



Warszawa, dnia 30 lipca 2026 r.

Znak sprawy: OTAD.4121.1.2026
Kontakt: e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl
tel.: +48 22 101 46 00

Pani

Katarzyna Anna Kacperczyk

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowna Pani Minister,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem znak: PLR2.4504.151.2026.1.JW z dnia 30 kwietnia 2026 r. wydane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.) w związku z art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253) i dotyczące wydania opinii w sprawie zasadności wprowadzenia proponowanych zmian w treści programu lekowego pn. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” – załącznik B.29, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie.

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 56/2026 z dnia 30 lipca 2026 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w treści programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (SM, łac. *Sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Wyróżnia się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów.

Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) stanowi jedną z postaci klinicznych SM, która charakteryzuje się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym.

Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u osób młodych.

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Typowy zespół kliniczny dla PPMS to postępująca parapareza spastyczna kończyn dolnych (60-84%). Stwierdza się też postępujący zespół mózdkowy (21%) czy zespół uszkodzenia pnia mózgu (10%). Postęp niesprawności jest zmienny. Starszy wiek pacjenta w czasie wystąpienia pierwszych objawów i zespół mózdkowy są związane z szybszym narastaniem niesprawności.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Wynik mieści się w zakresie od 0 do 10 punktów, z typowym przyrostem co 0,5 punktu; niższe wartości oznaczają brak lub niewielką niesprawność, a wyższe wartości narastające ograniczenia funkcjonalne, w tym ograniczenia chodu i samoobsługi.

W Polsce w 2025 roku w programie lekowym B.29 okrelizumab zrefundowano u 3 909 chorych, w tym u ok. 1 100 pacjentów z postacią PPMS.

Ocena proponowanych zmian

Proponowane zmiany dotyczą kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia okrelizumabem w subpopulacji z postacią pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego (PPMS) i obejmują::

- zmiany punktacji wg skali EDSS, tj. podwyższenia górnej granicy punktacji z 6,5 na 7 punktów oraz zniesienia dolnej granicy punktacji EDSS przy kwalifikacji pacjenta do programu;
- usunięcie zapisów dotyczących czasu trwania PPMS – aktualnie do programu lekowego nie mogą być kwalifikowani pacjenci, u których pierwsze objawy wystąpiły w okresie dłuższym niż 10 lat (przy EDSS ≤ 5) lub 15 lat (przy EDSS > 5).

W celu oceny zasadności wskazanych zmian przeanalizowano wytyczne krajowe i zagraniczne dotyczące postępowania w przebiegu pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego charakterystykę produktu leczniczego Ocrevus, badania rejestracyjne dla okrelizumabu w PPMS oraz badania zidentyfikowane w wyszukiwaniu systematycznym doniesień naukowych.

Zmiana granicy punktacji EDSS umożliwiającej kwalifikację pacjenta do programu lekowego

W żadnym z przeanalizowanych dokumentów rekomendacji postępowania medycznego (PTN 2024, ABN 2024, NICE 2024, NICE 2026, AAN 2024) nie wskazano dolnej / górnej granicy wartości wg EDSS, przy której należy rozpocząć leczenie. W analizowanych wytycznych wskazywano, iż leczenie należy rozpocząć na wczesnym etapie choroby.

W przeprowadzonym przeglądzie badań eksperymentalnych i dowodów rzeczywistej praktyki klinicznej odnaleziono 4 publikacje dotyczące rozpoczęcia leczenia u chorych z zaawansowanym PPMS (EDSS $\geq 6,5$), w tym badanie kliniczne fazy 3b ORATORIO-HAND, do którego kwalifikowano pacjentów z wyjściowym EDSS do 8.0 pkt. W grupie chorych z wyjściowym EDSS $> 6,5$ obserwowano 49% redukcję ryzyka 12-tygodniowej potwierdzonej złożonej progresji niepełnosprawności, 60% redukcję ryzyka 12-tygodniowej potwierdzonej progresji wyniku EDSS oraz 41% redukcję ryzyka 12-tygodniowego potwierdzonej progresji 9HPT (testu funkcji manualnych i motoryki precyzyjnej dłoni 9-Hole Peg Test).

Publikacje z dowodów rzeczywistej praktyki klinicznej (Houtchens 2024, Chisan 2023, Montalban 2023), mimo heterogeniczności, potwierdzają skuteczność przedstawioną w badaniach ORATORIO oraz ORATORIO-HAND w populacji z EDSS $\geq 6,5$.

