

ANALIZA KLINICZNA

# Okrelizumab (Ocrevus®) stosowany podskórnice w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS)

WERSJA 2.0  
2024 KRAKÓW



## HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3, 31-038 Kraków  
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

[hta.pl](http://hta.pl)

Projekt zakończono: 28 czerwca 2024 roku (wersja 1.0)

W dniu 16 grudnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z wymaganiami określonymi w piśmie nr OT.423.1.75.2024.3.TI. W związku z aktualizacją przeglądu systematycznego i uzupełnieniem wyników badania OCARINA II oraz dodaniem badania OCARINA I analiza otrzymała numer wersji 2.0.

[Redacted content]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28  
02-672 Warszawa

[Redacted content]

# Spis treści

Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	8
1. Wstęp.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej.....	11
1.2. Nowa postać podania leku.....	11
1.3. Definicja problemu decyzyjnego.....	11
2. Metodyka analizy klinicznej.....	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej.....	14
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej.....	15
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	16
2.5. Ekstrakcja danych.....	17
2.6. Analiza statystyczna.....	17
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych.....	18
3.1. Wyniki przeszukań baz źródeł informacji medycznej.....	18
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania OCARINA II.....	22
4. Wyniki analizy klinicznej.....	25
4.1. Farmakokinetyka.....	25
4.2. Farmakodynamika.....	26
4.3. Zmiany w obrazie MRI.....	27
4.4. Rzuty choroby.....	28
4.5. Zdarzenia niepożądane.....	29
4.6. Jakość życia.....	33
5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	35
6. Wnioski.....	37
7. Ograniczenia.....	38
8. Dyskusja.....	39
9. Zestawienie weryfikacyjne.....	41
Bibliografia.....	42
Spis tabel, rysunków i wykresów.....	44
Aneks A. Badanie OCARINA I.....	45
A.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania OCARINA I.....	45
A.2. Wyniki badania OCARINA I.....	47
A.2.1. Farmakodynamika.....	47
A.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	48

---

Aneks B.	Przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł .....	49
B.1.	Strategia wyszukiwania badań .....	49
B.2.	Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	50
B.3.	Przeszukanie dodatkowych źródeł .....	52
Aneks C.	Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	55
C.1.	Charakterystyka badania OCARINA II.....	55
C.2.	Ocena wiarygodności badania OCARINA II .....	58
C.3.	Charakterystyka badania OCARINA I.....	60
C.4.	Ocena wiarygodności badania OCARINA I .....	64
Aneks D.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	67
D.1.	Raporty WHO / VigiBase .....	67
Aneks E.	Formularze do oceny wiarygodności badań .....	69

# Indeks skrótów

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologiczna ( <i>American Academy of Neurology</i> )
<b>ACTRIMS</b>	Amerykański Komitet ds. Leczenia i Badań Stwardnienia Rozsianego ( <i>American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów ( <i>Annualized Relapse Rate</i> )
<b>AUC</b>	Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu ( <i>Area under the serum concentration–time curve</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie ( <i>Twice a day</i> )
<b>CDP</b>	Utrwalona progresja niesprawności ( <i>Confirmed Disability Progression</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>DMF</b>	Fumaran dimetylu
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease-Modifying Therapies</i> )
<b>EAN</b>	Europejska Akademia Neurologii ( <i>European Academy of Neurology</i> )
<b>ECTRIMS</b>	Europejski Komitet ds. Leczenia i Badań Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niesprawności ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>EOD</b>	Co drugi dzień ( <i>Every other day</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GA</b>	Octan glatirameru ( <i>glatiramer acetate</i> )
<b>Gd</b>	Gadolin
<b>Gd+</b>	Zmiany widoczne w MRI podlegające wzmocnieniu po gadolinie
<b>GMR</b>	Iloraz średniej geometrycznej ( <i>Geometric Mean Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IFNB</b>	Interferon-beta
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )

<b>IM</b>	Podanie domięśniowe ( <i>Intramuscular</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>IR</b>	Reakcja związana z podskórnym wstrzyknięciem leku ( <i>Injection reaction</i> )
<b>IRR</b>	Reakcja związana z wlewem ( <i>Infusion-related reaction</i> )
<b>IV</b>	Podanie we wlewie dożylnym ( <i>Intravenosa</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny system odpowiedzi głosowych ( <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>MedDRA</b>	Międzynarodowy Słownik Terminologii Medycznej ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>MSIF</b>	Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozlanego ( <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> )
<b>MSFC</b>	Złożona skala sprawności ( <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )
<b>NCI-CTCAE</b>	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Nowotworów ( <i>National cancer institute common terminology criteria for adverse events</i> )
<b>NEDA</b>	Braku oznak aktywności choroby ( <i>No Evidence of Disease Activity</i> )
<b>NEPAD</b>	Brak dowodów na progresję lub aktywność choroby ( <i>No evidence of progression or active disease</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NMSS</b>	Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego ( <i>National Multiple Sclerosis Society</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich. ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Nieistotny statystycznie ( <i>not significant</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OKR</b>	Okrelizumab
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>Peg-IFNβ-1a</b>	Pegylowany interferon
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>PrL</b>	Program lekowy
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QD</b>	Raz dziennie ( <i>Once daily</i> )
<b>QW</b>	Raz w tygodniu

	<i>(Once weekly)</i>
<b>Q2W</b>	Co dwa tygodnie <i>(Once every two weeks)</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
<b>RMS</b>	Rzutowe postacie stwardnienia rozsianego <i>(Relapsing forms of multiple sclerosis)</i>
<b>RR</b>	Ryzyko względne <i>(Risk ratio)</i>
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego <i>(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)</i>
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>(Serious adverse event)</i>
<b>SC</b>	Podanie podskórne <i>(Subcutaneous)</i>
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA <i>(Scottish Medicine Consortium)</i>
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego <i>(Secondary Progressive Multiple Sclerosis)</i>
<b>TASQ</b>	Kwestionariusz do oceny satysfakcji z formy podania leku <i>(Treatment Administration Satisfaction Questionnaire)</i>
<b>TERI</b>	Teryflunomid
<b>TIW</b>	Trzy razy w tygodniu <i>(Three Times a week)</i>
<b>TNF</b>	Czynnik martwicy nowotworu <i>(Tumor Necrosis Factor)</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# Streszczenie

## CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa okrelizumabu (OKR) w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych, stosowanego u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (MS) w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) oraz pierwotnie postępującej (PPMS).

Podskórna forma podania okrelizumabu (OKR SC) będzie stosowana u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii okrelizumabem w ramach programu lekowego (PrL) B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [1]. Będą to zarówno pacjenci rozpoczynający leczenie OKR, jak i pacjenci leczeni uprzednio OKR w formie dożyłnej (OKR IV).

## METODYKA

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnego badania klinicznego odnalezione w ramach przeglądu systematycznego literatury przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) celem identyfikacji badań, w których oceniano okrelizumab podawany we wstrzyknięciach podskórnych. Włączano badania kliniczne z randomizacją (oraz ich przedłużenia), badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądy systematyczne dotyczące oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OKR SC.

## WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków zidentyfikowano łącznie 594 pozycje bibliograficzne, w tym powtarzające się publikacje. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 31 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III OCARINA II, w ramach którego porównywano bezpośrednio OKR SC z OKR IV. Nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych ani badań efektywności rzeczywistej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

## CHARAKTERYSTYKA BADANIA OCARINA II

Badanie kliniczne OCARINA II przeprowadzono celem wykazania, że ekspozycja na działanie okrelizumabu podanego drogą podskórną jest nie gorsza (*non-inferiority*) niż w przypadku okrelizumabu podawanego drogą dożylną u pacjentów z RMS i PPMS. Randomizacji poddano 236 pacjentów (w tym 210 chorych z rozpoznaniem RRMS oraz 23 pacjentów z PPMS<sup>1</sup>), spośród których 118 chorych zakwalifikowano do grupy badanej otrzymującej OKR SC oraz 118 chorych do grupy kontrolnej, w której stosowano OKR IV. Przez pierwsze 24 tyg. pacjenci

<sup>1</sup>Pozostałych dwóch pacjentów leczonych OKR SC (1,7%) oraz jeden pacjent leczony OKR IV (0,8%) miało aktywną wtórnie postępującą postać MS (SPMS).



otrzymywali leczenie zgodnie z wynikiem randomizacji, a następnie u wszystkich stosowano OKR SC (OKR SC w grupie badanej stosowano do 96 tyg., a w grupie kontrolnej do 72 tyg.). Ocena bezpieczeństwa prowadzona będzie do momentu upływu 48 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku.

## WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

### Farmakokinetyka

Przynajmniej równoważność ekspozycji na okrelizumab SC w dawce 920 mg w porównaniu z dożylnym IV podaniem okrelizumabu w dawce 600 mg wykazano w oparciu o I-rzędowy punkt końcowy dotyczący farmakokinetyki, czyli AUC do tygodnia 12. włącznie ( $AUC_{w1-12}$ ) po odpowiednio wstrzyknięciu lub wlewie badanego leku: iloraz średniej geometrycznej (GMR) [90% CI] = 1,29 [1,23; 1,35].

### Punkty kliniczne i radiologiczne

Wyniki badania klinicznego OCARINA II wskazują na podobną skuteczność OKR w formie podskórnej i dożylną w odniesieniu do:

- niemal całkowitego zahamowania aktywności choroby w oparciu o brak nowych zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie oraz nowych i/lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych po 24 tygodniach leczenia oraz brak rzutów choroby w czasie 48 tyg. obserwacji.

## WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem w grupie otrzymującej OKR SC, niż OKR IV, było spowodowane częstym występowaniem reakcji na wstrzyknięcie (IR) o łagodnym (71,9%) lub umiarkowanym (28,1%) nasileniu, z których większość nie wymagała leczenia. U wszystkich pacjentów IR ustąpiły, u żadnego pacjenta IR nie ograniczały możliwości dalszego leczenia okrelizumabem. Po 48 tygodniach nie obserwowano zwiększenia ryzyka związanego ze stosowaniem OKR SC, lek był dobrze tolerowany. Po 24 tygodniach, u żadnego pacjenta z badania OCARINA II nie wystąpiły przeciwciała przeciwko OKR powstałe podczas leczenia, ani nie doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwko hialuronidazie rHuPH20.

## WYNIKI DOTYCZĄCE SATYSFAKCJI Z LECZENIA

Ocenę satysfakcji z formy podania leku przeprowadzono z wykorzystaniem zwalidowanego kwestionariusza TASQ-SC (ang. *Treatment Administration Satisfaction Questionnaire*). Po 48 tygodniach terapii OKR SC:

- 92% pacjentów było zadowolonych z leczenia OKR w formie wstrzyknięć podskórnych;
- 91% pacjentów nie odczuwało bólu, ani łagodnego bólu podczas podawania podskórnej formy leku;
- 91% pacjentów uznawało czas podania leku drogą podskórną za odpowiedni;
- 95% pacjentów nie odczuwało (lub odczuwało nieznaczne) restrykcje fizyczne związane z objawami niepożądanymi w miejscu podania podskórnego leku;
- 90% pacjentów wskazywało na wygodę stosowania OKR w formie wstrzyknięć podskórnych;
- 93% pacjentów uznało, że czas przeznaczony na konsultacje pielęgniarskie lub lekarskie w sprawie stwardnienia rozсіяnego był w pełni wystarczający;
- 94% pacjentów było skłonnych zarekomendować OKR w formie wstrzyknięć podskórnych innym pacjentom.

## WNIOSKI

Okrelizumab w formie wstrzyknięć podskórnych stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z RRMS i PPMS. Wyniki badania OCARINA II wskazują na przynajmniej równoważność dożyłnej i podskórnej formy podania okrelizumabu. Już po 14 dniach leczenia OKR SC, podobnie jak OKR IV, następuje efekt leczenia w postaci szybkiej i utrzymującej się deplecji limfocytów B CD19+ we krwi. Po 24 tygodniach leczenia OKR SC i OKR IV obserwowano niemal całkowite zahamowanie aktywności choroby na podstawie oceny klinicznej i radiologicznej. Profil bezpieczeństwa OKR SC jest akceptowalny, a reakcje po wstrzyknięciu podskórnym mają łagodny stopień nasilenia i szybko ustępują. Co więcej, dostęp do podskórnej formy podania OKR pozwala na skrócenie czasu trwania podania leku (około 10 minut) w porównaniu z infuzją dożylną (około 2 godzin) i jest preferowany przez pacjentów.

# 1. Wstęę

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) podawanym podskórnie w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*), zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach programu lekowego (PrL) B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozсіяne (ICD-10: G35)” [1].

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [2, 3].

## 1.2. Nowa postać podania leku

Okrelizumab jest lekiem o udowodnionej wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w RRMS i PPMS. Najnowsze dane obejmujące aktualnie już nawet 10-letni okres obserwacji wskazują na bardzo wysoką długoterminową skuteczność okrelizumabu w zakresie redukcji częstości występowania rzutów choroby, spowolnienia progresji i zmniejszenia aktywności choroby, a także poprawy jakości życia i ogólnego funkcjonowania pacjentów z MS. Dotychczas pacjenci mieli dostęp do leku podawanego w infuzji dożyłnej. Nowa, podskórna forma podania OKR jest korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów, a także optymalnym rozwiązaniem dla personelu medycznego i systemu ze względu na m.in. premedykację doustną zamiast dożyłnej, brak podziału dawki nasycającej, znacznie krótszy czas podania leku, niż w przypadku infuzji dożyłnej (około 10 minut vs około 2 godziny) oraz brak konieczności obserwacji pacjenta po kolejnych podaniach leku.

## 1.3. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej oraz charakterystykę interwencji przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [4].

**Tabela 1.**  
**Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy**

Kryteria	Opis
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z RRMS leczeni w I lub II linii oraz dorośli pacjenci z PPMS spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach aktualnego PrL B.29 [1].</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okrelizumab stosowany w postaci iniekcji podskórnych (SC) w dawkowaniu zgodnym z ChPL</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okrelizumab stosowany w postaci infuzji dożylniej (IV) w dawkowaniu zgodnym z ChPL</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry farmakokinetyczne</li> <li>• Parametry farmakodynamiczne</li> <li>• Zmiany w obrazie MRI definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Liczba zmian Gd+ w obrazie T1</li> <li>◦ Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2</li> </ul> </li> <li>• Rzuty choroby oceniane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Roczna częstość rzutów choroby (ARR)</li> <li>◦ Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby</li> </ul> </li> <li>• Zmiana wyniku w rozszerzonej skali niesprawności ruchowej (EDSS)</li> <li>• Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza do oceny satysfakcji z formy podania leku (TASQ)</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> <li>• Występowanie przeciwciał przeciwekowych i przeciwciał przeciw hialuronidazie rHuPH20</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia,</li> <li>• badania obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej,</li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS, ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>) leczeni w I i II linii oraz</li> <li>• dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (PPMS, ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okrelizumab stosowany w postaci iniekcji podskórnych (SC) w dawkowaniu zgodnym z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie inne niż zarejestrowane</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okrelizumab stosowany w postaci infuzji dożylnych (IV) w dawkowaniu zgodnym z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie inne niż zarejestrowane</li> </ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry farmakokinetyczne</li> <li>• Parametry farmakodynamiczne</li> <li>• Zmiany w obrazie MRI definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Liczba zmian Gd+ w obrazie T1</li> <li>◦ Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2</li> </ul> </li> <li>• Rzuty choroby oceniane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Roczna częstość rzutów choroby (ARR)</li> <li>◦ Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby</li> </ul> </li> <li>• Zmiana wyniku w skali EDSS</li> <li>• Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza do oceny satysfakcji z formy podania leku (TASQ)</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> <li>• Występowanie przeciwciał przeciwelekowych i przeciwciał przeciw hialuronidazie rHuPH20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia,</li> <li>• badania obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej,</li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierandomizowane badania kliniczne (w tym badania jednoramienne),</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków.</li> </ul>
<b>Inne</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>• Badania w postaci: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ pełnotekstowych publikacji głównych,</li> <li>◦ raportów z badań klinicznych,</li> <li>◦ doniesień konferencyjnych.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

### 2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania w etapie I została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■■■■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w aneksie (Aneks B).

### 2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką stwardnienia rozsianego (ECTRIMS, ACTRIMS, EAN, NMSS, AAN),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA),
- stronę producenta leku okrelizumab (Roche).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla okrelizumabu przeprowadzono w kwietniu 2024 roku i zaktualizowano w czerwcu 2024 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks B).

