



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zmian w treści
programu lekowego B.29: „LECZENIE CHORYCH NA
STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”**

Opracowanie nr: OTAD.4121.1.2026

Data ukończenia: 23 lipiec 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz skrótów

6MWD	test 6-minutowego marszu (ang. 6-minute walking distance)
9HPT	test 9 kołków i 9 otworów (ang. Nine-Hole Peg Test)
AAC	American College of Cardiology
AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); w liczbie mnogiej: adverse events
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ARR	roczny wskaźnik rzutów (ang. annualized relapse rate)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	American Thoracic Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. budget impact analysis)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. brain natriuretic peptide)
BOS	bosentan
cCDP	złożona potwierdzona progresja niepełnosprawności (ang. composite confirmed disability progression)
CD8	cząsteczka różnicowania 8; oznaczenie limfocytów T CD8+
CDP	potwierdzona progresja niepełnosprawności / choroby (ang. confirmed disability progression)
CDP-9HPT	potwierdzona progresja oceniana na podstawie 9HPT
CDP-EDSS	potwierdzona progresja niepełnosprawności oceniana na podstawie EDSS
CDP-T25FW	potwierdzona progresja oceniana na podstawie T25FW
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	klinicznie izolowany zespół objawów neurologicznych (ang. clinically isolated syndrome)
CONFIDENCE	nazwa badania nieinterwencyjnego dotyczącego m.in. okrelizumabu
COVID-19	choroba wywołana przez wirus SARS-CoV-2
CPET	sercowo-płucny test wysiłkowy / spiroergometria (ang. cardiopulmonary exercise test)
CTD	choroba tkanki łącznej (ang. connective tissue disease)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension)
CYP2C9	izoenzym cytochromu P450 2C9
CYP3A4	izoenzym cytochromu P450 3A4
DMT	terapia modyfikująca przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy)
DOI	cyfrowy identyfikator dokumentu elektronicznego (ang. digital object identifier)
Dz. U.	Dziennik Ustaw
EAN	European Academy of Neurology

EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. evidence-based medicine)
ECMO	pozaustrojowe utlenowanie krwi / pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ang. extracorporeal membrane oxygenation)
ECTRIMS	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
ECTRIMS/EAN	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology
EDSS	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptora endoteliny (ang. endothelin receptor antagonist)
ERS	European Respiratory Society
ETA	receptor endoteliny typu A
ETB	receptor endoteliny typu B
FAS	populacja pełnej analizy / pełny zestaw analityczny (ang. full analysis set)
FDA	Food and Drug Administration
fiol.	fiolka
GGN	górna granica normy
GIN	Guidelines International Network
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HR	hazard względny / współczynnik hazardu (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	podanie dożylnie (łac. intravenosus / ang. intravenous)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 10. rewizja
IFN-β-1a	interferon beta-1a
IFN-β-1b	interferon beta-1b
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy Prawo farmaceutyczne
MHC	główny układ zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
MSBase	międzynarodowy rejestr pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
MSC	Multiple Sclerosis Coalition
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAION	niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG220	numer wytycznych NICE: Multiple sclerosis in adults: management
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	liczba pacjentów, których trzeba leczyć, aby uzyskać dodatkowy korzystny wynik (ang. number needed to treat for an additional beneficial outcome)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NT-pro-BNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
NYHA	New York Heart Association
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OCR	okrelizumab (ang. ocrelizumab)
OLE	faza otwartego przedłużenia badania (ang. open-label extension)
OPERA	nazwa programu badań klinicznych OPERA I/II dotyczących okrelizumabu w RMS
OPPORTUNITY	nazwa wieloośrodkowego badania real-world dotyczącego okrelizumabu w PPMS
ORATORIO	nazwa badania klinicznego okrelizumabu w PPMS
ORATORIO-HAND	nazwa badania klinicznego fazy IIIb okrelizumabu w PPMS
OT	oznaczenie sprawy / komórki organizacyjnej AOTMiT stosowane w numerach opracowań
OTAD	oznaczenie sprawy / komórki organizacyjnej AOTMiT stosowane w numerze opracowania
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OW	Oddział Wojewódzki
p	poziom istotności statystycznej
PDE-5/PDE-5i	fosfodiesteraza typu 5 / inhibitor fosfodiesterazy typu 5
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe i typ badania (ang. population, intervention, comparator, outcomes, study)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLR2	oznaczenie komórki lub numeru sprawy w piśmie Ministra Zdrowia
PoPH	tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym (ang. portopulmonary hypertension)
PPHN	przetrwale nadciśnienie płucne
PPMS	pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)
PPN	Polski Przegląd Neurologiczny
PRMS	postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. pulmonary vascular resistance)
QoL-UE	jakość życia związana z funkcją kończyn górnych (ang. Quality of Life – Upper Extremity)
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. randomized controlled trial)
RejSM	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. right heart catheterization)
RMS	rzutowa postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing multiple sclerosis)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)
RRSM	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
RSS	instrument dzielenia ryzyka / risk-sharing scheme
RV	prawa komora (ang. right ventricle/ventricular)
RWD	dane rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world data)
s.c.	podanie podskórne (łac. subcutaneus / ang. subcutaneous)

SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SARS-CoV-2	koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2
SAS	populacja bezpieczeństwa / zestaw analityczny bezpieczeństwa (ang. safety analysis set)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
sGC	rozpuszczalna cyklaza guanylowa (ang. soluble guanylate cyclase)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIL	sildenafil
SM	stwardnienie rozsiane
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMSC	Swiss Multiple Sclerosis Cohort
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)
SVR	systemowy opór naczyniowy (ang. systemic vascular resistance)
T25FW	test chodu na 25 stóp (ang. Timed 25-Foot Walk)
TA585	numer technologii / guidance NICE dotyczący okrelizumabu w PPMS
TAD	tadalafil
TSQM	kwestionariusz satysfakcji z leczenia (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)
UE	Unia Europejska
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. United States of America)
vs	w porównaniu z / versus

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	8
2. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.29	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3. Opinie ekspertów klinicznych	28
4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	31
4.1. Dane wejściowe i założenia analizy BIA	31
4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	32
4.3. Podsumowanie	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
5. Źródła	35

1. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia pismem nr: PLR2.4504.151.2026.1.JW z dnia 30 kwietnia 2026 r., na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian treści programu lekowego B.29: „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), Minister Zdrowia zwraca się z prośbą o przekazanie opinii Prezesa Agencji w zakresie proponowanych zmian programu lekowego w oparciu o przygotowane materiały HTA.

