytywna Komisja ds. Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla rawulizumabu w leczeniu choroby ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego u dorosłych pacjentów z przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4 (AQP4) i po niepowodzeniu immunosupresyjnych terapii modyfikujących przebieg choroby (rytuksymab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) (leczenie II linii)'' Wnioski: - Wskazano, że rawulizumab jest dodatkową opcją terapeutyczną obok ekulizumabu i satralizumabu (wybór pomiędzy tymi metodami leczenia powinien być oparty na sytuacji klinicznej, profilu tolerancji leków, drogach podania oraz preferencjach pacjenta); - Zaspokojona potrzeba zdrowotna (wyłącznie w określonym wskazaniu; nie wydano zgody na stosowanie rawulizumabu w innych wskazaniach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu); - Rawulizumab prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne;

Wykaz skrótów: AQP4, akwaporyna-4 (ang. *aquaporin-4*); AWMMSG, *All Wales Medicines Strategy Group*; EDSS, Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NMOSD, choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*); RAW, rawulizumab.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 24. Warunki finansowania wnioskowanego leku Ultomiris (w dawce 1 100 mg i 300 mg) we wskazaniu NMOSD ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Belgia	Tak	Tak	NMOSD: Po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem		
Bułgaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Tak	NMOSD: Po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej (może obejmować rytuksymab)		
Cypr	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	NMOSD: Zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy		
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Estonia	Tak	Tak	NMOSD: Zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy		
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	NMOSD: Po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej (może obejmować rytuksymab)		
Grecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Holandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie	Nie dotyczy		
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Tak	NMOSD: Zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy		
Luksemburg	Tak	Tak	NMOSD: Zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy		
Łotwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy	Tak	Tak	NMOSD: Zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Słowacja	Tak	Tak	NMOSD: Zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy		
Słowenia	Tak	Tak	NMOSD: Zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy		
Szwajcaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Węgry	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	NMOSD: Po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem		

Wykaz skrótów: NMOSD, choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ultomiris w dawce 1 100 mg i 300 mg (stan na 07.08.2026 r.) jest finansowany w jedenastu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Belgii, Chorwacji, Czechach, Estonii, Francji, Litwie, Luksemburgu, Niemczech, Słowacji, Słowenii i Włoszech.

Lek Ultomiris jest refundowany we wskazaniu leczenia NMOSD, przy czym zakres refundacji różni się pomiędzy krajami i obejmuje następujące wskazania:

- po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem (Belgia, Włochy);
- po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej (może obejmować rytuksymab) (Chorwacja, Francja);
- zgodnie z informacją o wskazaniach w dokumentacji rejestracyjnej leku: po pierwszym rzucie choroby/po postawieniu diagnozy (Czechy, Estonia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Słowacja, Słowenia).

W żadnym z analizowanych państw Ultomiris nie jest refundowany we wskazaniu obejmującym pacjentów z NMOSD po niepowodzeniu terapii satralizumabem lub braku możliwości jej zastosowania.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna (AE)	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, Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja 05.02.2026 r., Kraków 2026.
Analiza kliniczna (AKL)	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, Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja 05.02.2026 r., Kraków 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	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, Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja 05.02.2026 r., Kraków 2026.
Analiza wpływu na budżet płatnika (BIA)	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, Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja 09.02.2026 r., Kraków 2026.
Odpowiedź na wymagania minimalne	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, Aestimo s.c.