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

## 2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR II [5].

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration*. [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczba pacjentów, odsetek mężczyzn, wiek, czas od pojawienia się pierwszych objawów MS, liczba rzutów w ciągu ostatniego roku, średnia wyjściowa punktacja w skali EDSS, parametry ocenianie w badaniu MRI),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji),



- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

## 2.6. Analiza statystyczna

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Podawano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości *p*. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniając dane dla populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. W przypadku oceny punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki wyniki przedstawiono wraz z 90-procentowymi przedziałami ufności, a w pozostałych przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel,
- Sophie v. 1.5.2 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Wyniki przeszukań baz źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 594 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 531 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 31 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie randomizowane **OCARINA II**, opisane w 6 publikacjach będących **doniesieniami konferencyjnymi**, uwzględniono także wpisy do rejestrów badań klinicznych (Rysunek 1). W ramach aktualizacji przeszukania, w analizie uwzględniono dwie publikacje do włączonego badania RCT **OCARINA II**, w tym 1 doniesienie konferencyjne oraz dokumentację opublikowaną przez Europejską Agencję Leków (EPAR EMA [7]) (Rysunek 2). Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT **OCARINA II**, opisane w **8 publikacjach**.

*Dodatkowo, na etapie uzupełnienia analizy w ramach opracowania odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.75.2024.3.TI dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA, w analizie klinicznej (Aneks A) uwzględniono badanie fazy 1b OCARINA I opublikowane po dacie złożenia wniosku o refundację. W październiku 2024 roku opublikowano pełnotekstową publikację główną do badania OCARINA I, w której dostępne były wyniki dla podgrupy 6 pacjentów leczonych OKR SC w zarejestrowanej dawce 920 mg (Tabela 3).*

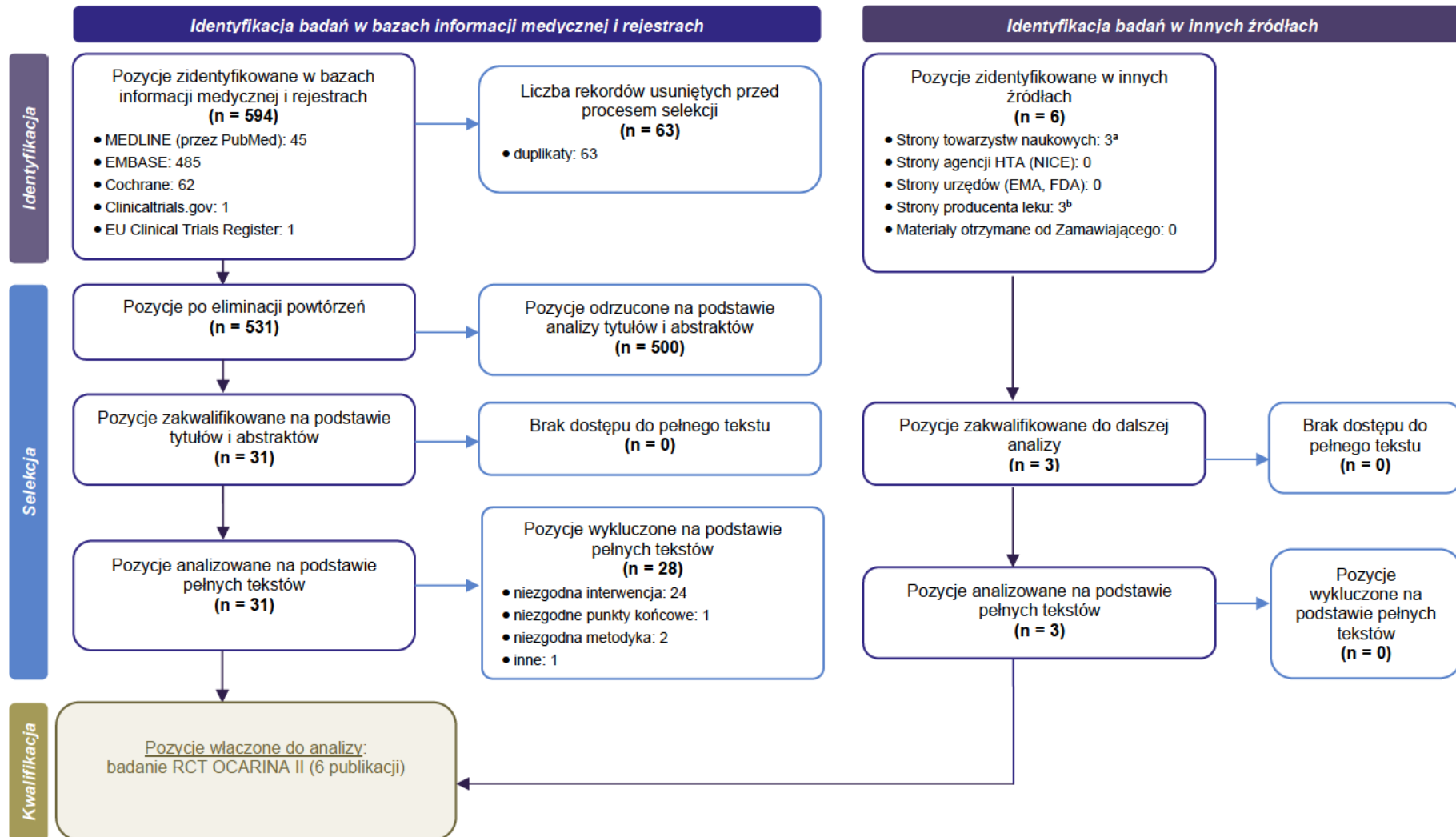
Nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 3.  
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie kliniczne OCARINA II</b>			
1.	<b>Newsome 2023</b>	Abstrakt i poster konferencyjny	[8]
2.	<b>Newsome 2024</b>	Poster konferencyjny	[9]
3.	<b>Newsome 2024a</b>	Abstrakt konferencyjny	[10]
4.	<b>Newsome 2024b</b>	Prezentacja konferencyjna	[11]
5.	<b>Newsome 2024c</b>	Prezentacja konferencyjna	[12]

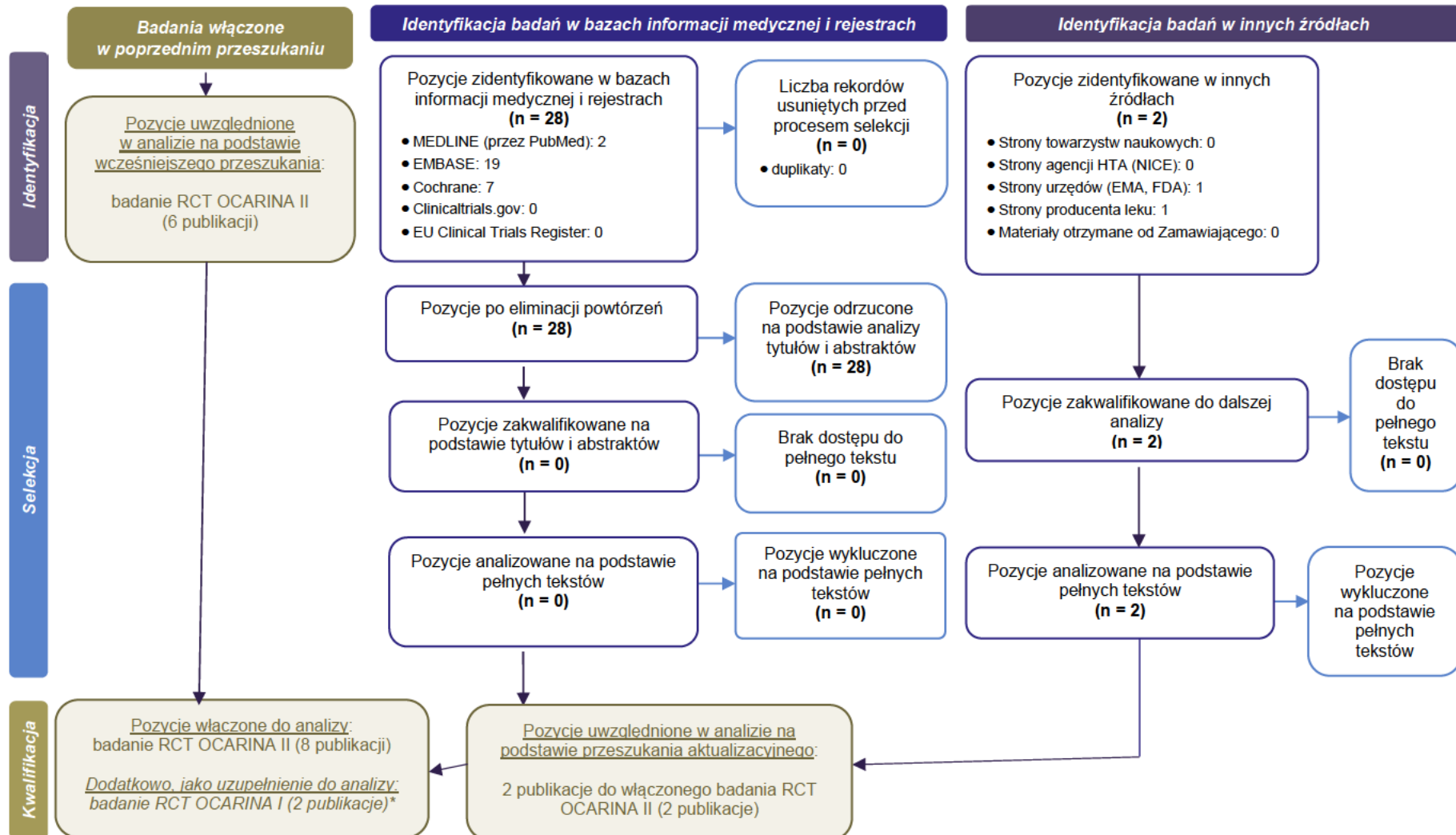
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
6.	NCT05232825	Wpis do rejestru	[13]
7.	EUCTR2020-005448-48	Wpis do rejestru	[14]
8.	Raport Europejskiej Agencji Leków (EMA)	Raport	[7]
<b>Badanie kliniczne OCARINA I</b>			
1.	Newsome 2024d	Publikacja główna pełnotekstowa	[15]
2.	NCT03972306	Wpis do rejestru	[16]

Rysunek 1.  
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



a) W tym poster do abstraktu konferencyjnego zidentyfikowanego w bazach informacji medycznej. b) Postery do abstraktów konferencyjnych odnalezionych w ramach przeszukań stron towarzystw naukowych oraz prezentacja konferencyjna.

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania przeprowadzona 23.06.2023 roku**



\* W październiku 2024 roku opublikowano pełnotekstową publikację główną do badania OCARINA I, w której dostępne były wyniki dla podgrupy 6 pacjentów leczonych OKR SC w zarejestrowanej dawce 920 mg. Uwzględniono także (wykluczony we wcześniejszym przeszukaniu) wpis do rejestru clinicaltrials.gov dotyczący badania OCARINA I.

## 3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania

### OCARINA II

Badanie kliniczne OCARINA II miało na celu wykazanie przynajmniej równoważności ekspozycji na działanie okrelizumabu podanego drogą podskórną SC i dożylną IV u pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego (RMS, ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*) i PPMS. Praca OCARINA II stanowiła wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT).

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania klinicznego włączono dorosłych pacjentów z diagnozą RMS lub PPMS na podstawie kryteriów McDonald'a z 2017 roku, którzy na początku badania mieli wynik oceny stanu niepełnosprawności w skali EDSS 0–6,5 punktów. Jeżeli wynik w skali EDSS był <2, kwalifikowano pacjentów, u których choroba trwała nie dłużej niż 15 lat.

Do badania włączono 236 osób, w tym 210 pacjentów z rozpoznaniem RRMS, 23 chorych na PPMS a także 3 chorych z SPMS<sup>2</sup>. Populacja z badania OCARINA II w przeważającej większości odpowiada zatem populacji wnioskowanej objętej refundacją w programie lekowym B.29.

Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1, w wyniku której zakwalifikowano:

- 118 osób do grupy leczonej okrelizumabem podawanym SC;
- 118 osób do grupy leczonej okrelizumabem podawanym IV.

Okres interwencji trwał 24 tyg., w tym czasie pacjenci z grupy badanej otrzymywali premedykację (deksametazon oraz lek przeciwhistaminowy doustnie) krótko przed wstrzyknięciem okrelizumabu SC w dawce 920 mg, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali premedykację (metyloprednizolon oraz lek przeciwhistaminowy dożylnie) na 30–60 min przed podaniem okrelizumabu IV w dwóch oddzielnych wlewach po 300 mg w odstępie dwóch tygodni. Następnie od 24. do 96. tyg. badania wszyscy pacjenci mogli kontynuować leczenie okrelizumabem SC w dawce 920 mg. Pomiar przeprowadzano co 24 tygodnie przez cały okres trwania badania. Okres badania dla porównania podskórnej względem dożylnych postaci podania leku wynosił 24 tyg. Okres interwencji w którym pacjenci otrzymywali okrelizumab SC wyniósł 96 tyg. w grupie badanej i 72 tyg. w grupie kontrolnej. Ocena bezpieczeństwa stosowania interwencji przeprowadzana była co 24 tyg. przez cały okres leczenia, a także przez 48 tyg. od momentu przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. Schemat badania przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

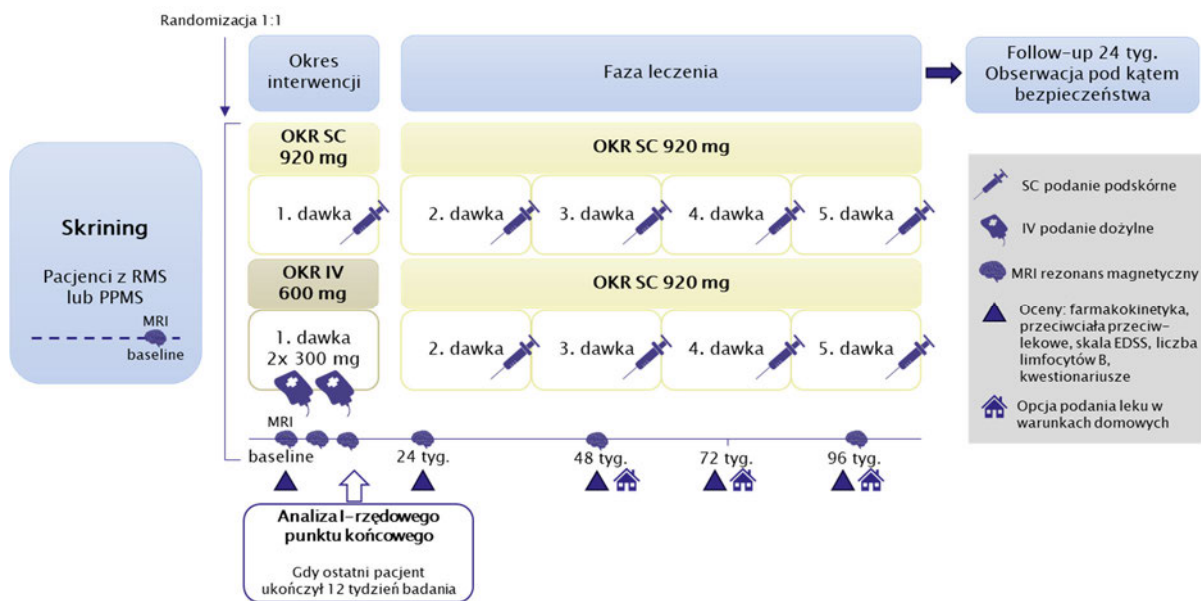
Grupy badana i kontrolna były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odzwierciedlały charakterystykę populacji pacjentów leczonych okrelizumabem IV. Średnia wieku pacjentów wynosiła

<sup>2</sup> Postać wtórnie postępująca (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) będąca obok RRMS podtypem RMS.





**Rysunek 3.**  
**Schemat badania OCARINA II**



Wśród 213 chorych z RMS większość – 210 pacjentów – miało diagnozę RRMS, a 3 jedynie pacjentów SPMS.



## 4. Wyniki analizy klinicznej

### 4.1. Farmakokinetyka

Przynajmniej równoważność ekspozycji na okrelizumab SC w dawce 920 mg w porównaniu z dożylnym IV podaniem okrelizumabu w dawce 600 mg wykazano w oparciu o I-rzędowy punkt końcowy dotyczący farmakokinetyki, czyli AUC do tygodnia 12. włącznie ( $AUC_{w1-12}$ ) po odpowiednio wstrzyknięciu lub wlewie badanego leku (Tabela 5). Zgodnie z wytycznymi EMA [17] oraz FDA [18] w zakresie badania równoważności, przynajmniej równoważność porównywanych terapii można stwierdzić w oparciu o iloraz średniej geometrycznej (GMR) wraz z 90% CI, gdy dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności wynosi  $>0,8$  co oznacza  $\leq 20\%$  zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu dla OKR SC w porównaniu z OKR IV. W przypadku badania OCARINA II dolna granica przedziału ufności wyniosła 1,23, co potwierdza przynajmniej równoważność obu form podania okrelizumabu.