W ramach programu B.29 realizowana jest terapia kilku postaci stwardnienia rozsianego. Oceniane zmiany obejmują zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia okrelizumabem pacjentów z postacią pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego (ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS). Okrelizumab jest aktualnie jedyną substancją finansowaną w ramach przedmiotowego PL u pacjentów z tą postacią choroby. Oceniane zmiany obejmują:

- zmianę dolnej granicy punktacji EDSS – aktualnie pacjent musi być w stadium EDSS ≥ 3 ; po zmianie kwalifikacja następowałaby od stadium EDSS 0;
- zmianę górnej granicy punktacji EDSS – aktualnie pacjent musi być w stadium EDSS $\leq 6,5$; po zmianie terapia mogłaby trwać do wystąpienia stadium EDSS ≤ 7 .
- usunięcie administracyjnych zapisów dotyczących czasu trwania PPMS – aktualnie do PL nie mogą być włączani pacjenci, u których od wystąpienia pierwszych objawów minęło > 10 lat (przy EDSS ≤ 5) lub więcej niż 15 lat (przy EDSS > 5).

Tabela 1. Proponowane zmiany w treści PL B.29 " Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)"

Aktualna treść PL	Oceniane zmiany w treści PL
1. Kryteria kwalifikacji (...) 6) rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia tj. spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c): a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5; b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego: – mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub – mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $> 5,0$,	1. Kryteria kwalifikacji (...) 6) rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia tj. spełnienie wszystkich poniższych warunków: a) wynik w skali EDSS do 7,0;

2. Problem zdrowotny

[Na podstawie AWA Tysabri (natalizumab) nr: OT.4231.41.2021]

Definicja

ICD-10 G35 –Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozylne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W naciekach zapalnych znajdują się limfocyty T ze znaczną przewagą limfocytów T CD8+ MHC klasy I. Limfocyty B i komórki plazmatyczne są obecne, lecz w znacznie mniejszej liczbie. W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. clinically isolated syndrome, CIS) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna.

Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- **pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) – charakteryzujące się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym;**
- **rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) – najczęściej występująca postać MS (ok. 85% populacji chorych). Charakteryzuje się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;**
- **wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) – najczęściej rozwija się u pacjentów ze stwierdzonym RRMS. Początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego pogarszania się stanu klinicznego, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania choroby;**
- **postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych.**

Obraz kliniczny

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.

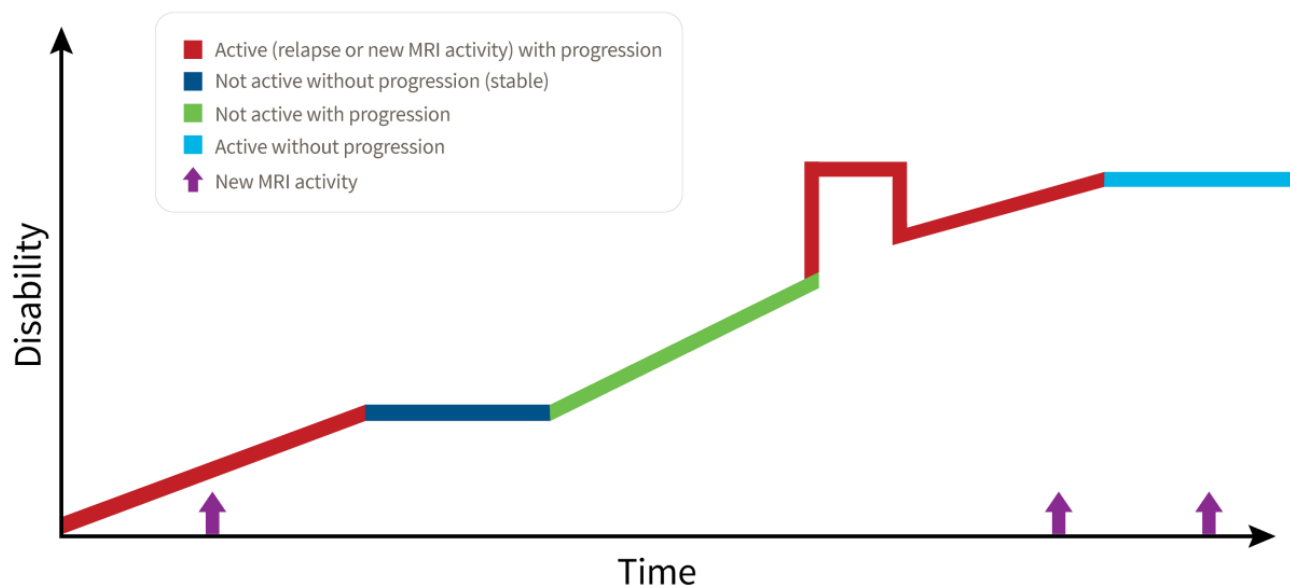
W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale). Wynik mieści się w zakresie od 0 do 10 punktów, z typowym przyrostem co 0,5 punktu; niższe wartości oznaczają brak lub niewielką niesprawność, a wyższe wartości narastające ograniczenia funkcjonalne, w tym ograniczenia chodu i samoobsługi. Wynik jest określany na podstawie oceny ośmiu systemów funkcjonalnych OUN, obejmujących: motorykę, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie,

funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS

Wartość	Opis obrazu klinicznego pacjenta
0	Prawidłowe badanie neurologiczne; brak niesprawności w układach czynnościowych.
1,0	Brak niesprawności; minimalne objawy w jednym układzie czynnościowym.
2,0	Brak niesprawności; minimalne objawy w więcej niż jednym układzie czynnościowym.
2,5	Minimalna niesprawność w jednym układzie czynnościowym.
3,0	Niewielka niesprawność w jednym układzie czynnościowym albo minimalna niesprawność w dwóch układach czynnościowych.
3,5	Umiarkowana niesprawność w jednym układzie czynnościowym albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech układach czynnościowych; chód bez ograniczeń.
4,0	Umiarkowana niesprawność w jednym układzie czynnościowym i więcej niż minimalna niesprawność w kilku innych układach; chód bez ograniczeń.
4,5	Istotna niesprawność, ale zachowana samodzielność; pacjent zwykle pozostaje aktywny przez około 12 godzin na dobę i może przejść bez pomocy oraz odpoczynku około 500 m.
5,0	Istotna niesprawność, pacjent pozostaje aktywny przez znaczną część dnia i może pracować przez pełny dzień, choć może mieć ograniczenia pełnej aktywności lub wymagać minimalnej pomocy; może przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 m.
5,5	Niesprawność na tyle nasilona, że utrudnia pełną aktywność dnia codziennego i pracę przez pełny dzień bez szczególnych udogodnień; chód bez pomocy i odpoczynku na dystansie około 200 m.
6,0	Niesprawność na tyle nasilona, że uniemożliwia pełną aktywność dnia codziennego; chód bez pomocy i odpoczynku na dystansie około 100 m.
6,5	Wymaga jednostronnej pomocy przy chodzeniu, np. laski, kuli lub ortezy, aby przejść około 100 m z odpoczynkiem lub bez odpoczynku.
7,0	Wymaga stałej obustronnej pomocy przy chodzeniu, np. dwóch lasek, kul lub ortez, aby przejść około 20 m bez odpoczynku.
7,5	Nie jest w stanie przejść ponad około 5 m nawet z pomocą; zasadniczo porusza się na wózku, samodzielnie napędza standardowy wózek i samodzielnie się przesiada; pozostaje aktywny na wózku około 12 godzin na dobę.
8,0	Nie jest w stanie wykonać więcej niż kilku kroków; porusza się na wózku i może wymagać pomocy przy przesiadaniu; może samodzielnie napędzać wózek, ale nie przez cały dzień w standardowym wózku, i może wymagać wózka elektrycznego.
8,5	Zasadniczo ograniczony do łóżka lub fotela albo przemieszczany na wózku; może spędzać poza łóżkiem znaczną część dnia; zachowuje wiele funkcji samoobsługowych i zwykle efektywne użycie kończyn górnych.
9,0	Zasadniczo ograniczony do łóżka przez większość dnia; zachowuje częściowo efektywne użycie kończyn górnych i niektóre funkcje samoobsługowe.
9,5	Unieruchomienie w łóżku; pacjent nadal może komunikować się i jeść.
10,0	Unieruchomienie w łóżku i całkowita zależność; brak skutecznej komunikacji lub brak możliwości jedzenia/połykania.