W badaniu OPPORTUNITY (Chisan 2023) nie stwierdzono IS różnic w zakresie pogorszenia wyniku EDSS o ≥ 1 oraz o ≥ 2 pkt po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia między grupami z wynikiem EDSS poniżej i powyżej 6,5 pkt. Nie stwierdzono także IS różnic między chorymi spełniającymi i niespełniającymi kryteriów badania ORATORIO.

W badaniu Houtchens 2024, u chorych z postępującą postacią stwardnienia rozsianego i wynikiem EDSS $\geq 6,5$ leczonych okrelizumabem (n=13), progresję odnotowano u 2 (15,4%) chorych, poprawę u 1 (8,1%) chorych natomiast brak zmian w wyniku EDSS u 10 (76,9%) pacjentów.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których przedstawiono oddzielne wyniki nt. stosowania okrelizumabu u pacjentów z PPMS i EDSS < 3 . Odnaleziono natomiast publikacje w których wskazano, iż uwzględniona populacja obejmowała m.in pacjentów z EDSS $< 3,0$;

badania RWD: Annovazzi 2026, Buttmann 2022, Fernandez-Diaz 2021, Sempere 2021 oraz rejestracyjne badanie kliniczne ORATORIO. W badaniu Sempere 2021 obejmującym 21 pacjentów z PPMS mediana wyjściowego EDSS wynosiła 3,0 (IQR: 3,0; 4,8) – w okresie obserwacji wynoszącym 17 mies. potwierdzoną progresją stwierdzono u jednego pacjenta. W badaniu Fernandez-Diaz 2021 obejmującym 59 chorych z PPMS mediana wyjściowego EDSS wynosiła 4,5 (IQR: 2,0; 7,5) – wśród pacjentów z co najmniej rocznym okresem obserwacji potwierdzoną progresję stwierdzono u 37,5% chorych, a potwierdzoną poprawę u 8,3% pacjentów. Analiza Buttmann 2022 dostarcza informacji z większej kohorty pacjentów, tj. 473 chorych z wyjściowym EDSS = 4,43 (SD:1,6) pkt. W okresie 18 mies. obserwacji 75,9% chorych pozostawało bez 24-tygodniowej progresji choroby – średnia zmiana EDSS wyniosła 0,34 (SD:0,77) punktu.

Zmiana zapisów dotyczących trwania PPMS przed włączeniem do leczenia

W przeanalizowanych dokumentach wytycznych (PTN 2024, ABN 2024, NICE 2024, NICE 2026, AAN 2024) nie odniesiono się do maksymalnego czasu trwania choroby, w kontekście możliwości rozpoczynania leczenia PPMS.

Ograniczenie dotyczące czasu trwania PPMS przed włączeniem do leczenia zawarto w kryteriach kwalifikacji do badania ORATORIO, które uzupełniono o wymóg obecności wskaźników większej aktywności choroby i jej ciężkości (w szczególności wskaźników humoralnej odpowiedzi immunologicznej w płynie mózgowo-rdzeniowym [PMR], obejmujących prąжки oligoklonalne wykryte metodą ogniskowania izoelektrycznego lub podwyższony wskaźnik IgG). Zgodnie z protokołem, powyższe miało na celu dobór chorych, którzy mogliby osiągnąć najlepszy współczynnik korzyści do ryzyka z udziału w badaniu oraz ograniczyć czynniki zakłócające mogące wystąpić u starszych pacjentów (np. współwystępowanie chorób naczyniowych, zwiększone ryzyko infekcji) i wynikało także z wcześniejszych badań dla rytuksymabu w populacji PPMS (badanie OLYMPUS).

Dodatkowo, w badaniu ORATORIO-HAND, do którego włączano pacjentów starszych (między 18 a 65 r.ż.) i z wyższym zaawansowaniem choroby (także chorych z EDSS 7.0-8.0) zachowano kryterium maksymalnego czasu od wystąpienia objawów do włączenia terapii – w przypadku chorych z wynikiem EDSS 7.0-8.0 czas ten dodatkowo wydłużono do maksymalnie 20 lat. Pomimo braku przedstawienia w protokole badania uzasadnienia dla takiego założenia, w dokumencie zacytowano badanie naturalnego przebiegu choroby (Cottrell 1999), w której okres 20 lat stanowił średni czas od rozpoznania choroby do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego (tj. stan EDSS 7.0-7,5), co wskazywałoby na dobór pacjentów pod kątem zachowania funkcjonalności rąk (mierzonej w skali 9-HPT), pozwalającej na samodzielne poruszanie się z wykorzystaniem wózka inwalidzkiego (co było głównym drugorzędowym punktem końcowym w tym badaniu).