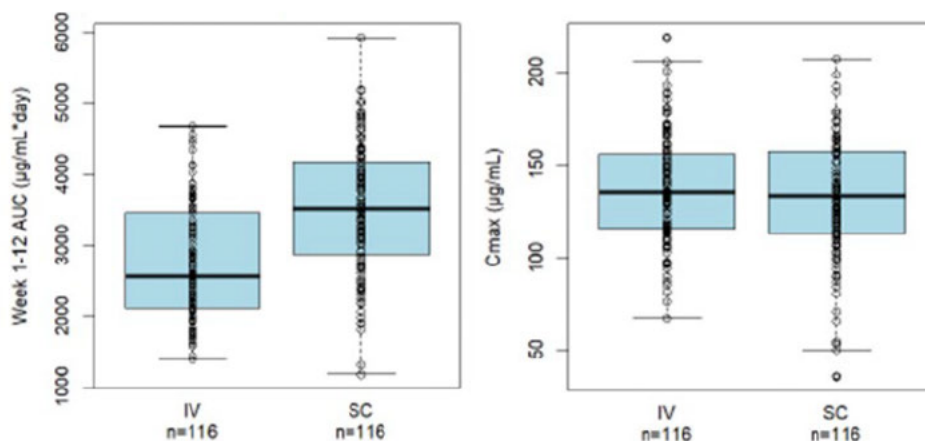
**Tabela 5.**  
Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki dla porównania OKR SC vs OKR IV [7, 9]

Punkt końcowy	OKR SC		OKR IV		OKR SC vs OKR IV
	n	wartość	n	wartość	GMR [90% CI]
AUC do tygodnia 12. włącznie ( $AUC_{w1-12}$ )	116	3 500 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dzień}$	116	2 750 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dzień}$	1,29 [1,23; 1,35]
Maksymalne stężenie ( $C_{\text{max}}$ )	116	132 $\mu\text{g/ml}$	116	137 $\mu\text{g/ml}$	0,96 [0,92; 1,01]

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

AUC (ang. *area under the serum concentration–time curve*) – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; GMR (ang. *geometric mean ratio*) – iloraz średniej geometrycznej

**Wykres 1.**  
Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki dla porównania OKR SC vs OKR IV przedstawione na wykresach ramkawy [7]



Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

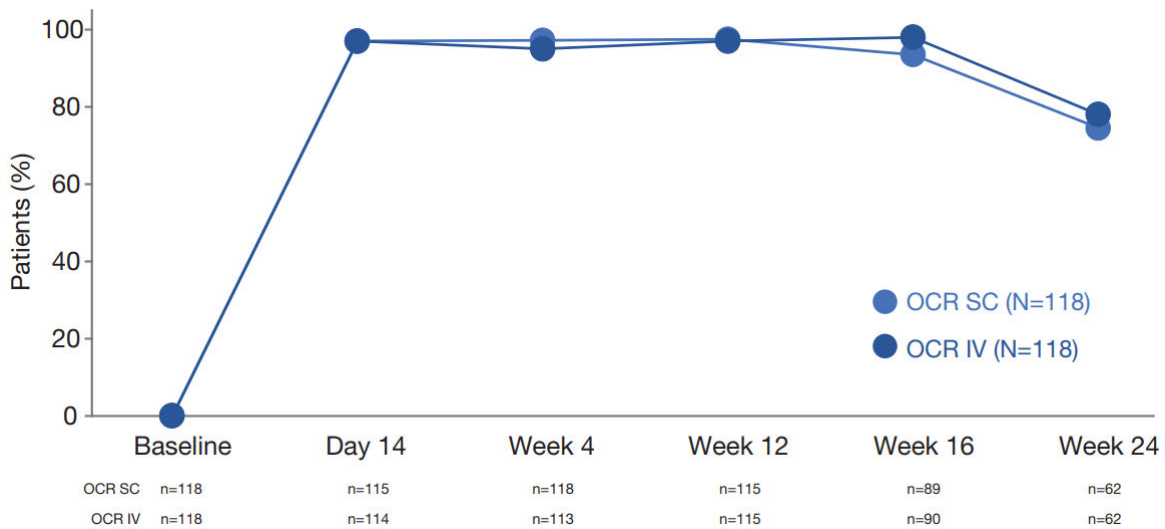
Źródło: Raport EMA [7].

## 4.2. Farmakodynamika

Działanie farmakologiczne okrelizumabu prowadziło do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ ( $\leq 5$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) we krwi w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia, która utrzymywała się przez cały okres interwencji, zarówno u pacjentów leczonych okrelizumabem podawanym podskórnie, jak i dożylnie (Wykres 2). Efekt leczenia, w postaci deplecji limfocytów B, utrzymywał się także po 24. tygodniu badania, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali OKR SC (Wykres 3, Tabela 6).

### Wykres 2.

Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 24 tyg. leczenia dla porównania OKR SC vs OKR IV [9]

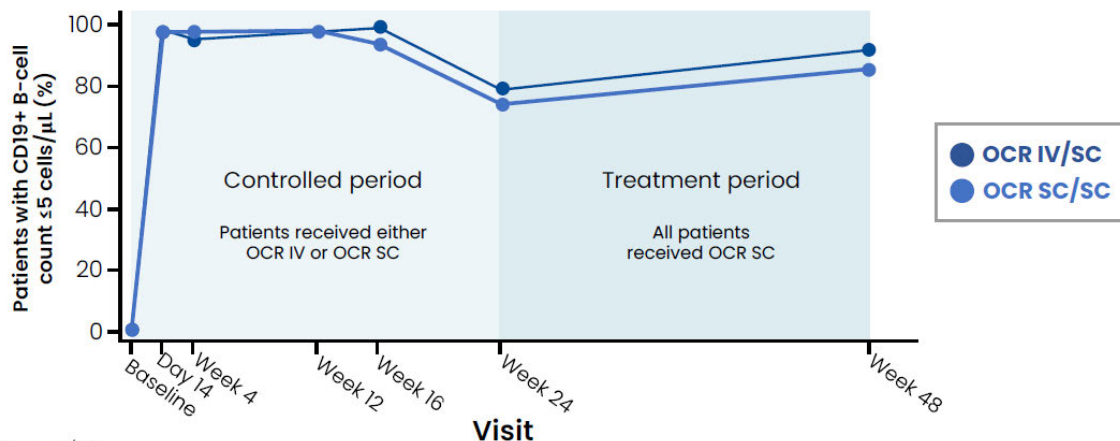


Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

Źródło: Newsome 2024 [9].

### Wykres 3.

Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 48 tyg. leczenia [11]



Patients, n/N<sup>a</sup>:

OCR IV/SC	0/118	112/114	109/114	113/115	112/113	90/114	100/109
OCR SC/SC	0/118	112/115	116/118	113/115	108/115	85/114	97/113

Punkt odcięcia zbierania danych: bd.

a) Liczba pacjentów n/N oznacza liczbę pacjentów z deplecją limfocytów B / liczbę pacjentów z dostępnym wynikiem pomiaru liczby komórek limfocytów B CD19+ podczas kolejnej wizyty kontrolnej w ramach badania.

Źródło: Newsome 2024b [11].

**Tabela 6.**  
**Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie leczenia okrelizumabem [11]**

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	RR [95%CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	P
	n/N (%)	n/N (%)			
<b>baseline</b>	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	bd
<b>14. dzień</b>	112/115 (97,4)	112/114 (98,2)	0,99 [0,95; 1,03]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd
<b>12. tydzień</b>	113/115 (98,3)	113/115 (98,3)	1,00 [0,97; 1,03]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd
<b>24. tydzień</b>	85/114 (74,6)	90/114 (78,9)	0,94 [0,82; 1,09]	RD = -0,04 [-0,15; 0,07]	bd
<b>48. tydzień</b>	97/113 (85,8)	100/109 (91,7)	0,94 [0,85; 1,03]	RD = -0,06 [-0,14; 0,02]	bd

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) Obliczenia własne.

### 4.3. Zmiany w obrazie MRI

Wśród pacjentów leczonych okrelizumabem SC, podobnie jak w przypadku leczenia okrelizumabem IV, nastąpiło niemal całkowite zahamowanie aktywności choroby oceniane w badaniu obrazowym MRI w oparciu o brak nowych zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie oraz nowych i/lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych po 24 tygodniach leczenia (Tabela 7). Co więcej, obserwowano podobną częstość zmian widocznych w badaniu MRI mózgu dla porównania OKR SC vs OKR IV do 48 tygodnia leczenia (Tabela 8).

**Tabela 7.**  
**Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR SC vs OKR IV (dane dychotomiczne) [9]**

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	RR [95%CI] <sup>c</sup>	RD [95% CI] <sup>c</sup>	P	
	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Pacjenci ze zmianą Gd+ w obrazie T1<sup>a</sup></b>	<b>8. tydzień</b>	11/98 (11,2)	12/98 (12,2)	0,92 [0,42; 1,98]	RD = -0,01 [-0,10; 0,08]	bd
	<b>24. tydzień</b>	0/49 (0)	0/52 (0)	1,06 [0,02; 52,41]	RD = 0,00 [-0,04; 0,04]	bd
<b>Pacjenci z nową lub powiększającą się zmianą w obrazie T2<sup>b</sup></b>	<b>12. tydzień</b>	5/116 (4,3)	6/116 (5,2)	0,83 [0,26; 2,65]	RD = -0,01 [-0,06; 0,05]	bd
	<b>24. tydzień</b>	0/61 (0)	0/65 (0)	1,06 [0,02; 52,83]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd

a) Odsetek z dostosowaniem z dwustronnym 95%CI na podstawie modelu regresji Poissona, z log (liczba zmian) jako zmienną do oceny odpowiedzi, z dostosowaniem względem zmian Gd+ w obrazie T1 w momencie *baseline* (obecne lub brak) oraz względem obszaru geograficznego (Stany Zjednoczone Ameryki lub obszar inny niż Stany Zjednoczone Ameryki).

b) Odsetek z dostosowaniem. Nowa lub powiększająca się zmiana w obrazie T2 w odniesieniu do wcześniejszej umówionej wizyty, z której dostępny był wynik badania MRI.

c) Obliczenia własne.

**Tabela 8.**  
Częstość zmian w obrazie MRI dla porównania OKR SC vs OKR IV [7, 11]

Punkt końcowy	OKR SC/SC <sup>a</sup>		OKR IV/SC <sup>a</sup>		
	N	estymator [95% CI]	N	estymator [95% CI]	
Częstość zmian Gd+ w obrazie T1 <sup>c</sup>	baseline <sup>b</sup>	104	0,54 [bd]	103	0,98 [bd]
	8. tydzień	112	0,15 [0,09; 0,24]	112	0,21 [0,14; 0,32]
	24. tydzień	116*	0,01 [bd]*	115*	0,00 [bd]*
		61**	0,03 [0,00; 0,12]**	65**	0,00 [0,00; 0,06]**
	48. tydzień	113	0,00 [bd]	113	0,00 [bd]
Częstość zmian nowych lub powiększających się w obrazie T2 <sup>c,d</sup>	8. tydzień	113	0,77 [0,62; 0,95]	113	1,41 [1,20; 1,64]
	12. tydzień	118*	0,03 [bd]*	117*	0,06 [bd]*
		116**	0,05 [0,02; 0,11]**	116**	0,06 [0,02; 0,12]**
	24. tydzień	118*	0,03 [bd]*	115*	0,01 [bd]*
		61**	0,03 [0,00; 0,12]**	65**	0,00 [0,00; 0,06]**
48. tydzień	113	0,01 [bd]	114	0,02 [bd]	

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

\*Źródło danych: doniesienie konferencyjne Newsome 2024b [11]. \*\*Źródło danych: Raport EMA [7].

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) W momencie *baseline* w grupie OKR SC/SC 78/103 (75,7%) pacjentów nie miało żadnych zmian, a 11/103 (10,7%) pacjentów miało ≥4 zmiany, a w grupie OKR IV/SC 82/104 (78,8%) pacjentów nie miało żadnych zmian, a 5/104 (4,8%) pacjentów miało ≥4 zmiany.

c) Częstość zmian obliczono poprzez podzielenie całkowitej liczby zmian przez liczbę pacjentów z czytelnym obrazem MRI podczas wizyty.

d) Nowa lub powiększająca się zmiana w obrazie T2 w odniesieniu do wcześniejszej umówionej wizyty z której dostępny był wynik badania MRI.

## 4.4. Rzuty choroby

Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w czasie 24 tygodni leczenia wyniósł 99% zarówno w ramieniu pacjentów leczonych okrelizumabem SC, jak i wśród pacjentów leczonych okrelizumabem IV. Po 48 tygodniach leczenia dwóch pacjentów w każdym z ramion doświadczyło 1 rzutu choroby oraz u jednego pacjenta z ramienia SC wystąpiły 2 rzuty choroby (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR SC vs OKR IV [9, 11]

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	RR [95%CI] <sup>c</sup>	RD [95% CI] <sup>c</sup>	P
	n/N (%)	n/N (%)			
Brak rzutów choroby w czasie 24 tyg. obserwacji	106/107 (99,1)	105/106 (99,1)	1,00 [0,97; 1,03]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Brak rzutów choroby w czasie 48 tyg. obserwacji	104/107 (97,2)	104/106 (98,1)	0,99 [0,95; 1,03]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Częstość rzutów choroby w ciągu roku <sup>b</sup>	0,02 <sup>b</sup>	0,02 <sup>b</sup>	nd	nd	nd

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) Całkowita liczba rzutów u wszystkich pacjentów w grupie, podzielona przez całkowity czas obserwacji.

c) Obliczenia własne.



## 4.5. Zdarzenia niepożądane

Wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem w grupie otrzymującej okrelizumab SC, niż w grupie leczonej okrelizumabem IV, było spowodowane częstym występowaniem reakcji na wstrzyknięcie podskórne (IR, ang. *injection reaction*) o łagodnym (71,9%) lub umiarkowanym (28,1%) nasileniu, z których większość nie wymagała leczenia. Przy pierwszym podaniu OKR SC leczenie objawowe (tj. podanie leku przeciwbólowego lub miejscowe podanie leku przeciwhistaminowego), było wymagane u 28,1% pacjentów, u których wystąpiły IR ogółem oraz u 38,5% pacjentów, u których wystąpiły IR systemowe. U wszystkich pacjentów IR ustąpiły, u żadnego pacjenta IR nie ograniczały możliwości dalszego leczenia okrelizumabem. Wśród pacjentów leczonych okrelizumabem SC w porównaniu z grupą otrzymującą okrelizumab IV, stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości i bólu głowy. Po 48 tygodniach nie obserwowano zwiększenia ryzyka związanego ze stosowaniem OKR SC, lek był dobrze tolerowany. Niemal wszystkie AE (96,6%) były w stopniu 1. lub 2., nie wystąpiło żadne AE w stopniu 4. lub 5. (Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13).

Przy każdym kolejnym podaniu okrelizumabu SC obserwowano mniej miejscowych i systemowych IR. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z wstrzyknięciem podskórnym okrelizumabu nie było ciężkie, w większości przypadków był to stopień nasilenia 1, znacznie rzadziej 2, nie obserwowano IR w stopniu  $\geq 3$ . Większość IR nie wymagała podania leków przeciwbólowych ani antyhistaminowych, a z każdym kolejnym podaniem OKR SC niższy odsetek pacjentów wymagał leczenia (Tabela 14).

Po 24 tygodniach okresu leczenia u żadnego pacjenta z badania OCARINA II nie wystąpiły ADA przeciwko okrelizumabowi wytworzone podczas leczenia ani nie doszło do powstania podczas leczenia przeciwciał przeciwko hialuronidazie rHuPH20 (Tabela 15).