PPMS



Rysunek 1. Charakterystyka przebiegu naturalnego PPMS. [MSC 2019]

- Czerwone – Aktywne PPMS– z dowodami aktywności choroby w postaci nowych rzutów, nowych zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu oraz/lub nowych albo powiększających się zmian T2 w badaniu MRI w określonym przedziale czasu;
- Granatowe - Nieaktywne PPMS – bez dowodów aktywności choroby;
- Zielone - Nie aktywne z progresją – z dowodami pogorszenia przebiegu choroby ocenianego na podstawie obiektywnej miary zmian, potwierdzonego w określonym przedziale czasu, niezależnie od występowania rzutów;
- Błękitne – Aktywne bez progresji - bez dowodów pogorszenia przebiegu choroby ocenianego na podstawie obiektywnej miary zmian w określonym przedziale czasu;

3. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.31

Ocenę proponowanych zmian przeprowadzono na podstawie:

- Aktualnych wytycznych klinicznych;
- Odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań (klinicznych, RWD, wtórnych), w których brali udział pacjenci z wnioskowanej populacji chorych (EDSS 0-3 oraz 6,5-7).

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych (polskie PTN 2024, brytyjskie ABN 2024, NICE 2019, NICE 2026, Amerykańskie AAN 2024), w których przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia PPMS. We wszystkich jedyną rekomendowaną substancją jest okrelizumab.

W żadnym z dokumentów nie wskazano dolnej i górnej wartości EDSS, przy której należy rozpoczynać leczenie. W większości z nich wskazano, iż leczenie należy rozpocząć na wczesnym etapie choroby.

W żadnej z wytycznych nie odniesiono się do zmian, obejmujących administracyjne ograniczenie czasu rozpoczęcia terapii od momentu diagnozy PPMS u pacjenta.

Badania – rozpoczęcie terapii u pacjentów z EDSS < 3,0

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.

Dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące stosowania okrelizumabu u pacjentów z PPMS są zasadniczo spójne kierunkowo z wynikami badania ORATORIO i jego analiz przedłużonych, choć charakteryzują się istotnie niższą jakością dowodów niż dane randomizowane. W badaniach RWD populacje były bardziej heterogeniczne, obejmowały pacjentów starszych, wcześniej leczonych, z różnym czasem trwania choroby i zróżnicowanym wyjściowym stopniem niepełnosprawności. W przeciwieństwie do ORATORIO, w którym populacja była ściśle selekcyjowana, badania RWD lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną, ale jednocześnie są bardziej narażone na ryzyko konfuzji, brak grup kontrolnych oraz różnice w definicjach punktów końcowych.

W badaniu Sempere 2021, obejmującym 21 pacjentów z PPMS leczonych okrelizumabem, mediana wyjściowego EDSS wynosiła 3,0 (IQR: 3,0; 4,8), a większość pacjentów była wcześniej nieleczona DMT. W okresie obserwacji wynoszącym średnio 17 miesięcy potwierdzoną progresję niepełnosprawności odnotowano u 1/21 pacjentów (5%). Wynik ten wskazuje na niski odsetek progresji w krótkim okresie obserwacji.

W badaniu Fernandez-Diaz 2021 wyniki były mniej korzystne. W grupie PPMS obejmującej 59 pacjentów średni wyjściowy EDSS wynosił 4,75 punktu (SD: 1,43), a mediana EDSS 4,5 punktu (IQR: 2,0–7,5). Wśród pacjentów z co najmniej rocznym okresem obserwacji potwierdzoną poprawę niepełnosprawności odnotowano u 4/48 pacjentów (8,3%), natomiast potwierdzoną progresję niepełnosprawności u 18/48 pacjentów (37,5%). Autorzy wskazali, że odsetek progresji był liczbowo wyższy niż w badaniu ORATORIO, mimo krótszego czasu obserwacji, co mogło wynikać m.in. ze starszego wieku pacjentów, wyższego wyjściowego EDSS oraz wpływu pandemii SARS-CoV-2, ograniczenia aktywności fizycznej i przerwania rehabilitacji.

W analizie pośredniej badania CONFIDENCE, opisanej przez Buttmann 2022, dane RWD wskazują na względną stabilizację kliniczną dużej populacji pacjentów z PPMS leczonych okrelizumabem. Populacja skuteczności obejmowała 473 pacjentów, a średnia wyjściowa wartość EDSS wynosiła 4,43 punktu (SD: 1,60). W okresie 18 miesięcy obserwacji 75,9% pacjentów pozostawało bez 24-tygodniowej potwierdzonej progresji choroby, natomiast średnia zmiana EDSS wyniosła 0,34 punktu (SD: 0,77). Wyniki te są zgodne z wnioskiem, że u większości pacjentów z PPMS leczonych w praktyce klinicznej nie dochodziło do krótkoterminowej potwierdzonej progresji choroby.

Badanie Annovazzi 2026 ma ograniczoną wartość jako źródło dowodów skuteczności okrelizumabu, ponieważ było analizą przekrojową ukierunkowaną na różnice zależne od płci w przebiegu stwardnienia rozsianego, a nie badaniem efektywności leczenia. Wśród 85 pacjentów z PPMS okrelizumab stosowało 18 pacjentów, a wyjściowy rozkład EDSS wskazywał, że 20 pacjentów miało EDSS 0–3,5; 57 pacjentów EDSS 4,0–6,5 i 8 pacjentów EDSS >6,5. Publikacja dostarcza więc informacji o obecności pacjentów z PPMS o różnym stopniu niepełnosprawności w praktyce klinicznej, ale nie pozwala na ocenę skuteczności okrelizumabu w tej populacji.