Badania pierwotne i wtórne

Amano 2025	Amano R. Ravulizumab is Effective and Safe for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients in Various Clinical Settings: A Single-Center Case Series with Concomitant Use of Rituximab. <i>Cureus</i> 2025; 17(5):e84703. DOI:10.7759/cureus.84703
Bennet 2026	Bennett JL, et al., Safety and efficacy of ravulizumab in patients with NMOSD previously treated with rituximab: A post hoc analysis of the CHAMPION-NMOSD trial. <i>Mult Scler</i> 2026; 32(4):396-408. DOI:10.1177/13524585261425076
Berthele 2024	Berthele A, et al., Ravulizumab Treatment in Adults with Anti-Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Hospitalization Outcomes from the Phase 3 CHAMPION-NMOSD Trial. <i>Mult Scler J</i> 2024; 30:53. DOI:10.1177/13524585241248739
Clardy 2024	Clardy SL, et al., Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Neurol Ther</i> 2024; 13(3):535-549. DOI:10.1007/s40120-024-00597-7
Jacob 2025	Jacob A, et al., Post marketing real-world experience of ravulizumab in NMOSD. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2025; 104:106747. DOI:10.1016/j.msard.2025.106747
John 2025	John N, et al., Immunotherapies in neuromyelitis optica: Bayesian network meta-analysis. <i>J Neurol</i> 2025; 272(9):563. DOI:10.1007/s00415-025-13279-7
Makkawi 2024	Makkawi S, et al., Role of C5 inhibitors in neuromyelitis optica spectrum disorders with seropositive anti-aquaporin-4 antibody: A systematic review and meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2024; 85:105524. DOI:10.1016/j.msard.2024.105524
Pittock 2022	Pittock SJ, et al., Efficacy subgroup analyses from the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Mult Scler J</i> 2022; 28(3):136-137. DOI:10.1177/13524585221123687
Pittock 2023	Pittock SJ, et al., Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Ann Neurol</i> 2023; 93(6):1053-1068. DOI:10.1002/ana.26626
Pittock 2024	Pittock S, et al., Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With AntiAquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (AQP4+ NMOSD): Interim Analysis From the Ongoing Phase 3 CHAMPION-NMOSD Trial. <i>Neurology</i> 2024; 102(17). DOI:10.1212/WNL.0000000000204564
Pittock 2025	Pittock S, et al., Long-term efficacy and safety of ravulizumab in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: final analysis of the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial. <i>Mult Scler J</i> . 2025;31(3_suppl). doi: 10.1177/13524585251358339.
Pittock 2026	Pittock SJ, et al., Long-Term Ravulizumab Efficacy and Safety in AQP4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Final CHAMPION-NMOSD Results. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2026 Sep;13(5):e200609. doi: 10.1212/NXI.0000000000200609. Epub 2026 Jul 13. PMID: 42441931; PMCID: PMC13372128.
Sato 2025	Sato W, et al., A real-world study of the effectiveness and safety of ravulizumab in AQP4+ NMOSD patients with suboptimal response to satralizumab in Japan - interim analysis. Abstract nr 519/Poster: P867. ECTRIMS 2025, <i>Mult Scler J</i> 2025; 31:3_suppl
Takahashi 2025	Takahashi S, et al., Decrease in Urinary Tract Infections Following Switch From Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody to Ravulizumab in a Patient With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): A Case Report. <i>Cureus</i> 2025; 17(9):e92891. DOI:10.7759/cureus.92891
Yamamura 2019	Yamamura T, et al., Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med</i> 2019; 381(22):2114-2124. DOI:10.1056/NEJMoa1901747