**Tabela 10.**  
Zdarzenia niepożądane dla porównania OKR SC vs OKR IV po 24 tygodniach [7, 9, 11]

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>d</sup>	NNH/RD [95% CI] <sup>d</sup>	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>	87/118 (73,7)	54/118 (45,8)	<b>1,61 [1,29; 2,02]</b>	<b>NNH = 3 [2; 6]</b>	175/233 (75,1)
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	nd
<b>AE <math>\geq 3</math>. stopnia</b>	4/118 (3,4)	7/118 (5,9)	0,57 [0,17; 1,90]	RD = -0,03 [-0,08; 0,03]	bd
<b>SAE ogółem</b>	3/118 (2,5)	4/118 (3,4)	0,75 [0,17; 3,28]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	6/233 (2,6)
<b>Zgon</b>	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	nd
<b>Zakażenia</b>	41/118 (34,7)	33/118 (28,0)	1,24 [0,85; 1,82]	RD = 0,07 [-0,05; 0,19]	89/233 (38,2) <sup>e</sup>
<b>Zakażenia o ciężkim przebiegu</b>	0/118 (0)	4/118 (3,4)	0,11 [0,01; 2,04]	RD = -0,03 [-0,07; 0,003]	bd

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>d</sup>	NNH/RD [95% CI] <sup>d</sup>	n/N (%)
IR <sup>a</sup>	57/118 (48,3)	nd	nd	nd	120/233 (51,5)
IR miejscowe	54/118 (45,8)	nd	nd	nd	117/233 (50,2)
IR systemowe	13/118 (11,0)	nd	nd	nd	27/233 (11,6)
IRR (reakcja związana z wlewem)	nd	20/118 (16,9)	nd	nd	nd
Reakcje anafilaktyczne	5/118 (4,2)	3/118 (2,5)	1,67 [0,41; 6,82]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Nadwrażliwość	58/118 (49,2)	23/118 (19,5)	<b>2,52 [1,67; 3,80]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	bd
Nowotwory	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	nd

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r. oraz 04.12.2023 r. (w grupie 233 pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia do którego zostali przypisani w procesie randomizacji).

a) Reakcje związane z podskórnym wstrzyknięciem leku (IR) o łagodnym 41/57 (71,9) lub umiarkowanym 16/57 (28,1) nasileniu i w większości nie wymagały leczenia (u 16/57 (28,1%) pacjentów IR wymagały standardowej opieki w zakresie podania leku przeciwbólowego np. paracetamolu lub miejscowego podania leku przeciwhistaminowego). Miejscowe i systemowe reakcje związane z podskórnym wstrzyknięciem leku ustąpiły u wszystkich pacjentów. Mediana czasu trwania IR wyniosła 2 dni.

b) Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia do którego zostali przypisani w procesie randomizacji (Po upływie 24 tygodni badania pacjenci z ramienia OKR IV otrzymywali OKR SC).

c) W tym zakażenia górnych dróg oddechowych 18/233 (7,7%), COVID-19 14/233 (6,0%) oraz zakażenia dróg moczowych 10/233 (4,3%).

d) Obliczenia własne.

Tabela 11.

Poszczególne zdarzenia niepożądane dla porównania OKR SC vs OKR IV po 24 tygodniach [7, 9, 11]

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	n/N (%)
<b>IR miejscowe</b>					
Rumień	35/118 (29,7)	nd	nd	nd	81/233 (34,8)
Ból	17/118 (14,4)	nd	nd	nd	40/233 (17,2)
Opuchlizna	10/118 (8,5)	nd	nd	nd	22/233 (9,4)
Świąd	8/118 (6,8)	nd	nd	nd	13/233 (5,6)
<b>IR systemowe</b>					
Ból głowy	3/118 (2,5)	nd	nd	nd	5/233 (2,1)
Uderzenia gorąca ( <i>flushing</i> )	bd	bd	bd	bd	3/233 (1,3)
Nudności	2/118 (1,7)	nd	nd	nd	3/233 (1,3)
<b>IRR (≥3% pacjentów)</b>					
Świąd	nd	4/118 (3,4)	nd	nd	nd
Ból głowy	nd	3/118 (2,5)	nd	nd	nd
Rumień	nd	2/118 (1,7)	nd	nd	nd
Tachykardia	nd	2/118 (1,7)	nd	nd	nd
Podrażnienie gardła	nd	2/118 (1,7)	nd	nd	nd

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	n/N (%)
<b>AE (≥3% pacjentów)</b>					
Infekcje górnych dróg oddechowych	8/118 (6,8)	9/118 (7,6)	0,89 [0,36; 2,23]	RD = -0,01 [-0,07; 0,06]	18/233 (7,7)
Ból głowy	12/118 (10,2)	3/118 (2,5)	<b>4,00 [1,16; 13,81]</b>	<b>NNH = 13 [7; 67]</b>	bd
COVID-19	8/118 (6,8)	5/118 (4,2)	1,60 [0,54; 4,75]	RD = 0,03 [-0,03; 0,08]	14/233 (6,0)
Zapalenie oskrzeli	2/118 (1,7)	6/118 (5,1)	0,33 [0,07; 1,62]	RD = -0,03 [-0,08; 0,01]	bd
Zakażenie dróg moczowych	3/118 (2,5)	5/118 (4,2)	0,60 [0,15; 2,45]	RD = -0,02 [-0,06; 0,03]	10/233 (4,3)
Ból stawowy	2/118 (1,7)	5/118 (4,2)	0,40 [0,08; 2,02]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	bd
Zapalenie w obszarze nosa i gardła	5/118 (4,2)	2/118 (1,7)	2,50 [0,49; 12,63]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Zawroty głowy	2/118 (1,7)	4/118 (3,4)	0,50 [0,09; 2,68]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Upadki	2/118 (1,7)	4/118 (3,4)	0,50 [0,09; 2,68]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Opryszczka ust	4/118 (3,4)	1/118 (0,8)	4,00 [0,45; 35,26]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	bd
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne (&gt;1 pacjenta)</b>					
Neutropenia	4/118 (3,4)	4/118 (3,4)	1,00 [0,26; 3,90]	RD = 0,00 [-0,05; 0,05]	bd
Neutrofilia	0/118 (0)	2/118 (1,7)	0,20 [0,01; 4,12]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Limfopenia	2/118 (1,7)	2/118 (1,7)	1,00 [0,14; 6,98]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd
<b>SAE</b>					
Niepokój	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	bd	bd	1/233 (0,4)
Ból oka	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	bd	bd	1/233 (0,4)
Pseudo rzut MS	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	bd	bd	2/233 (0,9)
Rzut MS	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	bd	bd	1/233 (0,4)
Krwotoczna torbiel jajnika	bd	bd	bd	bd	1/233 (0,4)
Zakażenie układu moczowego	bd	bd	bd	bd	1/233 (0,4)
Intencjonalne samookaleczenie	bd	bd	bd	bd	1/233 (0,4)
Leukopenia, neutropenia, gorączka	bd	bd	bd	bd	1/233 (0,4)

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	n/N (%)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	bd	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	bd	bd
Zakażenie gronkowcowe	bd	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	bd	bd
Cukrzyca	bd	1/118 (0,8)	bd	bd	bd
Zapalenie płuc	bd	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	bd	bd
Ropień podskórny	bd	2/118 (1,7)	bd	bd	bd
Infekcje górnych dróg oddechowych	bd	1/118 (0,8) <sup>c,d</sup>	bd	bd	bd

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

a) Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia do którego zostali przypisani w procesie randomizacji (Po upływie 24 tygodni badania pacjenci z ramienia OKR IV otrzymywali OKR SC).

b) Obliczenia własne.

c) Wymienione SAE ustąpiły do momentu odcięcia zbierania danych (10.03.2023 r.), żadne z SAE nie prowadziło do zmiany dawkowania, ani zaprzestania leczenia.

d) SAE związane z leczeniem.

**Tabela 12.**

**Reakcje na wstrzyknięcie podskórne przy podaniu pierwszej dawki OKR wymagające leczenia objawowego [12]**

Punkt końcowy	OKR SC
	n/N (%)
IR ogółem wymagające leczenia objawowego <sup>a</sup>	16/57 (28,1)
IR systemowe wymagające leczenia objawowego <sup>a</sup>	5/13 (38,5)

a) Leczenie objawowe polegało na podaniu leku przeciwbólowego (np. ibuprofenu, paracetamolu) lub miejscowym podaniu leku przeciwhistaminowego (np. difenhydraminy, cetyryzyny).

**Tabela 13.**

**Stopień nasilenia reakcji na wstrzyknięcie podskórne OKR [7]**

Punkt końcowy	OKR SC
	n/N (%)
IR o nasileniu stopnia 1.	41/57 (71,9)
IR o nasileniu stopnia 2.	16/57 (28,1)
IR o nasileniu stopnia $\geq 3$ .	0/57 (0)

**Tabela 14.**

**Reakcje na wstrzyknięcie podskórne przy podaniu kolejnych dawek okrelizumabu SC [12]**

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	OKR SC <sup>b</sup>		
			n/N (%)		
			IR miejscowe	IR systemowe	$\geq 1$ podanie leku <sup>d</sup>
Dawka 1. IR 1. stopnia	41/118 (34,7)	nd	70/233 (30,0)	10/233 (4,3)	21/233 (9,0)



Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	OKR SC <sup>b</sup>		
			n/N (%)		
			IR miejscowe	IR systemowe	≥1 podanie leku <sup>d</sup>
Dawka 2.	IR 2. stopnia	16/118 (13,6)	22/233 (9,4)	10/233 (4,3)	
	IR 1. stopnia	36/118 (30,5)	32/115 (27,8)	67/229 (29,3)	4/229 (1,7)
Dawka 3.	IR 2. stopnia	3/118 (2,5)	7/115 (6,1)	1/229 (0,4)	2/229 (0,9)
	IR 1. stopnia	33/114 (28,9)	31/111 (27,9)	43/147 (29,3)	2/147 (1,4)
Dawka 4.	IR 2. stopnia	4/114 (3,5)	0/111 (0)	5/147 (3,4)	2/147 (1,4)
	IR 1. stopnia	11/30 (36,7)	10/33 (30,3)	11/30 (36,7)	1/30 (3,3)
	IR 2. stopnia	3/30 (10,0)	1/33 (3,0)	2/30 (6,7)	1/30 (3,3)

Punkt odcięcia zbierania danych: 04.12.2023 r.

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia do którego zostali przypisani w procesie randomizacji (Po upływie 24 tygodni badania pacjenci z ramienia OKR IV otrzymywali OKR SC).

c) Obliczenia własne.

d) Przynajmniej jedno podanie standardowo stosowanego leku przeciwbólowego lub antyhistaminowego (doustnie lub miejscowo).

Tabela 15.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała powstałe podczas leczenia [7, 8]

Punkt końcowy		OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	RR	RD	P
		n/N (%)	n/N (%)	[95%CI] <sup>b</sup>	[95% CI] <sup>b</sup>	
Występowanie przeciwciał przeciwko OKR	baseline	1/117 (0,9)	1/116 (0,9)	0,99 [0,06; 15,66]	RD = -0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	24. tydzień	bd (0)	bd (0)	nd	nd	nd
Występowanie przeciwciał przeciwko rHuPH20	baseline	3/52 (5,8)	4/62 (6,5)	0,89 [0,21; 3,82]	RD = -0,01 [-0,09; 0,08]	bd
	24. tydzień	bd (0)	bd (0)	nd	nd	nd

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) Obliczenia własne.

## 4.6. Jakość życia

Wyniki raportowane przez pacjentów uzyskano z wykorzystaniem kwestionariusza do oceny satysfakcji z formy podania leku TASQ-SC, ang. *Treatment Administration Satisfaction Questionnaire*, który składa się z 13 pytań. Odpowiedzi na każde z pytań pacjent udziela w 3-punktowej lub 5-punktowej skali Likert'a, gdzie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z ocenianej formy podaży leku. Ocenę przeprowadzono w 1. dniu, 24. tygodniu i w 48. tygodniu leczenia. W 48. tygodniu ponad 90% pacjentów wyrażało zadowolenie z podskórnej formy podania OKR, podobny odsetek pacjentów uznawał procedurę wstrzyknięć podskórnych za wygodną lub bardzo wygodną. Dodatkowo, w odczuciu ponad

90% pacjentów czas podania leku drogą podskórną był odpowiedni, podczas wstrzyknięcia podskórnego pacjenci nie odczuwali bólu lub ból miał łagodne nasienie, a podskórna forma podania OKR była godna zalecenia innym pacjentom. Równie wysoki odsetek pacjentów nie odczuwał (lub odczuwał nieznaczne) restrykcje fizyczne związane z objawami niepożądanymi w miejscu podania podskórnego leku. W odczuciu ponad 90% chorych, czas konsultacji pielęgniarskich lub lekarskich w sprawie stwardnienia rozsianego był w pełni wystarczający (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Wyniki oceny satysfakcji pacjentów z formy podania leku – kwestionariusz TASQ-SC [11, 12]

Punkt końcowy		OKR SC <sup>a</sup>
		n/N (%)
<b>Satysfakcja z leczenia</b>	<b>48. tydzień</b>	205/222 (92,3)
<b>Brak bólu, ani łagodnego bólu podczas podawania podskórnej formy leku</b>	<b>48. tydzień</b>	202/222 (91,0)
<b>Brak bólu, ani łagodnego bólu w miejscu podania podskórnej formy leku</b>	<b>48. tydzień</b>	194/222 (87,4)
<b>Brak opuchlizny, ani opuchlizny o niewielkim nasileniu w miejscu wstrzyknięcia podskórnego</b>	<b>48. tydzień</b>	198/222 (89,2)
<b>Brak zaczerwienienia, ani zaczerwienienia o niewielkim nasileniu w miejscu wstrzyknięcia podskórnego</b>	<b>48. tydzień</b>	183/221 (82,8)
<b>Objawy niepożądane o nasileniu o wiele niższym lub niższym niż spodziewane</b>	<b>48. tydzień</b>	136/222 (61,3)
<b>Odpowiedni czas podania leku</b>	<b>48. tydzień</b>	200/221 (90,5)
<b>Czas podania leku zgodny z oczekiwanym</b>	<b>48. tydzień</b>	162/221 (73,3)
<b>Czas wymagany do podania leku nie stanowił problemu</b>	<b>48. tydzień</b>	192/221 (86,9)
<b>Niewielkie ograniczenia fizyczne lub brak ograniczeń fizycznych spowodowane objawami niepożądanymi w miejscu wstrzyknięcia podskórnego</b>	<b>48. tydzień</b>	211/222 (95,1)
<b>Wygoda stosowania</b>	<b>48. tydzień</b>	200/222 (90,1)
<b>Zdecydowanie wystarczający czas konsultacji z pielęgniarką lub lekarzem w sprawie choroby</b>	<b>48. tydzień</b>	206/222 (92,8)
<b>Skłonność do polecenia podskórnej formy podania leku innym pacjentom</b>	<b>48. tydzień</b>	209/222 (94,1)

Punkt odcięcia zbierania danych: 04.12.2023 r.

a) Pacjenci z ramienia OKR IV wypełnili kwestionariusz TASQ-IV w 1. dniu leczenia, a następnie – kwestionariusz TASQ-SC w 24. i w 48. tygodniu leczenia.

## 5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu (OKR) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na stronach URPL, EMA i MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla okrelizumabu. Zestawienie informacji o możliwości wystąpienia ryzyka związanego ze stosowaniem OKR zidentyfikowanego w systemie FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*) dostępne jest w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Zestawienie odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania okrelizumabu

Data	Treść komunikatu	Ref.
lipiec–wrzesień 2023	Ryzyko uszkodzenia funkcji wątroby w następstwie leczenia jest przedmiotem oceny FDA.	[19]
lipiec–wrzesień 2022	Ryzyko infekcji i ryzyko piodermii zgorzelinowej jest przedmiotem oceny FDA.	[20]
styczeń–marzec 2022	Ryzyko postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej jest przedmiotem oceny FDA.	[21]
lipiec–wrzesień 2021	Ryzyko wystąpienia zawału serca jest przedmiotem oceny FDA.	[22]
styczeń–marzec 2021	Ryzyko wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia okrężnicy jest przedmiotem oceny FDA.	[23]
kwiecień–czerwiec 2020	Ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B jest przedmiotem oceny FDA.	[24]
październik–grudzień 2019	Ryzyko ciężkiego zakażenia wirusem opryszczki jest przedmiotem oceny FDA.	[25]
lipiec–wrzesień 2018	W styczniu 2020 roku zaktualizowano ChPL produktu leczniczego Ocrevus w zakresie ostrzeżenia związanego z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej.	[26]

### RAPORTY EMA (EUDRAVIGILANCE) I RAPORTY WHO (VIGIBASE)

Dane agencji EMA, pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym są gromadzone z wykorzystaniem systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia są wykorzystywane do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz do monitorowania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Należy zauważyć, że nie wszystkie zgłoszone zdarzenia

niepożądane są związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez dany lek. Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych dla okrelizumabu zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance wyniosła 9 788 (stan na 16.06.2024 r.) [27].

Dodatkowo, w aneksie (Aneks D) zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu zgłoszenia pierwszego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu okrelizumabu (rok 2008) zaraportowano 41 873 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grup: infekcje i infestacje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [28].

## 6. Wnioski

Wśród pacjentów z RRMS i PPMS podanie podskórne SC okrelizumabu wiąże się z uzyskaniem podobnych efektów klinicznych jak w przypadku podania leku drogą dożylną. Wyniki badania OCARINA II wskazują na przynajmniej równoważność leczenia dożylną i podskórną formą podania okrelizumabu. Dla podskórnej i dożylnej formy podania okrelizumabu obserwowano bardzo zbliżony efekt leczenia w postaci szybkiej i utrzymującej się deplecji limfocytów B. Na podstawie dostępnych wyników badania OCARINA II wykazano, że leczenie okrelizumabem SC w czasie 48 tygodni prowadzi do niemal całkowitego zahamowania aktywności MS w ocenie klinicznej, tj. brak rzutów choroby, oraz radiologicznej – brak nowych zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie oraz nowych i/lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w badaniu obrazowym MRI mózgu.