Na tle danych RWD wyniki ORATORIO oraz analiz pochodnych dostarczają silniejszego, kontrolowanego potwierdzenia skuteczności okrelizumabu w PPMS. W analizach Butzkueven 2021, Arnold 2025 i Wolinsky 2021 opartych na ORATORIO oraz jego fazie przedłużonej wykazano, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia okrelizumabem wiązało się z korzystniejszym przebiegiem progresji niepełnosprawności niż opóźnione rozpoczęcie terapii. W analizie Butzkueven, okrelizumab istotnie zmniejszał ryzyko osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$ potwierdzonego po 24 tygodniach w porównaniu z placebo [HR = 0,54 (95%CI: 0,31; 0,92), $p = 0,022$], a czas do osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$ wynosił 19,2 roku dla okrelizumabu i 12,1 roku dla placebo.

W analizie długoterminowej Wolinsky 2021, obejmującej do 8 lat obserwacji ORATORIO OLE, wcześniejsze rozpoczęcie okrelizumabu wiązało się z istotnie niższym ryzykiem 48-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS względem opóźnionego rozpoczęcia leczenia [HR = 0,71 (95%CI: 0,57; 0,87), $p = 0,001$]. Obserwowano również niższą częstość powtarzających się zdarzeń 48-tygodniowej progresji EDSS [rate ratio = 0,76 (95%CI: 0,62; 0,92), $p = 0,005$], a także istotne korzyści w zakresie progresji ocenianej za pomocą 9HPT, T25FW i złożonego punktu końcowego cCDP. Wyniki dotyczące EDSS $\geq 7,0$ potwierdzonego przez co najmniej 48 tygodni były liczbowo korzystniejsze dla wcześniejszego leczenia, choć nie osiągnęły progu istotności statystycznej [HR = 0,67 (95%CI: 0,45; 1,01), $p = 0,057$].

Analiza Arnold 2025 uzupełnia dane kliniczne o wyniki MRI, wskazując, że wcześniejsze rozpoczęcie okrelizumabu może ograniczać skumulowaną utratę objętości mózdzku w porównaniu z opóźnionym rozpoczęciem terapii. W okresie podwójnie zaślepionym ORATORIO tempo utraty objętości mózdzku było zbliżone w grupach okrelizumabu i placebo, natomiast w fazie otwartego przedłużenia obserwowano statystycznie istotną różnicę w skumulowanej utracie objętości mózdzku na korzyść wcześniejszego leczenia. Jednocześnie wyjściowa objętość mózdzku nie była jednoznacznie związana z EDSS, 9HPT, T25FW ani późniejszą potwierdzoną progresją niepełnosprawności, dlatego nie może być traktowana jako samodzielny predyktor odpowiedzi klinicznej.

Dodatkowo plakat Hauser 2024, obejmujący 11-letnie dane z badań OPERA i ORATORIO, wzmacnia wniosek o utrzymującej się długoterminowej korzyści z wcześniejszego i ciągłego leczenia okrelizumabem u pacjentów z PPMS. W analizie ORATORIO wcześniejsze rozpoczęcie leczenia okrelizumabem wiązało się z istotnie niższym ryzykiem 48-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS w porównaniu z opóźnionym rozpoczęciem leczenia po placebo [HR = 0,75 (95%CI: 0,61; 0,92), $p = 0,0047$], co odpowiadało 25% redukcji ryzyka progresji. Po 11 latach ciągłego leczenia okrelizumabem ponad jedna trzecia pacjentów z PPMS pozostawała bez 48-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS.

W plakacie Hauser 2024 wykazano również korzystny wpływ wcześniejszego leczenia okrelizumabem na czas do osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$, definiowanego jako konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego u pacjentów z PPMS z wyjściowym EDSS $\leq 6,5$. Po 11 latach obserwacji wcześniejsze rozpoczęcie okrelizumabu wiązało się z 31% redukcją ryzyka progresji do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego [HR = 0,69 (95%CI: 0,47; 1,00), $p = 0,0496$], a 79,5% pacjentów leczonych okrelizumabem od początku nie wymagało wózka inwalidzkiego. W analizie powtarzających się zdarzeń progresji wskazano także, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia było związane z 24% dłuższym odstępem między kolejnymi zdarzeniami progresji niepełnosprawności, co odpowiadało szacunkowemu opóźnieniu kolejnego zdarzenia o 8,2 roku.

Całość danych wskazuje, że skuteczność okrelizumabu obserwowana w ORATORIO znajduje ogólne potwierdzenie w praktyce klinicznej, choć efekty RWD są bardziej zmienne i zależne od charakterystyki populacji. Najbardziej wiarygodne dane wskazują, że wcześniejsze rozpoczęcie i długotrwała kontynuacja okrelizumabu zmniejszają ryzyko progresji EDSS, mogą opóźniać osiągnięcie EDSS $\geq 7,0$ oraz wpływać korzystnie na funkcję kończyn górnych i chód. Dane 11-letnie z Hauser 2024 dodatkowo potwierdzają trwałość efektu leczenia w PPMS, wskazując na utrzymywanie się korzyści w zakresie ograniczenia progresji EDSS, opóźnienia konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego oraz wydłużenia odstępu między kolejnymi zdarzeniami progresji. Dane RWD wspierają zewnętrzną trafność tych wyników, ale ze względu na ograniczenia metodologiczne powinny być traktowane jako dowody wspierające, zwłaszcza przy ocenie populacji szerszej niż uczestnicy ORATORIO.

Badania – rozpoczęcie terapii u pacjentów z EDSS > 6,5

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje, w których przedstawiono informacje nt. stosowania okrelizumabu u pacjentów z PPMS i EDSS > 6,5: Houtchens 2024, Giovannoni 2026, Montalban 2023, Chisari 2023.

Dane dotyczące skuteczności okrelizumabu u pacjentów z PPMS rozpoczynających leczenie przy bardzo zaawansowanej niepełnosprawności, tj. EDSS > 6,5, są nadal ograniczone, jednak dostępne wyniki wskazują, że korzyść kliniczna z terapii może obejmować również tę populację. Najważniejsze dane pochodzą z badania ORATORIO-HAND, które jako randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie fazy 3b objęło szerszą populację pacjentów z PPMS niż badanie rejestracyjne ORATORIO, w tym chorych z EDSS do 8,0. W badaniu tym pacjenci

z EDSS >6,5 stanowili 77/505 pacjentów (15%) w grupie okrelizumabu oraz 84/508 pacjentów (17%) w grupie placebo. W całej populacji badania okrelizumab istotnie zmniejszał ryzyko 12-tygodniowo potwierdzonej złożonej progresji niepełnosprawności względem placebo [HR = 0,70 (95%CI: 0,57; 0,86), p = 0,0007], a efekt był spójny także dla 24-tygodniowo potwierdzonej złożonej progresji [HR = 0,65 (95%CI: 0,52; 0,81), p = 0,0001].