W badaniu fazy III OCARINA II, w którym w populacji z chorobą rzutową (RMS) lub PPMS (ok. 10% kohorty badania z PPMS), wykazano *non-inferiority* między okrelizumabem podawanym dożylnie i podskórnie, włączano chorych z wynikiem EDSS 0-6,5, z czasem trwania choroby nie dłuższym niż 15 lat u chorych z EDSS niższym niż 2.0 w momencie kwalifikacji, ograniczenia tego nie zastosowano u chorych z wynikiem EDSS >2.0.

Powyższe kryteria kwalifikacji z protokołów i ich dynamika wskazują, iż wyjściowy wynik w skali EDSS przy kwalifikacji w początkowych badaniach nad okrelizumabem wynikał głównie z wymogu obecności objawowej (zgodnie ze skalą EDSS) niepełnosprawności i/lub wskaźników większej aktywności choroby, tj. ukierunkowania badań na homogeniczną populację, w której różnice w efekcie klinicznym między terapią ocenianą a komparatorem były większe/latwiejsze do zaobserwowania.

Badanie OPPORTUNITY, w którym uwzględniono chorych spełniających i niespełniających kryteria kwalifikacji do badania ORATORIO, w tym 42% kohorty nie spełniało kryterium

ograniczenia czasu od pierwszych objawów do inicjacji terapii, nie wykazało IS różnicy w progresji niepełnosprawności między pacjentami spełniającymi i niespełniającymi kryterium 10/15 lat, natomiast wykazało, iż wiek powyżej 65 r.ż. był niezależnym czynnikiem ryzyka potwierdzonej progresji EDSS (HR=2,51, p=0.01).

Analizy długoterminowe i z rzeczywistej praktyki klinicznej dostarczają informacji, iż wcześniejsze rozpoczęcie terapii może wiązać się z niższym ryzykiem progresji EDSS względem opóźnienia leczenia (m.in.: Wolinsky 2021, HR=0,71, p=0,001 dla 48-tygodniowego ryzyka progresji; RR=0,76, p=0,005 dla częstości powtarzających się zdarzeń 48-tygodniowej progresji; Hauser 2024, HR=0,75, p=0,0047 dla 48-tygodniowego ryzyka progresji EDSS względem opóźnionego leczenia po placebo), co dodatkowo stanowi argument za rozpoczęciem terapii u chorych z zachowaniem funkcji motorycznych, niezależnie od czasu stwierdzenia pierwszych objawów choroby.

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w ramach programu lekowego B.29 w populacji z PPMS refundacji podlega wyłącznie okrelizumab podawany dożylnie – produkt leczniczy Ocrevus (koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg/ml; zawartość opakowania: 1 fiol. po 10 ml). Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania *Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.*

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami Agencji, przyjmując roczny horyzont analizy oraz wskazany przez ekspertów klinicznych wzrost populacji o dodatkowe 150 (100-200) chorych kwalifikujących się do terapii okrelizumabem po uwzględnieniu wszystkich proponowanych zmian w programie lekowym, nastąpi wzrost wydatków z budżetu płatnika o [REDAKTOWANO] PLN. W oszacowaniach uwzględniono instrument dzielenia ryzyka obowiązujący dla okrelizumabu w populacji z PPMS.

W opinii Prezesa Agencji, w związku z niepewnością dotyczącą wielkości populacji chorych, którzy będą kwalifikowali się do terapii po wprowadzeniu zmian, zasadnym byłoby pogłębienie obowiązującego instrumentu dzielenia ryzyka.

Podsumowanie

Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe, wytyczne kliniczne i opinie ekspertów klinicznych, uznaje za **zasadne** wprowadzenie proponowanych zmian w programie lekowym B.29.

Z wyrazami szacunku

z upoważnienia Prezesa

dr n. med. Przemysław Rzodkiewicz

ZASTĘPCA PREZESA

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki:

1. Opracowanie dotyczące oceny zmian w treści programu lekowego B.29: „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”. Opracowanie analityczne nr: OTAD.4121.1.2026. Data ukończenia: 23 lipca 2026 r.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2026 z dnia 28 lipca 2026 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”