Okrelizumab w postaci podskórnej był dobrze tolerowany przez pacjentów włączonych do badania klinicznego OCARINA II. W badaniu u większej liczby chorych leczonych formą SC w porównaniu z IV wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Różnica ta była spowodowana zdarzeniami występującymi po podaniu podskórnym (IR), jednak trzeba podkreślić, że wszystkie z nich były łagodne (stopień 1. lub 2.) i szybko ustępowały. Ponadto nie zidentyfikowano zwiększonego ryzyka wystąpienia nowych AE po podaniu podskórnym względem znanych uprzednio AE związanych z podawaniem okrelizumabu drogą dożylną. Do 24 tygodnia trwania badania OCARINA II nie obserwowano ponadto wystąpienia przeciwciał przeciwleukowych występujących podczas leczenia ani przeciwciał przeciwko rHuPH20.

Terapia okrelizumabem w formie wstrzyknięć podskórnych została bardzo dobrze oceniona przez pacjentów w zakresie wpływu na poziom ich jakości życia. Ponad 90% chorych było zadowolonych z tej formy podania leku, a także oceniło ją jako wygodną lub bardzo wygodną do stosowania. Także czas trwania podania wynoszący ok. 10 minut został bardzo dobrze oceniony przez chorych otrzymujących okrelizumab.

## 7. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Brak opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przyczyną jest krótki czas, jaki upłynął od momentu rejestracji okrelizumabu w postaci podskórnej (SC) do złożenia wniosku. Istnieją jednak dowody na przynajmniej równoważność terapii okrelizumabem SC oraz IV (badanie OCARINA II). Okrelizumab IV jest lekiem o ugruntowanej skuteczności i bezpieczeństwie, z ponad 10 letnim okresem stosowania w ramach badań klinicznych. Co więcej, ponad 350 tys. pacjentów było leczonych okrelizumabem IV w ramach badań klinicznych, badań po rejestracyjnych i w praktyce klinicznej, co odpowiada ponad 1 000 000 pacjento-lat ekspozycji [8, 9].
2. Badanie nie było zaślepienie jednak ze względu na specyfikę metody podawania – trwające ok. 2 godzin, uciążliwe dla pacjenta podanie dożylnie, nie było zasadności narażenia pacjentów z chorobą przewlekłą o postępującym charakterze na dodatkowe niedogodności związane z wydłużeniem całkowitego czasu podania leku. Ponadto w przypadku podwójnego zaślepienia nie byłaby możliwa ocena i porównanie jakości życia pacjentów stosujących formę IV lub SC.

## 8. Dyskusja

Stwardnienie rozsiane (MS) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Rzutowo-remisyjna postać MS (RRMS) jest najczęściej występującą odmianą tej choroby, diagnozowaną nawet u 80–90% chorych. Postać ta charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych objawów neurologicznych (rzutów), po których następują okresy wyciszenia choroby. Z reguły w początkowej fazie choroby remisja związana jest całkowitym ustąpieniem objawów, z czasem jednak stan zdrowia chorego pogarsza się w wyniku deficytu neurologicznego, który pozostaje po rzutach choroby. Istotne staje się zatem zapobieganie rzutom, a w przypadku ich wystąpienia umożliwienie odzyskania jak największej sprawności. Z kolei postać pierwotnie postępująca postać choroby (PPMS) występuje u ok. 10% pacjentów i charakteryzuje się stopniową, stałą progresją niesprawności od początku trwania choroby. U większości pacjentów nie obserwuje się, typowego dla postaci rzutowo-remisyjnej, okresowego występowania rzutów, po których następują okresy wyciszenia choroby.

Leczenie stwardnienia rozsianego obejmuje trzy podstawowe obszary – leczenie rzutu choroby, leczenie objawów towarzyszących chorobie oraz leczenie modyfikujące jej przebieg (DMT). Obecnie nie istnieje terapia, która powodowałaby wyleczenie MS lub pozwalała całkowicie zatrzymać postęp choroby. Dlatego bardzo ważne jest, aby DMT poprzez spowalnianie progresji MS pozwoliła jak najdłużej nie dopuszczać do postępującej niesprawności pacjenta.

W odpowiedzi na zapotrzebowanie na skuteczną terapię MS w 2018 roku rejestrację na terapię Unii Europejskiej uzyskał nowoczesny lek – okrelizumab (OKR), humanizowane przeciwciało monoklonalne, wybiórczo nakierowane na limfocyty B posiadające antygen CD20, pozwalający uzyskać redukcję częstości rzutów MS, obniżający ryzyko progresji niesprawności, a także zmniejszający liczbę nowych zmian demielinizacyjnych i ilości obszarów przewlekłego uszkodzenia mózgu widocznych w obrazie MRI.

Okrelizumab jest lekiem o udowodnionej, wysokiej skuteczności. Produkt stosowany w postaci do podawania dożylnego został przebadany w ramach szeregu dużych badań randomizowanych we wskazaniach obejmujących RMS (OPERA I i II) oraz PPMS (ORATORIO). Najnowsze dane obejmujące aktualnie już nawet 10-letni okres obserwacji wskazują na bardzo wysoką długoterminową skuteczność okrelizumabu w zakresie redukcji częstości występowania rzutów choroby, spowolnienia progresji i zmniejszenia aktywności choroby, a także poprawy jakości życia i ogólnego funkcjonowania pacjentów z MS.

Obecnie okrelizumab w postaci do stosowania dożylnego jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.29 we wskazaniach obejmujących RRMS i PPMS. Należy w tym miejscu dodać, że w przypadku PPMS okrelizumab jest jedyną refundowaną obecnie terapią. Natomiast od 20 czerwca



2024 roku rejestracją w Unii Europejskiej została objęta jego postać do stosowania podskórnego we wskazaniach do stosowania tożsamyh ze wskazaniami dla postaci do podawania dożylnego. Podanie podskórne leku wiąże się w wygodą pacjenta oraz optymalnym wykorzystaniem zasobów jednostek opieki zdrowotnej personelu, stąd istnieje potrzeba udostępnienia pacjentom leku w formie podań podskórnych.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III OCARINA II, w ramach którego porównywano bezpośrednio OKR SC z OKR IV. Badanie kliniczne OCARINA II przeprowadzono celem wykazania, że ekspozycja na działanie okrelizumabu podanego drogą podskórną jest nie gorsza (*non-inferiority*) niż w przypadku okrelizumabu podawanego drogą dożylną u pacjentów z RRMS i PPMS.

W oparciu o wyniki bezpośredniego porównania podskórnej i dożylnej podaży okrelizumabu w badaniu OCARINA II, można wnioskować o porównywalnym stosunku korzyści do ryzyka w przypadku obu form podania leku. Porównywalna skuteczność i oraz akceptowalne bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu we wstrzyknięciach podskórnych względem infuzji dożylnych, wraz z mniejszym obciążeniem dla pacjenta i personelu medycznego związanym z podskórnym podaniem okrelizumabu, niż w przypadku infuzji dożylnej przy zachowaniu wysokiego compliance (tj. przestrzeganie zaleceń i pozostawanie w terapii), przekłada się na addytywną korzyść z wprowadzenia nowej formy podania leku. Czas pozostawania w leczeniu i przestrzeganie zaleceń DMT są kluczowe dla osiągnięcia celów terapeutycznych w SM. Wcześniejsze badania wykazały, że wyższy compliance stosowania DMT skutkuje mniejszą liczbą nawrotów choroby, zmniejszeniem kosztów opieki zdrowotnej i poprawą aktywności zawodowej u pacjentów z SM [29–32].

MS jest schorzeniem, w którym bardzo istotnym czynnikiem jest jakość życia i możliwość sprawnego funkcjonowania pacjenta, w tym szczególnie niedopuszczanie do rozwoju niesprawności. Ponad 90% pacjentów z badania OCARINA II wyrażało zadowolenie z podskórnej formy podania OKR, a podobnie wysoki odsetek pacjentów uznawał procedurę wstrzyknięć podskórnych za wygodną lub bardzo wygodną. Dodatkowo, w odczuciu ponad 90% pacjentów czas podania leku drogą podskórną był oceniony jako optymalny i odpowiedni.

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym powinni mieć dostęp do szerokiego wyboru skutecznych opcji terapeutycznych z uwzględnieniem optymalnej drogi podania leku. Podanie leku w formie wstrzyknięć podskórnych stanowi mniejsze obciążenie dla systemu leczenia niż wymóg infuzji dożylnej. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie okrelizumabem w formie podskórnej będą rzadziej korzystać z hospitalizacji jednodniowej. Skrócenie czasu podania leku będzie przekładało się na wyższą dostępność leczenia.

Podsumowując, terapia okrelizumabem jest leczeniem pozwalającym na uzyskanie kontroli nad trudną i uciążliwą chorobą, jaką jest stwardnienie rozsiane. Nowa, podskórna forma podania okrelizumabu będzie stanowić wygodną i optymalną opcję terapeutyczną dla pacjentów.



## 9. Zestawienie weryfikacyjne

**Tabela 18.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej**

Wymaganie	Rozdział/Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AKL Rozdz. 3 Aneks B, C APD Rozdz. 7
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks B
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks C
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5
<b>§ 4.4</b>	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

# Bibliografia

1. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (18.6.2024).
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
3. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf>.
4. [REDACTED]
5. Shea B, Reeves B, Wells C, Thuku M, Hamel M, Moran C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
6. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
7. EMA. *Assessment report. Ocrevus (ocrelizumab)*. EMA/CHMP/227886/2024. 2024.
8. Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Figueiredo C, Wolf C, Schneble H-M, Bortolami O, Kletzl H, Bursic L, Zecevic D, Centonze D. (2023) Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis: Results of the Phase III OCARINA II Study. *Multiple Sclerosis Journal* 29(3):1060–1061.
9. Newsome S, Figueiredo C, Wolf C, Clinch S, Kletzl H, Bortolami O, Giacobino C, Shen Y-A, Townsend B, Zecevic D, Centonze D, Bermel, R, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L. (2024) OCARINA Clinical Trial Program: Dose Selection and Non-Inferiority of Ocrelizumab Administered Subcutaneously in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis or Primary Progressive Multiple Sclerosis. *ACTRIMS Forum* P101.
10. Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L, Figueiredo C, Townsend B, Wolf C, Zecevic D, Giacobino C, Bortolami O, Shen Y-A, Kletzl H, Clinch S, Centonze D. (2024) OCARINA II, Phase III Study: Results of Subcutaneous Ocrelizumab Administration in Patients with Multiple Sclerosis (S31.006). *Neurology* 102(17\_supplement\_1):3597.
11. Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L, Figueiredo C, Townsend B, Wolf C, Zecevic D, Giacobino C, Bortolami O, Shen Y, Kletzl H, Clinch S, Centonze D. (2024) Subcutaneous Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis: Results of the Phase III OCARINA II Study (S31.001). the 76th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN) Dostęp: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/aan-2024/medical-material/AAN-2024-presentation-newsome-subcutaneous-ocrelizumab-in-patients-pdf.html> (18.6.2024).
12. Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L, Bermel R, Honeycutt W, Isbell C, Figueiredo C, Wolf C, Townsend B, Augustin A, Zecevic D, Giacobino C, Bortolami O, Shen Y, i in. (2024) Ocrelizumab Administered Subcutaneously: Results From the Clinical Development Program. Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) Annual Meeting Dostęp: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/cmssc-2024/medical-material/CMSC-2024-presentation-newsome-ocrelizumab-administered-pdf.html> (28.6.2024).
13. Hoffmann-La Roche. *A Study To Investigate The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety And Radiological And Clinical Effects Of Subcutaneous Ocrelizumab Versus Intravenous Ocrelizumab In Patients With Multiple Sclerosis*. 2024.
14. Hoffmann-La Roche. *A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Radiological and Clinical Effects of Subcutaneous (SC) Ocrelizumab versus Intravenous (IV) Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis*. 2021.
15. Newsome SD, Goldstick L, Robertson DS, Bowen JD, Naismith RT, Townsend B, Figueiredo C, Kletzl H, Giraudon M, Bortolami O, Zecevic D, Giacobino C, Clinch S, Shen Y, Deol-Bhullar G, i in. (2024) Subcutaneous ocrelizumab in multiple sclerosis: Results of the Phase 1b OCARINA I study. *Ann Clin Transl Neurol* 3.52229.
16. Hoffmann-La Roche. *A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study To Investigate The Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Subcutaneous Ocrelizumab Administration In Patients With Multiple Sclerosis*. 2024.

- 17.EMA. (2010) Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf) (18.6.2024).
- 18.FDA. (2022) Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations. Dostęp: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioavailability-studies-submitted-ndas-or-ind-general-considerations> (18.6.2024).
- 19.FDA. July - September 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (18.6.2024).
- 20.FDA. July - September 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (18.6.2024).
- 21.FDA. January - March 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (18.6.2024).
- 22.FDA. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (18.6.2024).
- 23.FDA. January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (18.6.2024).
- 24.FDA. April - June 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (18.6.2024).
- 25.FDA. October - December 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (18.6.2024).
- 26.FDA. July - September 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (18.6.2024).
- 27.EMA. EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#> (18.6.2024).
- 28.WHO. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (18.6.2024).
- 29.Pardo G, Pineda ED, Ng CD, Bawa KK, Sheinson D, Bonine NG. (2022) Adherence to and Persistence with Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis Over 24 Months: A Retrospective Claims Analysis. *Neurol Ther* 11(1):337–351.
- 30.Burks J, Marshall T, Ye X. (2017) Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *CEOR* Volume 9:251–260.
- 31.Yermakov S, Davis M, Calnan M, Fay M, Cox-Buckley B, Sarda S, Duh MS, Iyer R. (2015) Impact of increasing adherence to disease-modifying therapies on healthcare resource utilization and direct medical and indirect work loss costs for patients with multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics* 18(9):711–720.
- 32.Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, Phillips AL, Stewart M, Meletiche DM. (2012) Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *Journal of Medical Economics* 15(3):601–609.

# Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy.....	12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	13
Tabela 3.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	18
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badania RCT dla OKR wg skali Cochrane (RoB2).....	23
Tabela 5.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki dla porównania OKR SC vs OKR IV [8, 14].....	25
Tabela 6.	Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie leczenia okrelizumabem [10].....	27
Tabela 7.	Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR SC vs OKR IV (dane dychotomiczne) [8].....	27
Tabela 8.	Częstość zmian w obrazie MRI dla porównania OKR SC vs OKR IV [10, 14].....	28
Tabela 9.	Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR SC vs OKR IV [8, 10].....	28
Tabela 10.	Zdarzenia niepożądane dla porównania OKR SC vs OKR IV po 24 tygodniach [8, 10, 14].....	29
Tabela 11.	Poszczególne zdarzenia niepożądane dla porównania OKR SC vs OKR IV po 24 tygodniach [8, 10, 14]	30
Tabela 12.	Reakcje na wstrzyknięcie podskórne przy podaniu pierwszej dawki OKR wymagające leczenia objawowego [11].....	32
Tabela 13.	Stopień nasilenia reakcji na wstrzyknięcie podskórne OKR [14].....	32
Tabela 14.	Reakcje na wstrzyknięcie podskórne przy podaniu kolejnych dawek okrelizumabu SC [11].....	32
Tabela 15.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała powstałe podczas leczenia [7, 14].....	33
Tabela 16.	Wyniki oceny satysfakcji pacjentów z formy podania leku – kwestionariusz TASQ-SC [10, 11]..	34
Tabela 17.	Zestawienie odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania okrelizumabu	35
Tabela 18.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej.....	41
Tabela 19.	Skrócona ocena wiarygodności badania RCT dla OKR wg skali Cochrane (RoB2).....	46
Tabela 20.	Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie leczenia okrelizumabem SC w dawce 920 mg (OCARINA I) [15].....	48
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia okrelizumabem SC w dawce 920 mg (OCARINA I) [15]	48
Tabela 22.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed).....	49
Tabela 23.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	49
Tabela 24.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane.....	50
Tabela 25.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia.....	50
Tabela 26.	Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej.....	52
Tabela 27.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OCARINA II na podstawie Cochrane Handbook	58
Tabela 28.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OCARINA I na podstawie Cochrane Handbook.	64
Tabela 29.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu okrelizumabu raportowanych przez WHO (stan na 16.06.2024) [28].....	67
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA.....	20
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania przeprowadzona 23.06.2023 roku.....	21
Rysunek 3.	Schemat badania OCARINA II.....	24
Rysunek 4.	Schemat badania OCARINA I.....	47
Wykres 1.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki dla porównania OKR SC vs OKR IV przedstawione na wykresach ramka-wąsy [14].....	25
Wykres 2.	Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 24 tyg. leczenia dla porównania OKR SC vs OKR IV [8]	26
Wykres 3.	Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 48 tyg. leczenia [10].....	26
Wykres 4.	Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 24 tyg. leczenia (OCARINA I) [15].....	47

# Aneks A. Badanie OCARINA I

W badaniu fazy 1b OCARINA I przeprowadzono selekcję dawki OKR SC. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię, w którym OKR SC był przyjmowany w dawce zgodnej z ChPL (tj. 920 mg).