Szczególnie istotne dla ocenianej populacji jest to, że w analizie podgrup ORATORIO-HAND korzyść z leczenia utrzymywała się również u chorych z EDSS >6,5. W tej podgrupie odnotowano 49% redukcję ryzyka 12-tygodniowo potwierdzonej złożonej progresji niepełnosprawności, 60% redukcję ryzyka 12-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS oraz 41% redukcję ryzyka 12-tygodniowo potwierdzonej progresji 9HPT. Wyniki te wskazują, że skuteczność okrelizumabu nie ograniczała się wyłącznie do pacjentów z niższym stopniem niepełnosprawności, lecz obejmowała także chorych przekraczających próg EDSS 6,5. Ma to znaczenie kliniczne, ponieważ u pacjentów z EDSS >6,5 zachowanie funkcji kończyn górnych i opóźnienie dalszej progresji mogą mieć istotne znaczenie dla utrzymania samodzielności.

Dane z badania Houtchens 2024, choć pochodzą z jednoośrodkowej, retrospektywnej analizy real-world i obejmują niewielką podgrupę PPMS, są kierunkowo zgodne z wynikami ORATORIO-HAND. W badaniu tym oceniano pacjentów z postępującymi postaciami SM rozpoczynających okrelizumab przy EDSS $\geq 6,5$, a mediana EDSS przy rozpoczęciu leczenia wynosiła 7,0 punktu (zakres: 6,5–9,5). W całej kohorcie 62 pacjentów potwierdzoną progresję EDSS odnotowano u 16 pacjentów (25,8%), potwierdzoną poprawę u 5 pacjentów (8,1%), natomiast brak zmiany EDSS u 41 pacjentów (66,1%). W podgrupie PPMS, obejmującej 13 pacjentów, potwierdzoną progresję niepełnosprawności odnotowano u 2/13 pacjentów (15,4%), poprawę u 1/13 pacjentów (7,7%), a brak zmiany EDSS u 10/13 pacjentów (76,9%).

Interpretując wyniki Houtchens 2024, należy uwzględnić, że populacja badania obejmowała pacjentów z EDSS $\geq 6,5$, a nie wyłącznie chorych z EDSS >6,5, oraz że liczebność podgrupy PPMS była bardzo mała. Niemniej dane te sugerują, że nawet u pacjentów rozpoczynających leczenie przy znacznym stopniu niepełnosprawności możliwa jest stabilizacja wyniku EDSS w trakcie terapii okrelizumabem. Jednocześnie badanie wskazuje na istotne ograniczenia praktyczne leczenia w tej grupie: w podgrupie PPMS leczenie przerwano u 6/13 pacjentów (46,2%), działania niepożądane wystąpiły u 6/13 pacjentów (46,2%), a subiektywne pogorszenie podczas terapii zgłosiło 10/13 pacjentów (76,9%).

Istotnym uzupełnieniem powyższych danych jest duże, wieloośrodkowe badanie real-world OPPORTUNITY Chisari 2023, w którym oceniano skuteczność okrelizumabu u pacjentów z PPMS leczonych w praktyce klinicznej, w tym u chorych niespełniających kryteriów badania ORATORIO. Do analizy włączono 589 pacjentów z PPMS, spośród których 149 pacjentów (25,3%) spełniało kryteria ORATORIO, natomiast 440 pacjentów (74,7%) należało do grupy non-ORATORIO. W grupie non-ORATORIO 126 pacjentów miało EDSS >6,5, co pozwoliło na ocenę wpływu wyższego wyjściowego stopnia niepełnosprawności na ryzyko potwierdzonego pogorszenia EDSS podczas leczenia okrelizumabem.

W badaniu Chisari 2023 nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie potwierdzonego pogorszenia EDSS pomiędzy pacjentami spełniającymi i niespełniającymi kryteria ORATORIO. Potwierdzone pogorszenie EDSS o ≥ 1 punkt po 24 miesiącach wystąpiło u 34/149 pacjentów (22,8%) w grupie ORATORIO oraz u 121/440 pacjentów (27,5%) w grupie non-ORATORIO, natomiast pogorszenie EDSS o ≥ 2 punkty wystąpiło odpowiednio u 8/149 pacjentów (5,4%) i 22/440 pacjentów (5,0%). Wyniki te wskazują, że pacjenci leczeni poza klasycznymi kryteriami ORATORIO nie mieli istotnie gorszych wyników w zakresie progresji EDSS.

Szczególnie ważna dla ocenianego problemu jest analiza pacjentów stratyfikowanych według wyjściowego EDSS. W badaniu Chisari 2023 potwierdzone pogorszenie EDSS o ≥ 1 punkt po 24 miesiącach wystąpiło u 79/314 pacjentów (25,2%) z EDSS $\leq 6,5$ oraz u 30/126 pacjentów (23,8%) z EDSS >6,5, bez istotnej różnicy między grupami. Podobnie potwierdzone pogorszenie EDSS o ≥ 2 punkty po 24 miesiącach wystąpiło u 8/314 pacjentów (2,5%) z EDSS $\leq 6,5$ oraz u 3/126 pacjentów (2,4%) z EDSS >6,5. Wyniki te sugerują, że sama wyjściowa wartość EDSS >6,5 nie była związana z większym ryzykiem pogorszenia niepełnosprawności podczas leczenia okrelizumabem.

Jednocześnie autorzy badania Chisari 2023 wykazali, że istotniejszym czynnikiem ryzyka progresji niż wyjściowy EDSS był wiek pacjentów. W modelu Coxa wiek >65 lat w momencie rozpoczęcia okrelizumabu był niezależnie związany z większym ryzykiem potwierdzonego pogorszenia EDSS po 24 miesiącach [HR = 2,51 (95%CI: 1,07; 3,65), p = 0,01]. Autorzy podsumowali, że aktywność choroby, czas trwania choroby i wyjściowy EDSS nie wydawały się istotnie wpływać na wyniki dotyczące niepełnosprawności, natomiast potencjalna korzyść z leczenia okrelizumabem może być ograniczona u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

W przeglądzie Montalban 2023 wskazano, że dane real-world dotyczące okrelizumabu były ogólnie korzystne i zasadniczo spójne z wynikami badań rejestracyjnych, choć w populacji PPMS odsetki potwierdzonej progresji niepełnosprawności były wyższe niż w RRMS. W większości badań RWD większość pacjentów z PPMS

uzyskiwała stabilizację lub poprawę EDSS, a dane z populacji o wyższym EDSS wspierały możliwość utrzymania stabilizacji niepełnosprawności u części chorych z bardziej zaawansowaną chorobą.