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWTTC 2023	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris4/ [data dostępu: 17.08.2026 r.].
CDA-AMC 2024	CADTH Reimbursement Recommendation Ravulizumab (Ultomiris) Indication: For the treatment of adult patients with anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0785%20Ultomiris%20NMOSD%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Rec.pdf [data dostępu: 17.08.2026 r.].
G-BA 2023	Gemeinsame Bundesausschuss, Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Neuromyelitisoptica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgGseropositiv), https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6327/2023-12-07_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-952_BAnz.pdf [data dostępu: 17.08.2026 r.].
HAS 2023a	Haute Autorité de Santé, Ravulizumab ULTOMIRIS 100mg/ml Solution pour perfusion Accès précoce post-AMM, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-08/ultomiris_-decision_et_avisct_ap236.pdf [data dostępu: 17.08.2026 r.].
HAS 2023b	Haute Autorité de Santé, Ravulizumab ULTOMIRIS 100 mg/ml solution pour perfusion Extension d'indication https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20332_ULTOMIRIS_PIC_EI_AvisDef_CT20332_EPI789.pdf [data dostępu: 17.08.2026 r.].
IQWiG 2023	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen), https://www.iqwig.de/download/a23-50_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 17.08.2026 r.].
Medicinerådet s 2026	Medicinerådet, Ravulizumab (Ultomiris), https://medicineradet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/r/ravulizumab-ultomiris-neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd [data dostępu: 17.08.2026 r.].
MENACTRIMS 2026	Yamout B. et al., 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. Epub 2026 Jan 27. PMID: 41591715.
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics, https://www.ncpe.ie/ravulizumab-ultomiris-hta-id-25013/ [data dostępu: 17.08.2026 r.].
NEMOS 2024	Kümpfel T, et al., Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neu-romyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. J Neurol. 2024 Jan;271(1):141-176. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z. Epub 2023 Sep 7. Erratum in: J Neurol. 2024 Jun;271(6):3702-3707. doi: 10.1007/s00415-024-12288-2.
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Ravulizumab for treating AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (terminated appraisal), https://www.nice.org.uk/guidance/ta941 [data dostępu: 17.08.2026 r.].
PBAC 2024	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, RAVULIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 3 mL, Solution concentrate for I.V. infusion 1,100 mg in 11 mL, Ultomiris®, Alexion Pharmaceuticals Australasia Pty Ltd, https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2024/11/ravulizumab-psd-nov-2024.pdf?variant=3 [data dostępu: 17.08.2026 r.].
PTN 2025	Zakrzewska-Pniewska B. et al., 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
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, ravulizumab concentrate for solution for infusion (Ultomiris®), Statement of advice SMC2658, https://scottishmedicines.org.uk/media/8105/ravulizumab-ultomiris-nmosd-non-sub-final-jan-2024-for-website.pdf [data dostępu: 17.08.2026 r.].
SNS 2025	Aljarallah S. et al., 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. Epub 2025 Nov 8. PMID: 41232276.
ZIN 2025	Zorginstituut Nederland, Farmacotherapeutisch rapport ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met neuromyelitis optica spectrum disorder die positief zijn voor antilichamen tegen aquaporine-4 en niet langer behandeld kunnen worden met offlabel rituximab Onderdeel van de initiële beoordeling van speciale geneesmiddelen, https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2025/10/30/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ravulizumab-ultomiris-bij-nmosd/pakketadvies-ravulizumab-ultomiris-bij-nmosd.pdf [data dostępu: 17.08.2026 r.].

Pozostałe publikacje

AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), https://www.fda.gov/safety/fda-adverse-event-monitoring-system-aems [data dostępu: 12.08.2026 r.].
AOTMiT OT.422.31.2019	AOTMiT OT.422.31.2019, MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/RPT/068_OT.422.31.2019_RDTL_MABTHERA_Choroba_Devica_10.04.2019.pdf [data dostępu: 19.08.2026 r.].
ChPL Enspryng	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng (data ostatniej aktualizacji: 16.02.2026 r.), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 12.08.2026 r.].

ChPL Ultomiris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris (data ostatniej aktualizacji: 21.07.2026 r.), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 12.08.2026 r.].
EudraVigilance	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/ [data dostępu: 12.08.2026 r.].
Obwieszczenie MZ	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., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r [data dostępu: 12.08.2026 r.].
ORP 91/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 91/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/ORP/u_15_120_190415_o_91_mabthera_rytuksymab_rdtl.pdf [data dostępu: 19.08.2026 r.]
RP 33/2019	Opinia nr 33/2019 z dnia 18 kwietnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10:G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/068/REK/Rdtl_33_2019_Mabthera.pdf [data dostępu: 19.08.2026 r.]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [data dostępu: 12.08.2026 r.].