## A.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania

### OCARINA I

OCARINA I to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy Ib (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT), które miało na celu określenie czy podskórne wstrzyknięcie OKR jest bezpieczne dla pacjentów z RRMS i PPMS oraz wyznaczenie dawki OKR SC o dopasowanym AUC do OKR podawanego dożylnie w dawce 600 mg.

Kryteria kwalifikacji do badania OCARINA I spełnili dorośli pacjenci z diagnozą RMS lub PPMS na podstawie kryteriów McDonalda z 2017 roku, którzy na początku badania mieli wynik oceny stanu niepełnosprawności w skali EDSS 0–6,5 punktów. Jeżeli wynik w skali EDSS był <2, kwalifikowano pacjentów, u których choroba trwała nie dłużej niż 15 lat.

W procesie randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 1:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednej z grup:

- 35 osób do kohorty A5 – pacjentów leczonych OKR podawanym SC w dawce 1200 mg;
- 35 osób do kohorty AA – pacjentów leczonych OKR podawanym IV w dawce 600 mg.

W oparciu o analizę punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki wyznaczono dawkę OKR SC 920 mg odpowiadającą OKR IV w dawce 600 mg. Zdecydowano o zmianie dawki OKR SC z 1200 mg na 920 mg. W związku z podjętą decyzją, 6. ostatnich pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do kohorty A5 otrzymało OKR SC wyłącznie w dawce 920 mg. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 6. pacjentów z kohorty A5, którzy otrzymali OKR SC w dawce zgodnej z zarejestrowaną, tj. 920 mg.

Pacjenci z grupy badanej otrzymywali premedykację (deksametazon oraz lek przeciwhistaminowy doustnie) krótko przed wstrzyknięciem okrelizumabu SC, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali premedykację (metyloprednizolon oraz lek przeciwhistaminowy dożylnie) na 30–60 min przed podaniem okrelizumabu IV. Okres obserwacji po podaniu OKR wynosił co najmniej 12 tygodni. Następnie, pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia OKR SC w dawce 920 mg przyjmowanym co



24 tygodnie przez okres nie dłuższy niż 3 lata (6 wstrzyknięć leku). Schemat badania przedstawiono poniżej (Rysunek 4).

Przedstawiono charakterystykę populacji 6 pacjentów leczonych OKR SC w dawce 920 mg. Średnia wieku pacjentów wyniosła 36,8 lat. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn, tj. 66,7%. Średni czas od pojawienia się pierwszych objawów MS wynosił 9,2 lat, z kolei średni czas od diagnozy MS wyniósł 7,7 lat.

Celem badania było określenie farmakokinetyki badanego leku, poprzez ocenę AUC na podstawie stężenia OKR w surowicy po podaniu OKR SC w porównaniu z wlewem OKR IV w określonych punktach czasowych. Do pozostałych punktów końcowych należały profil bezpieczeństwa terapii, zmiana względem *baseline* ocenianych parametrów życiowych, zmiana względem *baseline* wyników klinicznych badań laboratoryjnych, ocena nasilenia bólu związanego z podskórnym podaniem leku w wizualnej skali analogowej, ocena miejscowych objawów związanych ze wstrzyknięciem leku, występowanie przeciwciał przeciwleukowych (ADA) przeciw OKR po podaniu OKR SC oraz po podaniu OKR IV oraz występowanie przeciwciał przeciwko rHuPH20 związanych z leczeniem po podaniu OKR SC w porównaniu z *baseline*, deplecja limfocytów B CD19+ ( $\leq 5$  komórek/ $\mu$ l), a także wyniki raportowane przez pacjentów.

Wyniki z zakresu farmakokinetyki analizowano w populacji wszystkich pacjentów, z mierzalnymi stężeniami OKR w surowicy, o ile nie wystąpiły znaczące odstępstwa od protokołu badania lub brak dostępnych danych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, immunogenności, farmakodynamiki i preferencji względem drogi podania leku przedstawiono z wykorzystaniem statystyki opisowej.

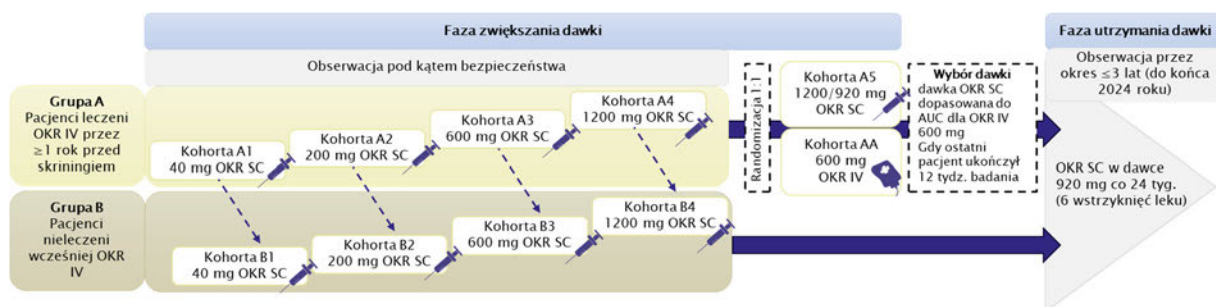
Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia RoB2. Ryzyko błędu budziło pewne zastrzeżenia w domenie 1., 4. oraz 5., w pozostałych domenach ryzyko RoB oceniono jako niskie (Tabela 19). Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

**Tabela 19.**  
Skrócona ocena wiarygodności badania RCT dla OKR wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	OCARINA II
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	<i>PZ</i>
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	<i>N</i>
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	<i>N</i>
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	<i>PZ</i>
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	<i>PZ</i>
Podsumowanie	<i>PZ</i>

*W* – wysokie; *N* – niskie; *PZ* – pewne zastrzeżenia

**Rysunek 4.**  
**Schemat badania OCARINA I**

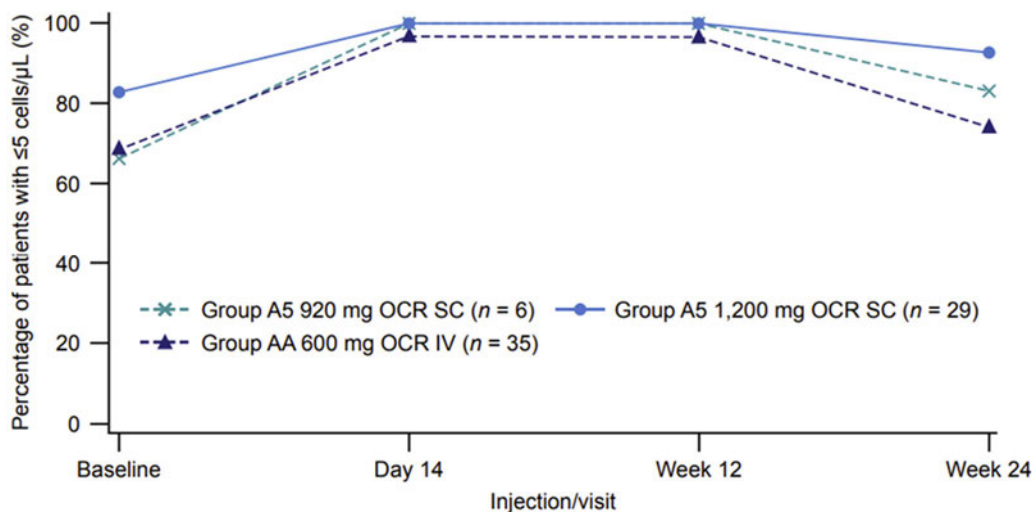


## A.2. Wyniki badania OCARINA I

### A.2.1. Farmakodynamika

W badaniu OCARINA I, deplecję limfocytów B CD19+ ( $\leq 5$  komórek/ $\mu$ l) we krwi po 24 tygodniach leczenia OKR SC w dawce 920 mg, osiągnęło 83,3% pacjentów, na początku okresu obserwacji odsetek – wyniósł 66,7% (Wykres 4, Tabela 20).

**Wykres 4.**  
**Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 24 tyg. leczenia (OCARINA I) [15]**



W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię, w którym OKR SC był przyjmowany w dawce 920 mg.

Źródło: Newsome 2024d [15].

Punkt odjęcia zbierania danych: 15.11.2023 r.



**Tabela 20.**  
**Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie leczenia okrelizumabem SC w dawce 920 mg (OCARINA I) [15]**

Punkt końcowy	OKR SC, 920 mg <sup>a</sup>	
		n/N (%)
Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B CD19+ (≤5 komórek/μl)	baseline	4/6 (66,7)
	24. tydzień	5/6 (83,3)

Punkt odcięcia zbierania danych: 15.11.2023 r.

a) Pacjenci z kohorty A5, leczeni wcześniej OKR IV, którzy otrzymali OKR SC w dawce 920 mg w ramach badania OCARINA I.

## A.2.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem w trakcie leczenia OKR SC w dawce 920 mg, wystąpiły u 83,3% pacjentów. Nie obserwowano ciężkich AE, ani AE prowadzących do zgonu. Reakcje związane z podskórnym podaniem leku (IR) wystąpiły u 50% pacjentów, wszystkie IR miały zasięg miejscowy (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia okrelizumabem SC w dawce 920 mg (OCARINA I) [15]**

Punkt końcowy	OKR SC
	n/N (%)
AE ogółem	5/6 (83,3)
AE związane z leczeniem	3/6 (50,0)
AE prowadzące do utraty z badania	0/6 (0)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0/6 (0)
SAE ogółem	0/6 (0)
Zgon	0/6 (0)
Zakażenia	2/6 (33,3)
Zakażenia o ciężkim przebiegu	0/6 (0)
IR	3/6 (50,0)
IR miejscowe	3/6 (50,0)
IR systemowe	0/6 (0)
Reakcje anafilaktyczne	0/6 (0)
Nadwrażliwość	0/6 (0)

Punkt odcięcia zbierania danych: 27.01.2023 r.

# Aneks B. Przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł

## B.1. Strategia wyszukiwania badań

**Tabela 22.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	ocrelizumab OR ocrevus OR "r 1594" OR r1594 OR "pr 070769" OR pr070769	1 053	1 088
2.	subcu* OR "sc" OR "s.c." OR "SQ" OR "Sub-Q" OR SubQ	445 189	449 382
3.	#1 AND #2	45	47
4.	#3 Filters: from 2024/04/01 - 2024/06/23	nd	2
<b>Data przeszukania: 18 kwietnia 2024 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 czerwca 2024 roku</b>			

**Tabela 23.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	ocrelizumab OR ocrevus OR 'r 1594' OR r1594 OR 'pr 070769' OR pr070769	4 874	5 145
2.	subcu* OR 'sc' OR 's.c.' OR 'sq' OR 'sub-q' OR subq	1 130 658	1 149 780
3.	#1 AND #2	490	509
4.	#3 AND [embase]/lim	485	504
5.	#4 AND [01-04-2024]/sd NOT [23-06-2024]/sd	nd	19
<b>Data przeszukania: 18 kwietnia 2024 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 czerwca 2024 roku</b>			

**Tabela 24.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	ocrelizumab OR ocrevus OR "r 1594" OR r1594 OR "pr 070769" OR pr070769	368	377
2.	subcu* OR "sc" OR "s.c." OR "SQ" OR "Sub-Q" OR SubQ	67 676	69 093
3.	#1 AND #2	62	69
4.	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2024 to present	nd	7
<b>Data przeszukania: 18 kwietnia 2024 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 czerwca 2024 roku</b>			

## B.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

**Tabela 25.**  
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	<b>Bayas 2023</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	Ther Adv Neurol Disord. 2023 Jan 24;16:17562864221146836. doi: 10.1177/17562864221146836. eCollection 2023.
2.	<b>Bigaut 2022</b>	Interwencja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, brak informacji na temat postaci podania okrelizumabu. (Pacjenci leczeni we Francji w latach 2011–2019)	J Neurol. 2022 Jun;269(6):3295-3300. doi: 10.1007/s00415-021-10950-7. Epub 2022 Jan 4.
3.	<b>Chen 2023</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	Journal of the American Pharmacists Association. 2023;63:8-22.e23
4.	<b>Chylińska 2023</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	Multiple Sclerosis International, vol. 2023, Article ID 4130557, 11 pages, 2023. <a href="https://doi.org/10.1155/2023/4130557">https://doi.org/10.1155/2023/4130557</a>
5.	<b>Deisenhammer 2017</b>	Interwencja	List, który dotyczy badań oceniających okrelizumab, podawany w postaci infuzji dożylniej.	New England Journal of Medicine. 2017;376:1692-1694
6.	<b>Del Mar Sanchez Suarez 2020</b>	Interwencja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, brak informacji na temat postaci podania okrelizumabu. (Pacjenci leczeni w Hiszpanii w latach 2018–2019)	Pharmacy Education. 2020;20:60.
7.	<b>Dimitriou 2023</b>	Interwencja	Opracowanie wtórne, okrelizumab, podawany w postaci infuzji dożylniej.	CNS Drugs. 2023;37:69-92.
8.	<b>dos Santos 2022</b>	Interwencja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jeden z włączonych do badania pacjentów otrzymywał okrelizumab, brak informacji na temat postaci podania okrelizumabu.	Medicina (Brazil). 2022;55:4. <a href="https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmp.2022.196823">https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmp.2022.196823</a>
9.	<b>Drudge 2023</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	Future Neurology. 2023;18: 3 Article Number 1380. doi: 10.2217/fnl-2023-0009

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
10.	<b>Ezabadi 2023</b>	Interwencja	Badanie przekrojowe opublikowane jako abstrakt konferencyjny, w którym oceniano zmianę przyjmowanych leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym. Jako jeden z leków wymieniono okrelizumab, nie podano informacji na temat postaci podania leku.	Multiple Sclerosis Journal. 2023;29:963-964.
11.	<b>Gonzalez-Lorenzo 2024</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024: Issue 1. Art. No.: CD011381.doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub3
12.	<b>Iaffaldano 2024</b>	Interwencja	Badanie przekrojowe (w oparciu o dane z rejestru, pozyskane w 2020 r.), w którym oceniano zmianę przyjmowanych leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym. Jako jeden z leków wymieniono okrelizumab, nie podano informacji na temat postaci podania leku.	J Neurol. 2024 Mar;271(3):1150-1159. doi: 10.1007/s00415-023-12137-8. Epub 2023 Dec 22.
13.	<b>Jakimovski 2024</b>	Interwencja	Opracowanie wtórne, okrelizumab, podawany w postaci infuzji dożylniej.	The Lancet. 2024;403:183-202.
14.	<b>Lin 2022</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022: Issue 5. Art. No.: CD013247. doi: 10.1002/14651858.CD013247.pub2
15.	<b>Pardo 2022</b>	Interwencja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, populacja pacjentów leczonych w latach 2016–2019. Porównano stosowanie się do zleczonej terapii modyfikującej przebieg choroby (DMT), tj. przyjmowanie okrelizumabu w postaci dożylniej vs DMT w postaci doustnej vs DMT podawanymi we wstrzyknięciach oraz względem innych DMT przyjmowanych dożylnie.	Neurology and Therapy. 2022;11:337-351.
16.	<b>Piasecka-Stryczyńska 2022</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny, ukierunkowany na ocenę kładrybiny, nie włączono żadnych badań oceniających okrelizumab.	Neurol Neurochir Pol. 2022;56(6):480-489. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0068. Epub 2022 Nov 24.
17.	<b>Roos 2022</b>	Interwencja	Porównanie skuteczności okrelizumabu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w oparciu o dane z rejestru, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego. Brak informacji na temat postaci podania okrelizumabu.	BMJ Neurology Open. 2022;4:A10-A11.
18.	<b>Roos 2021</b>	Interwencja	Abstrakt konferencyjny, uwzględniono okrelizumab, podawany w postaci infuzji dożylniej.	Multiple Sclerosis Journal. 2021;27:778-780
19.	<b>Saidha 2023</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano zmiany poziomu immunoglobulin i ryzyko infekcji u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych okrelizumabem w postaci infuzji dożylniej lub ofatumumabem podawanym we wstrzyknięciach podskórnych.	Neurological Sciences. 2023;44:1515-1532.
20.	<b>Smoot 2021</b>	Interwencja	Badanie obserwacyjne, prospektywne, uwzględniono pacjentów leczonych okrelizumabem podawanym dożylnie.	BMJ Neurol Open. 2021 Jul 7;3(2):e000108. doi: 10.1136/bmjno-2020-000108. eCollection 2021.
21.	<b>Śladowska 2022</b>	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i	Neurological Sciences. 2022;43:5479-5500.