Łącznie dane z ORATORIO-HAND, Houtchens 2024, Chisari 2023 i Montalban 2023 wskazują, że okrelizumab może wykazywać skuteczność również u części pacjentów z PPMS leczonych przy EDSS >6,5. Najsilniejsze potwierdzenie tej obserwacji pochodzi z badania ORATORIO-HAND, w którym wykazano redukcję ryzyka złożonej progresji niepełnosprawności, progresji EDSS oraz pogorszenia funkcji kończyn górnych w podgrupie EDSS >6,5. Dane real-world z Houtchens 2024 oraz Chisari 2023 są spójne kierunkowo i sugerują, że u części pacjentów z wysokim wyjściowym EDSS możliwa jest stabilizacja niepełnosprawności, a w badaniu Chisari 2023 wyjściowy EDSS >6,5 nie wiązał się z istotnie większym ryzykiem potwierdzonego pogorszenia EDSS.

Dostępne dowody wspierają zasadność rozważenia leczenia okrelizumabem u wybranych pacjentów z PPMS i EDSS >6,5, szczególnie jeśli celem terapii jest spowolnienie dalszej progresji, zachowanie funkcji kończyn górnych i opóźnienie utraty samodzielności. Wnioski należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na ograniczoną liczebność niektórych podgrup, retrospektywny charakter części danych RWD, brak grup kontrolnych w analizach obserwacyjnych oraz potencjalne znaczenie wieku, zwłaszcza ≥ 65 lat, jako czynnika ograniczającego skuteczność leczenia.

Szczegółowy opis badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Opis zmian w nowym PL B.29

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
Wytyczne kliniczne	
PTN 2024 (Polska)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego</u> Leczenie PPMS Rekomendacje: • U pacjentów z wczesnym i aktywnym (klinicznie i/lub radiologicznie) PPMS zaleca się stosowanie okrelizumabu. • Skuteczność leczenia należy oceniać co 12 miesięcy. Jeśli widoczny jest znaczny postęp choroby, to należy omówić z pacjentem zakończenie leczenia. Opis Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego charakteryzuje się progresją niepełnosprawności od początku choroby, bez występowania ewidentnych rzutów. Lekiem, który na podstawie badań klinicznych uzyskał rejestrację w leczeniu PPMS, jest okrelizumab. Jego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniu klinicznym u pacjentów poniżej 55. roku życia, z przebiegiem choroby krótszym niż 15 lat i niższym stopniem niepełnosprawności (< 6,5 pkt w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności [EDSS, Expanded Disability Status Scale]). <u>Wskazaniem do stosowania okrelizumabu jest leczenie dorosłych pacjentów z wczesnym PPMS, ocenianym na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niepełnosprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.</u> W każdym przypadku rozpoczęcie leczenia musi być poprzedzone wnikliwą analizą potencjalnego ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem okrelizumabu. Dotyczy to zwłaszcza starszych pacjentów z PPMS, bez aktywności choroby, u których najbardziej właściwe może się okazać zastosowanie wyłącznie leczenia objawowego. Przed podaniem okrelizumabu wymagana jest premedykacja.
NICE 2019/ 2026 (Wielka Brytania)	<u>Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych - NICE 2026</u> Rekomendacje: • Ocrelizumab jest zalecany jako jedna z opcji leczenia wczesnego pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego, u którego w badaniach obrazowych stwierdzono cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej; <u>Ocrelizumab w leczeniu pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego – NICE 2019</u> Rekomendacje: • Ocrelizumab jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja terapeutyczna we wczesnym stadium pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego z obrazowymi cechami charakterystycznymi dla aktywności zapalnej u osób dorosłych;
AAN 2024 (USA)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby</u> Leczenie PPMS Rekomendacje: • Lekarze powinni proponować leczenie okrelizumabem osobom z PPMS, które mogą odnieść korzyści z tej terapii, o ile ryzyko związane z leczeniem nie przewyższa korzyści; Uzasadnienie: Ocrelizumab jest jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMT), co do którego wykazano, że wpływa na przebieg choroby u osób z pierwotnie postępującym stwardnieniem rozsianym (PPMS), które są zdolne do samodzielnego poruszania się. Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) dotyczące stosowania rytuksymabu w PPMS było obiecujące, ale nie dało jednoznacznych wyników.

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	Chociaż w randomizowanych badaniach kontrolowanych dotyczących fingolimodu, octanu glatirameru i IFN-β-1b nie wykazano wpływu na postęp niepełnosprawności u osób z PPMS, w przypadku wszystkich trzech terapii stwierdzono znaczący wpływ na parametry aktywności choroby oceniane za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). <u>W badaniach klinicznych nie oceniano korzyści płynących ze stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) u osób z PPMS, które nie są w stanie samodzielnie chodzić, w odniesieniu do innych istotnych klinicznie obszarów, w tym wzroku, funkcji poznawczych i sprawności kończyn górnych.</u>
ABN 2024 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby Leczenie PPMS Okrelizumab jest jedynym wymienionym lekiem do leczenia wczesnej postaci PPMS. Zasady rozpoczynania leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT): • Osoby z postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SM), które spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia odpowiednimi DMT (obecnie okrelizumabem lub siponimodem), powinny zostać zidentyfikowane i rozważone do leczenia.
Badania	
Annovazzi 2026	Celem badania była ocena różnic zależnych od płci u pacjentów z SM na podstawie danych zgromadzonych w momencie włączenia do Szwajcarskiej Kohorty Stwardnienia Rozsianego (Swiss Multiple Sclerosis Cohort, SMSC). Przeprowadzono analizę przekroju danych 1541 uczestników SMSC, zgromadzonych w okresie od czerwca 2012 r. do lutego 2022 r. Do analizy włączono osoby z RRSM, SPMS i PPMS. Wśród 85 pacjentów z PPMS, okrelizumab zastosowało 18 pacjentów. Wartość EDSS na początku badania w populacji PPMS wynosiła: • 0-3,5 u 20 pacjentów; • 4,0-6,5 u 57 pacjentów; • >6,5 u 8 pacjentów. <u>Wyniki</u> Kobiety stanowiły 65,8% analizowanej kohorty (1014/1541). Wartość BMI była istotnie niższa u kobiet niż u mężczyzn w grupie z postacią rzutową SM oraz w grupie SPMS, natomiast takiej różnicy nie obserwowano w grupie PPMS (postać rzutowa: $p < 0,001$; SPMS: $p = 0,001$; PPMS: $p = 0,86$). Wiek wystąpienia pierwszych objawów różnił się w zależności od płci i typu SM. W grupie z postacią rzutową kobiety były młodsze w momencie wystąpienia pierwszych objawów niż mężczyźni (29,7 vs 31,4 roku, $p = 0,036$), natomiast w grupie PPMS to mężczyźni byli młodszy niż kobiety (42,3 vs 47,7 roku, $p < 0,001$). W grupie SPMS nie stwierdzono istotnych różnic między płciami w zakresie wieku wystąpienia pierwszych objawów ($p = 0,5$). W analizie jednoczynnikowej u mężczyzn z postacią rzutową SM obserwowano trend w kierunku większego stopnia niepełnosprawności w momencie włączenia do badania ($p = 0,058$), natomiast w postaciach postępujących SM nie stwierdzono istotnych różnic między płciami w zakresie wyniku EDSS. W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu czynników klinicznych, płeć żeńska wykazywała trend w kierunku niższych wyników EDSS u pacjentów z rzutową postacią SM [$\beta = -0,13$ (95%CI: $-0,26; 0,005$), $p = 0,059$], jednak nie była związana z wynikiem EDSS w grupie PPMS [$\beta = -0,09$, $p = 0,802$] ani SPMS [$\beta = +0,09$, $p = 0,816$].
Buttmann 2022 (CONFIDENCE) Poster konferencyjny	Cel badania: Celem analizy pośredniej badania CONFIDENCE była ocena bezpieczeństwa i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy maksymalnym czasie obserwacji wynoszącym 3,5 roku. Metodologia badania: CONFIDENCE było trwającym, nieinterwencyjnym, porejestracyjnym badaniem bezpieczeństwa prowadzonym w Niemczech, obejmującym pacjentów nowo rozpoczynających leczenie okrelizumabem lub innymi wybranymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby. Analiza pośrednia obejmowała pacjentów z PPMS nowo leczonych okrelizumabem, z datą odcięcia danych 8 października 2021 r. Bezpieczeństwo oceniano w populacji SAS, obejmującej wszystkich pacjentów z PPMS, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę okrelizumabu, natomiast skuteczność oceniano w populacji FAS, obejmującej pacjentów z co najmniej jedną wizytą oceniającą po rozpoczęciu leczenia. W zakresie skuteczności analizowano odsetek pacjentów bez 24-tygodniowej potwierdzonej progresji choroby (CDP), średni wynik w skali EDSS oraz wyniki kwestionariusza satysfakcji z leczenia TSQM. W zakresie bezpieczeństwa oceniano częstość zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń i infekcji, ciężkich zakażeń i infekcji oraz nowotworów złośliwych.

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	Wyniki badania: Do populacji bezpieczeństwa SAS włączono 489 pacjentów z PPMS leczonych okrelizumabem. Średni wiek pacjentów wynosił 51,3 roku (SD: 10,0), a średni czas obserwacji wynosił 1,72 roku (SD: 0,90), przy łącznej ekspozycji wynoszącej 846,3 pacjentolat. Kobiety stanowiły 55,6% populacji SAS, średni czas od pierwszych objawów wynosił 8,5 roku (SD: 7,6), a średni czas od rozpoznania wynosił 5,5 roku (SD: 6,7). Leczenie okrelizumabem jako terapię pierwszej linii zastosowano u 67,7% pacjentów. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 206 z 489 pacjentów (42,1%), a ciężkie zdarzenia niepożądane u 47 pacjentów (9,6%). Najczęściej raportowaną kategorią zdarzeń niepożądanych były zakażenia i infestacje, które odnotowano u 97 pacjentów (19,8%); ciężkie zakażenia i infestacje wystąpiły u 15 pacjentów (3,1%). Nowotwory złośliwe zgłoszono u 5 pacjentów (1,0%). W analizie odnotowano 3 śmiertelne zdarzenia niepożądane, sklasyfikowane jako zgon, COVID-19 oraz samobójstwo dokonane; żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem okrelizumabem. Nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa ani nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Populacja skuteczności FAS obejmowała 473 pacjentów. W okresie 18 miesięcy obserwacji 75,9% pacjentów pozostawało bez 24-tygodniowej potwierdzonej progresji choroby. Globalna satysfakcja z leczenia oceniana za pomocą TSQM wynosiła średnio 66,2 punktu (SD: 20,1) na początku obserwacji oraz 70,1 punktu (SD: 20,0) po 18 miesiącach. Wartość EDSS u pacjentów z PPMS: W populacji FAS średnia wyjściowa wartość EDSS wynosiła 4,43 punktu (SD: 1,60), co wskazuje, że większość pacjentów miała istotny stopień niepełnosprawności już w momencie rozpoczęcia terapii. Po 18 miesiącach obserwacji średnia zmiana wyniku EDSS wyniosła 0,34 punktu (SD: 0,77). Autorzy podsumowali, że w okresie 18 miesięcy obserwacji większość pacjentów utrzymywała stabilny wynik EDSS, a około 76% pacjentów nie doświadczyło potwierdzonej progresji choroby. Wnioski: W analizie pośredniej badania CONFIDENCE okrelizumab stosowany u pacjentów z PPMS w rzeczywistej praktyce klinicznej wykazywał profil bezpieczeństwa zgodny z wynikami wcześniejszych badań rejestracyjnych. Większość pacjentów z PPMS leczonych okrelizumabem nie doświadczyła potwierdzonej progresji choroby w okresie 18 miesięcy obserwacji, a średni wynik EDSS pozostawał względnie stabilny. Autorzy wskazali, że nie zaobserwowano nowych ani nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych w analizowanej populacji.
Fernandez-Diaz 2021	Cel badania: Celem badania była ocena wstępnego profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia okrelizumabem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w rzeczywistej praktyce klinicznej, w tym u chorych z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS). Metodologia badania: Przeprowadzono wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące kolejnych pacjentów leczonych w dziewięciu szpitalach publicznych w południowo-wschodniej Hiszpanii, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję okrelizumabu po jego dopuszczeniu do stosowania. Z badania wykluczono pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych okrelizumabu. Rozpoznanie stwardnienia rozsianego ustalano zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2017 r. Analizowano dane demograficzne i kliniczne, w tym typ stwardnienia rozsianego, wcześniejsze leczenie modyfikujące przebieg choroby, wynik EDSS, liczbę rzutów w poprzednim roku, czas od rozpoznania choroby, liczbę zmian wzmacniających się po gadolinie w wyjściowym badaniu MRI oraz przyczynę rozpoczęcia leczenia okrelizumabem. W okresie obserwacji oceniano m.in. czas obserwacji, liczbę rzutów, EDSS podczas ostatniej wizyty osobistej, liczbę infuzji okrelizumabu, działania niepożądane, aktywność MRI oraz przerwanie leczenia. Progresję niepełnosprawności definiowano jako utrwalony przez co najmniej 3 miesiące wzrost wyniku EDSS, zależny od wyjściowej wartości EDSS. Wyniki badania: Do badania włączono łącznie 228 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych okrelizumabem, w tym 59 pacjentów z PPMS. W grupie PPMS średni wiek pacjentów wynosił 48,4 roku (SD: 9,3), a kobiety stanowiły 25/59 pacjentów (42,4%). Średni czas trwania choroby w grupie PPMS wynosił 4,18 roku (SD: 4,94). Wcześniejsze leczenie modyfikujące przebieg choroby stosowano u 13/59 pacjentów z PPMS (22,0%), natomiast u większości pacjentów okrelizumab był stosowany bez wcześniejszej terapii DMT. Wśród pacjentów z PPMS wcześniej leczenie obejmowało m.in. interferon beta u 3/59 chorych (6,2%), fingolimod u 3/59 chorych (4,6%), natalizumab u 1/59 chorych (4,6%), rytuksymab u 2/59 chorych (3,1%) oraz inne terapie u 2/59 chorych (3,1%). W grupie pacjentów z PPMS, u których zmieniono leczenie na okrelizumab, przyczyną zmiany było niepowodzenie leczenia u 13/13 pacjentów (100%). W wyjściowym badaniu MRI obecność co najmniej jednej zmiany wzmacniającej się po gadolinie stwierdzono u 17/56 pacjentów z PPMS (30,4%); średnia liczba zmian wzmacniających się po gadolinie wynosiła 0,75 (SD: 1,63). Mediana czasu obserwacji w grupie PPMS wynosiła 19 miesięcy (IQR: 13–25), a średni czas obserwacji 18,5 miesiąca (SD: 7,9). Mediana liczby infuzji okrelizumabu w grupie PPMS wyniosła 4 (IQR: 3–5).