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
			bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	
22.	Tramacere 2023	Interwencja	Przegląd systematyczny badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu, podawanego w postaci infuzji dożylniej.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023; Issue 11. Art. No.: CD012186. doi: 10.1002/14651858.CD012186.pub2
23.	Vural 2019	Interwencja	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym oceniano bezpieczeństwo okrelizumabu podawanego w postaci dożylniej, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:751.
24.	Wenzel 2022	Interwencja	Badanie obserwacyjne nie podano informacji na temat drogi podania okrelizumabu.	Multiple Sclerosis Journal. 2022;28:609-611.
25.	Xu 2023	Punkty końcowe	Przegląd systematyczny, nie przedstawiono wyników badań dla okrelizumabu podawanego w we wstrzyknięciach podskórnych.	Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2023;113:1011-1029
26.	NCT03972306 2019 <sup>a</sup>	Metodyka	Wpis do rejestru badania fazy Ib (OCARINA I), którego celem było ustalenie dawki podskórnej okrelizumabu.	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03972306">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03972306</a> . 2019
27.	Newsome 2023	Metodyka	Badanie fazy Ib (OCARINA I), którego celem było ustalenie dawki podskórnej okrelizumabu. Brak wyników dla pacjentów leczonych zarejestrowaną dawką 920 mg.	Multiple Sclerosis Journal. 2023;29:1061-1062; P371/3133
28.	Lees 2021	Inne	Protokół przeglądu systematycznego, brak wyników.	BMJ Open. 2021 Nov 2;11(11):e051509. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051509.

a) Wpis do rejestru clinicaltrials.gov został uwzględniony po opublikowaniu pełnotekstowej publikacji głównej do badania OCARINA I (w październiku 2024 roku), w której dostępne były wyniki dla podgrupy 6 pacjentów leczonych OKR SC w zarejestrowanej dawce 920 mg.

### B.3. Przeszukanie dodatkowych źródeł

Tabela 26.  
Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Wyniki wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data ostatniego przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>		
Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) <a href="https://www.ptsr.org.pl/">https://www.ptsr.org.pl/</a>	Okrelizumab: 0 (0) Ocrelizumab: 0 (0) Ocrevus: 0 (0)	26.04.2024
	Okrelizumab: 0 (0) Ocrelizumab: 0 (0) Ocrevus: 0 (0)	23.06.2024
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) ( <a href="https://www.ectrims.eu/">https://www.ectrims.eu/</a> , <a href="https://ectrims.conference2web.com/filter">https://ectrims.conference2web.com/filter</a> , <a href="https://journals.sagepub.com/toc/msja/29/3_suppl">https://journals.sagepub.com/toc/msja/29/3_suppl</a> )	Ocrelizumab: 220 (1) <sup>a</sup> Ocrevus: 1 (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: 220 (0) <sup>d</sup> Ocrevus: 1 (0)	23.06.2024



Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Wyniki wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data ostatniego przeszukania
Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum ( <a href="https://www.actrims.org/">https://www.actrims.org/</a> )	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (1) Ocrevus: przeszukanie ręczne (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (0) <sup>d</sup> Ocrevus: przeszukanie ręczne (0)	23.06.2024
European Academy of Neurology (EAN) congress <a href="https://www.ean.org/">https://www.ean.org/</a>	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (0) Ocrevus: (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (0) Ocrevus: (0)	23.06.2024
World Congress of Neurology (WCN) <a href="https://wcn-neurology.com/">https://wcn-neurology.com/</a>	Ocrelizumab: 11 (0) Ocrevus: 3 (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: 11 (0) Ocrevus: 3 (0)	23.06.2024
American Academy of Neurology (AAN) <a href="https://www.aan.com/">https://www.aan.com/</a>	Ocrelizumab: 65 (1) Ocrevus: 0 (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: 65 (0) <sup>d</sup> Ocrevus: 0 (0)	23.06.2024
National Multiple Sclerosis Society (NMSS) <a href="https://www.nationalmssociety.org/">https://www.nationalmssociety.org/</a>	Ocrelizumab: 82 (0) Ocrevus: 98 (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: 82 (0) Ocrevus: 98 (0)	23.06.2024
American Neurological Association (ANA) <a href="https://myana.org">https://myana.org</a>	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (0) Ocrevus: (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (0) Ocrevus: (0)	23.06.2024
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>		
NICE ( <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a> )	Ocrelizumab: 9 (0) Ocrevus: 2 (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: 9 (0) Ocrevus: 2 (0)	23.06.2024
FDA ( <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> )	Ocrelizumab: 24 (0) Ocrevus: 15 (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: 24 (0) Ocrevus: 15 (0)	23.06.2024
EMA ( <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> )	Ocrelizumab: 2 (0) Ocrevus: 2 (0)	26.04.2024
	Ocrelizumab: 2 (1) Ocrevus: 2 (1)	23.06.2024
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>		
Roche <a href="https://medically.roche.com/global/en.html/home">https://medically.roche.com/global/en.html/home</a>	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (3) <sup>p</sup> Ocrevus: przeszukanie ręczne (3) <sup>p</sup>	26.04.2024

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Wyniki wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data ostatniego przeszukania
	Ocrelizumab: przeszukanie ręczne (1) <sup>d</sup> Ocrevus: przeszukanie ręczne (1) <sup>d</sup>	23.06.2024

a) W tym poster do abstraktu konferencyjnego prezentowanego podczas 9th JointECTRIMS-ACRIMS Meeting, MSMilan2023 włączonego w ramach przeszukania głównego baz informacji medycznej.

b) Postery do abstraktów konferencyjnych odnalezionych w ramach przeszukań stron towarzystw naukowych oraz prezentacja konferencyjna z suplementem.

c) Brak dodatkowych pozycji względem przeszukania dla hasła „Ocrelizumab”.

d) W liczbie zakwalifikowanych opracowań w ramach przeszukania aktualizacyjnego uwzględniono jedynie pozycje nowe względem przeszukania z 26.04.2024 r.



# Aneks C. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań

## C.1. Charakterystyka badania OCARINA II

OCARINA II
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III, oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność OKR SC względem OKR IV w populacji pacjentów z RMS lub PPMS.</b>
Kryteria włączenia
1) Wiek 18–65 lat (w dniu podpisania formularza świadomej zgody); 2) Rozpoznanie PPMS lub RMS diagnoza na podstawie kryteriów McDonald'a z 2017 r.; 3) W ocenie badacza, zdolność pacjenta do przestrzegania protokołu badania i harmonogramu ocen przewidzianych w protokole badania; 4) Wynik w rozszerzonej skali do oceny stanu niepełnosprawności (EDSS) 0–6,5 pkt włącznie, uzyskany podczas skriningu; 5) Brak neurologicznego pogorszenia przez $\geq 30$ dni przed skriningiem i pierwszą wizytą kontrolną w ramach badania; 6) Czas trwania choroby (od momentu wystąpienia objawów MS) $< 15$ lat u pacjentów z wynikiem EDSS $< 2,0$ podczas skriningu; 7) Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować adekwatną antykoncepcję w trakcie leczenia okrelizumabem oraz przez 12 miesięcy od ostatniego podania leku; 8) Do badania mogą zostać włączone kobiety po menopauzie (o ile nie przyjmują terapii hormonalnej) lub kobiety poddane zabiegowi chirurgicznemu tj. histerektomia lub całkowite obustronne wycięcie jajników.
Kryteria wykluczenia
1) Rozpoznanie lub podejrzenie aktywnego zakażenia (z wyjątkiem zakażeń macierzy paznokcia) podczas skriningu lub na początku badania lub wystąpienie poważnego zakażenia wymagającego hospitalizacji lub dożylnego podania leków przeciwdrobnoustrojowych w czasie 8 tygodni przed skriningiem lub przyjmowanie doustnych leków przeciwdrobnoustrojowych w czasie 2 tygodni przed skriningiem; 2) Podejrzenie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii w historii choroby; 3) Rozpoznanie nowotworu (w tym nowotworów hematologicznych i guzów litych) w czasie 10 lat przed skriningiem; 4) Stan obniżonej odporności; 5) Otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 6 tygodni przed randomizacją; 6) Przeciwwskazania do przeprowadzenia badania MRI lub podania Gd; 7) Przeciwwskazania do podania któregośkolwiek z leków (tj. kortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych) wymaganych w ramach premedykacji przed podaniem okrelizumabu; 8) Rozpoznanie, innych niż MS, chorób neurologicznych, które mogłyby wpływać na ocenę przebiegu MS; 9) Choroby współistniejące, których leczenie wymaga przewlekłego podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub leków immunosupresyjnych; 10) Poważne choroby, o niekontrolowanym przebiegu, w tym choroby sercowo-naczyniowe, choroby płuc, nerek, wątroby, choroby endokrynologiczne, gastroenterologiczne i inne; 11) Pierwotne lub wtórne niedobory odporności w historii choroby lub w czasie kwalifikacji do badania; 12) Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania lub w czasie 12 miesięcy od ostatniego podania leku; 13) Brak możliwości podania leku drogą żył obwodowych; 14) Nadużywanie alkoholu lub inne uzależnienia w czasie 12 miesięcy przed skriningiem; 15) Przyjmowanie innych badanych leków w czasie 24 tygodni lub w czasie równym 5 okresom półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który czas jest dłuższy) przed włączeniem do badania lub stosowanie innych eksperymentalnych procedur w leczeniu MS; 16) Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-CD20, w przypadku gdy ostatnie podanie leku miało miejsce $< 2$ lat przed skriningiem i/lub gdy liczba limfocytów B jest poniżej dolnej granicy normy i/lub gdy przerwanie leczenia było spowodowane względami bezpieczeństwa lub brakiem skuteczności; 17) Wcześniejsze leczenie kładrybiną, ataciceptem i alemtuzumabem; 18) Leczenie fingolimodem, siponimodem, poniesimodem lub ozanimodem w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; 19) Leczenie interferonem beta (1a lub 1b) lub octanem glatirameru w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; 20) Leczenie natalizumabem w ciągu 4,5 miesiąca przed rozpoczęciem badania; 21) Leczenie mitoksantronem w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania lub dowody kardiotoksyczności po zastosowaniu mitoksantronu lub przyjęcie łącznej dawki mitoksantronu $> 60$ mg/m <sup>2</sup> ; 22) Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek innym lekiem immunomodulującym lub immunosupresyjnym, niewymienionym powyżej, bez zachowania odpowiedniego długiego okresu wymywania leku. Przy czym jeśli wymagania dotyczące okresu wymywania leku nie zostały opisane w ChPL, okres wymywania powinien być 5-krotnie dłuższy niż okres półtrwania leku. Należy także uwzględnić działanie farmakodynamiczne uprzednio stosowanych leków. 23) Przeszczepienie szpiku kostnego lub przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w historii; 24) Przeszczepienie narządu litégo lub przyjmowanie leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepu w historii; 25) Przyjmowanie immunoglobulin drogą dożylną lub plazmaferazy w ciągu 12 tygodni przed randomizacją; 26) Ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed skriningiem; 27) Aktywne, utajone lub nieodpowiednio leczone wirusowe zapalenie wątroby typu B; 28) Wrażliwość lub nietolerancja któregośkolwiek ze składników badanego leku lub inne przeciwwskazania wymienione w ChPL badanego leku.

## OCARINA II

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** Pole pod krzywą (ang. *area under the concentration-time curve*, AUC[w1-12]) na podstawie stężenia w surowicy po podaniu okrelizumabu SC w porównaniu z wlewem okrelizumabu IV od 1. dnia do 12. tygodnia leczenia

**Pozostałe PK:** Maksymalne średnie stężenie w surowicy (Cmax) okrelizumabu SC u chorych na MS; całkowita liczba zmian T1 Gd+ zależnych wykrytych w badaniu MRI mózgu w 8. i 24. tyg.; całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych wykrytych w badaniu MRI mózgu w 12. i 24. tyg. w porównaniu z poprzednim badaniem; profil bezpieczeństwa; zmiana względem *baseline* ocenianych parametrów życiowych; zmiana względem *baseline* wyników klinicznych badań laboratoryjnych; występowanie przeciwciał przeciwleukowych (ADA) przeciw okrelizumabowi po podaniu okrelizumabu SC oraz po podaniu okrelizumabu IV w porównaniu z występowaniem ADA w momencie *baseline*; farmakokinetyka, farmakodynamika i bezpieczeństwo stosowania; częstość występowania przeciwciał przeciwko rHuPH20 związanych z leczeniem po podaniu okrelizumabu SC w porównaniu z *baseline*; zależność pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwko rHuPH20 a bezpieczeństwem; odsetek pacjentów z liczbą CD19-dodatnich limfocytów B <5 komórek/ $\mu$ l w 12., 24., 48. i/lub 96. tyg.

## Charakterystyka populacji

Populacja	OKR SC	OKR IV
Liczba pacjentów	118	118
Rozpoznanie [%]	RRMS	89,0 <sup>a</sup>
	PPMS	9,3 <sup>a</sup>
Odsetek mężczyzn [%]	34,7	40,7
Wiek w latach, średnia (SD)	39,9 (11,4)	40,0 (11,9)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	75,4 (16,6)	71,6 (22,7)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	7,7 (8,3)	6,8 (7,1)
Czas w latach od diagnozy MS, średnia (SD)	5,7 (6,8)	4,8 (5,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] <sup>b</sup>	Ogółem	55,1
	Leki immunosupresyjne	38,1
	DMF	16,1
	TERI	12,7
	Leki immunostymulujące	32,2
	IFNB 1a	17,8
	GA	11,9
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ w sekwencji T1, n/N (%)	82/104 (78,9)	78/103 (75,7)
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	0,5 (1,7)	1,0 (2,5)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	44,5 (32,3)	49,8 (34,6)
Wynik w skali EDSS, mediana (zakres)	2,5 (0,0–6,5)	3,0 (0,0–6,5)
<b>Interwencja</b>		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1 OKR SC vs OKR IV przez 24 tygodnie OKR SC przez 96 tygodni	
Interwencje	OKR: wstrzyknięcie podskórne w dawce 920 mg podawana co 24 tyg. OKR: infuzja dożylna w dawce 600 mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podane w odstępie dwóch tygodni)	

<b>OCARINA II</b>			
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	Przez pierwsze 24 tyg. badania – porównanie OKR SC vs OKR IV, następnie OKR SC do 96 tyg. badania / Obserwacja pod kątem bezpieczeństwa do 48 tyg. po podaniu ostatniej dawki OKR.		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, w stosunku 1:1		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd		
<b>Zaślepienie</b>	NIE, badanie otwarte ( <i>open-label</i> )		
<b>Utrata z badania (%)</b>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Wycofanie z badania przed przyjęciem pierwszej dawki OKR SC: 3/118 (3%)</p> <p>Zaprzestanie leczenia OKR: 3/115 (3%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Brak skuteczności – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas 24-tygodniowego okresu dla porównania OKR SC vs OKR IV: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas okresu leczenia OKR SC w obu grupach: 1/118 (1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul> <p>Utrata z badania: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Wycofanie z badania przed przyjęciem pierwszej dawki OKR IV: 4/118 (3%)</p> <p>Zaprzestanie leczenia OKR: 4/114 (4%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Decyzja lekarza – 2 (2%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas 24-tygodniowego okresu dla porównania OKR SC vs OKR IV: 0/118 (0%)</p> <p>Wycofanie z badania podczas okresu leczenia OKR SC w obu grupach: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Brak skuteczności – 1 (1%)</li> </ul> <p>Utrata z badania: 3/118 (3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Decyzja lekarza – 2 (2%)</li> </ul> </td> </tr> </table>	<p>Wycofanie z badania przed przyjęciem pierwszej dawki OKR SC: 3/118 (3%)</p> <p>Zaprzestanie leczenia OKR: 3/115 (3%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Brak skuteczności – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas 24-tygodniowego okresu dla porównania OKR SC vs OKR IV: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas okresu leczenia OKR SC w obu grupach: 1/118 (1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul> <p>Utrata z badania: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul>	<p>Wycofanie z badania przed przyjęciem pierwszej dawki OKR IV: 4/118 (3%)</p> <p>Zaprzestanie leczenia OKR: 4/114 (4%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Decyzja lekarza – 2 (2%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas 24-tygodniowego okresu dla porównania OKR SC vs OKR IV: 0/118 (0%)</p> <p>Wycofanie z badania podczas okresu leczenia OKR SC w obu grupach: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Brak skuteczności – 1 (1%)</li> </ul> <p>Utrata z badania: 3/118 (3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Decyzja lekarza – 2 (2%)</li> </ul>
<p>Wycofanie z badania przed przyjęciem pierwszej dawki OKR SC: 3/118 (3%)</p> <p>Zaprzestanie leczenia OKR: 3/115 (3%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Brak skuteczności – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas 24-tygodniowego okresu dla porównania OKR SC vs OKR IV: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas okresu leczenia OKR SC w obu grupach: 1/118 (1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul> <p>Utrata z badania: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> </ul>	<p>Wycofanie z badania przed przyjęciem pierwszej dawki OKR IV: 4/118 (3%)</p> <p>Zaprzestanie leczenia OKR: 4/114 (4%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża – 1 (1%)</li> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Decyzja lekarza – 2 (2%)</li> </ul> <p>Wycofanie z badania podczas 24-tygodniowego okresu dla porównania OKR SC vs OKR IV: 0/118 (0%)</p> <p>Wycofanie z badania podczas okresu leczenia OKR SC w obu grupach: 2/118 (2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Brak skuteczności – 1 (1%)</li> </ul> <p>Utrata z badania: 3/118 (3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody – 1 (1%)</li> <li>• Decyzja lekarza – 2 (2%)</li> </ul>		
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Do analizy bezpieczeństwa włączano dane raportowane do 48 tyg. po podaniu ostatniej dawki OKR. Korzystano ze słownika MedDRA wersja 26.1.		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority</i>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p>Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach badania).</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach badania).</p> <p>Farmakokinetyka: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie 5 dawek badanego leku w przewidzianym w protokole badania czasie (możliwość wyznaczenia krzywej zależności stężenia od czasu) oraz dla których nie wystąpiły znaczące odstępstwa od protokołu badania lub braki danych).</p>		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Brazylia, Czechy, Hiszpania, Nowa Zelandia, Polska, Turcja, Włochy, Stany Zjednoczone Ameryki)		
<b>Sponsor badania</b>	Hoffmann-La Roche		

a) Dwóch pacjentów leczonych OKR SC (1,7%) oraz jeden pacjent leczony OKR IV (0,8%) miało aktywną wtórną postępującą postać MS.  
b) Źródło: [11].



## C.2. Ocena wiarygodności badania OCARINA II

Ocenę wiarygodności przeprowadzono wyłącznie w oparciu o opublikowane **doniesienia konferencyjne oraz raport EMA** dla badania OCARINA II. Pełna ocena badania będzie możliwa po opublikowaniu badania w postaci pełnotekstowej.

Tabela 27.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OCARINA II na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	OCARINA II <sup>a</sup>	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	OKR SC	Komparator: OKR IV
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu do 12. tyg. włącznie po wstrzyknięciu OKR SC lub wlewie OKR IV ( $AUC_{w1-12}$ )	
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	$AUC_{w1-12}$ : GMR [90% CI] = 1,29 [1,23; 1,35]	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1. Ocenę RoB2 przeprowadzono w oparciu o dane z rejestrów oraz opublikowanych abstraktów konferencyjnych, brak szczegółowych informacji na temat procesu randomizacji.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone, brak znamienych różnic między grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia. Ze względu na różne drogi podania badanego leku, zaślepienie wiązało się z trudnościami w ocenie jakości życia i bezpieczeństwa.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali przypisane interwencje.	N
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył farmakokinetyki, zastosowano analizę mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie 5 dawek badanego leku w przewidzianym w protokole badanie czasie (możliwość wyznaczenia krzywej zależności stężenia od czasu) oraz dla których nie wystąpiły znaczące odstępstwa od protokołu badania lub braki danych)	PT
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przynajmniej równoważność nowej formy podania OKR oceniano na podstawie pobranych próbek krwi. Kryteria oceny przyjęto zgodnie z zaleceniami agencji regulatorowych.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie.	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w sposób obiektywny według niezależnych kryteriów.	PN
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę RoB2 przeprowadzono w oparciu o dane z rejestrów oraz opublikowanych abstraktów konferencyjnych, brak szczegółowych informacji na temat protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia</b>		

a) Ocenę badania OCARINA II pod kątem ryzyka błędu systematycznego (RoB2) przeprowadzono w oparciu o dane z rejestrów oraz opublikowanych abstraktów konferencyjnych.

### C.3. Charakterystyka badania OCARINA I

OCARINA I
Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy Ib, w ramach którego oceniono farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo, tolerancję i immunogenność OKR SC, a także przeprowadzono selekcję dawki OKR SC.
<i>W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z kohorty A5, którzy otrzymali OKR SC w dawce zgodnej z zarejestrowaną (tj. 920 mg co 6 miesięcy).</i>
<b>Kryteria włączenia</b>



## OCARINA I

- 1) Wiek 18–65 lat; 2) Rozpoznanie PPMS lub RMS diagnoza na podstawie kryteriów McDonalda z 2017 r.; 3) Wynik w rozszerzonej skali do oceny stanu niepełnosprawności (EDSS) 0–6,5 pkt włącznie, uzyskany podczas skringingu (przy czym wynik w skali EDSS <2,0 podczas skringingu w przypadku czasu trwania choroby MS >15 lat stanowił kryterium wykluczenia); 4) Brak rzutów choroby przez  $\geq 30$  dni przed skringiem i pierwszą wizytą kontrolną w ramach badania; 5) W przypadku pacjentów z kohorty A: leczenie OKR IV przez  $\geq 1$  rok przed skringiem.

## Kryteria wykluczenia

- 1) Poważna reakcja alergiczna lub reakcja anafilaktyczna na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne w historii leczenia pacjenta; 2) W przypadku pacjentów z kohorty B: wcześniejsze leczenie ukierunkowane na limfocyty B (w tym OKR, rytuksymabem, ataceptem, belimumabem lub ofatumumabem).

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK z zakresu farmakokinetyki:** Pole pod krzywą (AUC, ang. *area under the concentration-time curve*) na podstawie stężenia w surowicy po podaniu okrelizumabu SC w porównaniu z wlewem okrelizumabu IV w określonych punktach czasowych. W przypadku pacjentów otrzymujących OKR SC: próbki pobierano w momencie *baseline*, po 0,5, 6 i 12 godzinach od podania OKR SC oraz w 2., 3., 4., 7., 10., 14., 28., 56., 84., 140. i 168. dniu (przed podaniem premedykacji poprzedzającej podanie OKR SC). W kohorcie otrzymującej OKR IV: próbki pobierano w momencie *baseline* (przed podaniem premedykacji poprzedzającej podanie OKR IV), 0,5 godziny po zakończeniu wlewu OKR IV oraz w 14., 28., 56., 84., 140. i 168. dniu.

**Pozostałe PK:** profil bezpieczeństwa; zmiana względem *baseline* ocenianych parametrów życiowych; zmiana względem *baseline* wyników klinicznych badań laboratoryjnych; nasilenie bólu związanego z podskórnym podaniem leku w skali wizualnej (VAS, ang. *Visual Analog Scale*) oraz ocena miejscowych objawów związanych ze wstrzyknięciem leku; występowanie przeciwciał przeciwleukowych (ADA) przeciw okrelizumabowi po podaniu OKR SC oraz po podaniu OKR IV oraz występowanie przeciwciał przeciwko rHuPH20 związanych z leczeniem po podaniu OKR SC w porównaniu z *baseline*; zależność pomiędzy występowaniem ADA a farmakokinetyką i bezpieczeństwem; farmakodynamika, zmiana względem *baseline* liczby CD19-dodatnich limfocytów B (próg odcięcia <5 komórek/ $\mu$ l); preferencje pacjenta względem podskórnej i dożylniej drogi podania leku z wykorzystaniem kwestionariuszy TASQ (ang. *Treatment Administration Satisfaction Questionnaire*), PPQ (ang. *Patient Preference Questionnaire*) oraz HPQ (ang. *Healthcare Professional Questionnaire*).

## Charakterystyka populacji

Populacja		OKR SC 920 mg
Liczba pacjentów		6
Rozpoznanie [%]	RRMS	83,3
	PPMS	16,7
Odsetek mężczyzn [%]		33,3
Wiek w latach, średnia (SD)		36,8 (13,1)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		82,8 (20,3)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)		9,2 (6,8)
Czas w latach od diagnozy MS, średnia (SD)		7,7 (7,0)
Ogółem		bd
Leki immunosupresyjne		bd
DMF		bd
TERI		bd
Leki immunostymulujące		bd
IFNB 1a		bd
GA		bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] <sup>b</sup>		bd
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ w sekwencji T1, n/N (%)		bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)		bd

OCARINA I	
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd
Wynik w skali EDSS, mediana (zakres)	bd
Interwencja	
Faza I: <b>skrining</b> ≤5 tygodni	
Faza II: <b>zwiększanie dawki</b> – dla każdej kolejno sprawdzanej dawki OKR SC, początkowo podawano lek u 1 pacjenta, a następnie przez 48 godzin po podaniu OKR SC, powołany wewnętrzny komitet oceniał bezpieczeństwo stosowania i tolerancję leku, przed włączeniem kolejnych pacjentów do tej samej kohorty.	
Schemat badania	Kohorta A (pacjenci uprzednio leczeni OKR IV): <ul style="list-style-type: none"> <li>• A1: OKR SC w dawce 40 mg</li> <li>• A2: OKR SC w dawce 200 mg</li> <li>• A3: OKR SC w dawce 600 mg</li> <li>• A4: OKR SC w dawce 1200 mg</li> </ul>
	Kohorta B (pacjenci uprzednio nieleczeni OKR IV, otrzymali OKR SC po potwierdzeniu bezpieczeństwa i dobrej tolerancji poszczególnych dawek leku u pacjentów z kohorty A): <ul style="list-style-type: none"> <li>• B1: OKR SC w dawce 40 mg</li> <li>• B2: OKR SC w dawce 200 mg</li> <li>• B3: OKR SC w dawce 600 mg</li> <li>• B4: OKR SC w dawce 1200 mg</li> </ul>
	Dla uzyskania efektu terapeutycznego, w grupach leczonych OKR SC w dawkach ≤600 mg, po upływie 3 miesięcy od przyjęcia OKR SC, przewidziano podanie OKR IV w dawce 600 mg. W kohorcie B, pierwszą dawkę OKR IV podzielono na dwie dawki po 300 mg, podane w odstępie dwóch tygodni.
	Kolejni pacjenci włączeni do kohorty A, przeszli randomizację w stosunku 1:1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• A5: OKR SC w dawce wybranej na podstawie oceny farmakokinetyki</li> <li>• AA: OKR IV w pojedynczej dawce 600 mg</li> </ul>
<u>Wybór dawki OKR SC:</u> pacjenci przydzieleni do kohorty A5 mieli otrzymać OKR SC w dawce 1200 mg. W oparciu o analizę punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki dla okresu obserwacji ≥12 tyg. wyliczono dawkę OKR SC dopasowaną do AUC dla OKR IV w dawce 600 mg. Wskazana dawka OKR SC wyniosła 920 mg.	
Faza III: <b>utrzymanie dawki</b> – OKR SC w dawce 920 mg co 24 tygodnie do 3 lat (6 wstrzyknięć leku)	
Faza IV: <b>obserwacja</b> pod kątem bezpieczeństwa stosowania OKR SC.	
Interwencje	<u>OKR + rHuPH20:</u> wstrzyknięcie podskórne, ustalenie dawki <u>OKR:</u> infuzja dożylna w dawce 600 mg
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Randomizacja: OKR SC vs OKR IV / Obserwacja przez okres ≥12 tyg. Utrzymanie dawki: OKR SC w dawce 920 mg co 24 tygodnie (6 wstrzyknięć leku) / Obserwacja przez okres ≤3 lat (do końca 2024 roku).
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zasłepienie	NIE, badanie otwarte ( <i>open-label</i> )
Utrata z badania (%)	bd <sup>a</sup>
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA wersja 26.1.

**OCARINA I**

<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej. OKR podawany podskórnym w wyznaczonej dawce ma dopasowane AUC do OKR podawanego dożylnym w dawce 600 mg.
<b>Metoda analizy wyników</b>	Farmakokinetyka: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów z mierzalnymi stężeniami OKR w surowicy, o ile nie wystąpiły znaczące odstępstwa od protokołu badania lub brak dostępnych danych)  Bezpieczeństwo, immunogenność, farmakodynamika i preferencje względem drogi podania: statystyka opisowa
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki)
<b>Sponsor badania</b>	Hoffmann-La Roche

a) W procesie randomizacji, pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: kohorta A5 (pacjenci leczeni OKR SC w dawce 1200 mg) oraz kohorta AA (pacjenci leczeni OKR IV w dawce 600 mg). W oparciu o analizę punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki wyznaczono dawkę OKR SC 920 mg odpowiadającą OKR IV w dawce 600 mg. Zdecydowano o zmianie dawki OKR SC z 1200 mg na 920 mg. W związku z podjętą decyzją, 6 ostatnich pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do kohorty A5 otrzymało OKR SC wyłącznie w dawce 920 mg. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z kohorty A5, którzy otrzymali OKR SC w dawce zgodnej z zarejestrowaną. Brak informacji na temat utraty z badania żadnego z 6 pacjentów leczonych OKR SC w dawce 920 mg.

## C.4. Ocena wiarygodności badania OCARINA I

Tabela 28.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OCARINA I na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	OCARINA I	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	OKR SC	Komparator: OKR IV
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Pole pod krzywą (AUC) na podstawie stężenia w surowicy po podaniu OKR SC w porównaniu z wlewem OKR IV w określonych punktach czasowych.	
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OKR podawany podskórnym w dawce 920 mg ma dopasowane AUC do OKR podawanego dożylnym w dawce 600 mg [publikacja główna Newsome 2024A [15], str. 5, akapit PK].	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak szczegółowych informacji na temat procesu randomizacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone, brak znamienych różnic między grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia. Ze względu na różne drogi podania badanego leku, zaślepienie byłoby uciążliwe dla pacjentów.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w interwencji, które są zgodne z protokołem badania. Nie raportowano utraty z badania z powodu odstępstw od protokołu badania.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył farmakokinetyki, zastosowano analizę mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów z mierzalnymi stężeniami OKR w surowicy, o ile nie wystąpiły znaczące odstępstwa od protokołu badania lub brak dostępnych danych)	PT
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	W obu grupach punkt końcowy oceniano na podstawie stężenia OKR w surowicy krwi.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	W przypadku pacjentów otrzymujących OKR SC: próbki pobierano w momencie baseline, po 0,5, 6 i 12 godzinach od	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	podania OKR SC oraz w 2., 3., 4., 7., 10., 14., 28., 56., 84., 140. i 168. dniu (przed podaniem premedykacji poprzedzającej podanie OKR SC).	
	W kohorcie otrzymującej OKR IV: próbki pobierano w momencie baseline (przed podaniem premedykacji poprzedzającej podanie OKR IV), 0,5 godziny po zakończeniu wlewu OKR IV oraz w 14., 28., 56., 84., 140. i 168. dniu.	
<b>4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie.	<b>T</b>
<b>4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w sposób obiektywny pomiary przeprowadzane w laboratorium.	<b>PN</b>
<b>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
<b>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?</b>	Brak szczegółowych informacji na temat protokołu badania.	<b>BI</b>
<b>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...</b>	-	-
<b>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</b>	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące farmakokinetyki, bezpieczeństwa, immunogenności, farmakodynamiki oraz preferencji względem drogi podania.	<b>PN</b>
<b>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</b>	Określono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych.	<b>PN</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia</b>		



# Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

## D.1. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 29.  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu okrelizumabu raportowanych przez WHO (stan na 16.06.2024) [28]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Okrelizumab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2008
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 253
Zaburzenia serca	1 226
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	79
Zaburzenia słuchu i błędnika	932
Zaburzenia endokrynologiczne	198
Zaburzenia wzroku/oka	1 424
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 117
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12 684
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	343
Zaburzenia układu immunologicznego	1 608
Infekcje i infestacje	16 825
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6 583
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	6 051
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 088
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 474
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 490
Zaburzenia układu nerwowego	10 664
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	351
Problemy z produktem	88
Zaburzenia psychiczne	2 822
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 468
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	579

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Okrelizumab
Zaburzenia układu oddechowego	5 315
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 467
Okoliczności społeczne	357
Procedury chirurgiczne i medyczne	241
Zaburzenia naczyniowe	2 002

# Aneks E. Formularze do oceny wiarygodności badań

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

### Szczegóły badania

Referencja

### Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych  
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych  
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)  
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem  
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy  
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania  
 Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)  
 Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania  
 Protokół badania  
 Plan analizy statystycznej (SAP)  
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)  
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)  
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)  
 Abstrakty konferencyjne dot. badania  
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)  
 Wniosek do komisji etyki badań  
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)  
 Osobista komunikacja z badaczem  
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>	
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd / T / PT / PN / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd / T / PT / PN / N / BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd / <b>T</b> / <b>PT</b> / <b>PN</b> / <b>N</b> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd / <b>T</b> / <b>PT</b> / <b>PN</b> / <b>N</b> / BI
Ocena ryzyka błędu	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	<b>T</b> / <b>PT</b> / <b>PN</b> / <b>N</b> / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	<b>T</b> / <b>PT</b> / <b>PN</b> / <b>N</b> / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	<b>T</b> / <b>PT</b> / <b>PN</b> / <b>N</b> / BI
Ocena ryzyka błędu	
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:	