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	Wśród pacjentów z PPMS z co najmniej rocznym okresem obserwacji potwierdzoną poprawę niepełnosprawności odnotowano u 4/48 pacjentów (8,3%), natomiast potwierdzoną progresję niepełnosprawności u 18/48 pacjentów (37,5%). Aktywność MRI w pierwszym roku obserwacji stwierdzono u 4/45 pacjentów z PPMS (8,9%). Zmiany wzmacniające się po gadolinie w badaniu kontrolnym wystąpiły u 2/45 pacjentów z PPMS (4,4%), natomiast nowe zmiany T2 u 2/42 pacjentów (4,8%). Autorzy wskazali, że odsetek progresji niepełnosprawności w grupie PPMS był wyższy niż w badaniu ORATORIO (37,5% vs 32,9%), mimo krótszego okresu obserwacji w analizowanej kohorcie (19 vs 35 miesięcy). W pracy zasugerowano, że wyższy odsetek progresji w analizowanej kohorcie mógł być związany ze starszym wiekiem pacjentów z PPMS, przy czym autorzy nie wykluczyli również wpływu pandemii SARS-CoV-2, ograniczenia aktywności fizycznej i przerwania rehabilitacji. Wartość EDSS u pacjentów z PPMS: Wyjściowa wartość EDSS w grupie PPMS wynosiła średnio 4,75 punktu (SD: 1,43), a mediana EDSS wynosiła 4,5 punktu (IQR: 2,0–7,5). W ocenie po co najmniej 12 miesiącach obserwacji poprawę EDSS stwierdzono u 4/48 pacjentów z PPMS (8,3%), natomiast progresję EDSS u 18/48 pacjentów (37,5%). W analizie czynników związanych z progresją niepełnosprawności wykazano związek progresji z płcią męską, wyższą wyjściową wartością EDSS, fenotypem PPMS, brakiem zmian wzmacniających się po gadolinie w wyjściowym MRI oraz dłuższym okresem obserwacji, natomiast w regresji logistycznej niezależnymi predyktorami progresji pozostały płeć męska i dłuższy czas obserwacji. Wnioski: W rzeczywistej praktyce klinicznej okrelizumab stosowany u pacjentów z PPMS był związany z niewielkim odsetkiem aktywności MRI w pierwszym roku obserwacji, jednak u ponad jednej trzeciej pacjentów z co najmniej rocznym okresem obserwacji odnotowano potwierdzoną progresję niepełnosprawności. Wyniki sugerują, że skuteczność leczenia okrelizumabem u pacjentów z PPMS w praktyce klinicznej może zależeć od charakterystyki populacji, w tym wieku, wyjściowego stopnia niepełnosprawności oraz obecności markerów aktywności zapalnej w MRI. Ze względu na retrospektywny charakter badania oraz ograniczony czas obserwacji wyniki należy interpretować ostrożnie, a autorzy wskazali na potrzebę dalszych badań z dłuższym okresem obserwacji
Houtchens 2024	Cel badania: Celem badania była ocena dostępności, tolerancji oraz wyników terapeutycznych stosowania okrelizumabu u pacjentów z postępującymi postaciami stwardnienia rozsianego i wysokim stopniem niepełnosprawności, wymagających wsparcia chodu za pomocą balkonika, wózka inwalidzkiego lub pozostających unieruchomionymi. Autorzy wskazali, że populacja pacjentów z wyjściowym EDSS $\geq 6,5$ była słabo reprezentowana lub wykluczana z badań rejestracyjnych, dlatego dane z rzeczywistej praktyki klinicznej w tej grupie pozostają ograniczone. Metodologia badania: Przeprowadzono jednoosódkową, retrospektywną analizę dokumentacji pacjentów leczonych w Brigham and Women's Multiple Sclerosis Center w Bostonie. Do analizy kwalifikowano pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia leczenia okrelizumabem mieli wynik EDSS $\geq 6,5$; w badaniu przyjęto, że EDSS 6,5 odpowiada konieczności używania balkonika, wózka inwalidzkiego lub unieruchomieniu. Analizowano pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie okrelizumabem w okresie od lipca 2017 r. do lipca 2021 r. Wykluczano chorych leczonych rytuksymabem w roku poprzedzającym rozpoczęcie okrelizumabu, pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi wpływającymi na wynik EDSS, osoby nieotrzymujące okrelizumabu w analizowanym ośrodku oraz pacjentów leczonych równocześnie innymi terapiami immunologicznymi. Zbierano dane dotyczące podtypu stwardnienia rozsianego, liczby wcześniej stosowanych DMT, wartości EDSS i T25FW na początku leczenia oraz przy ostatniej ocenie lub przerwaniu leczenia, przyczyn rozpoczęcia i zakończenia terapii, czasu ekspozycji na okrelizumab, działań niepożądanych, ich nasilenia oraz subiektywnie zgłaszanej progresji choroby. Potwierdzoną progresję lub poprawę niepełnosprawności definiowano jako odpowiednio wzrost lub spadek wyniku EDSS o co najmniej 0,5 punktu od początku do końca obserwacji Wyniki badania: Spośród 1219 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie okrelizumabem w analizowanym ośrodku w latach 2017–2021, 113 pacjentów miało EDSS $\geq 6,5$ w momencie inicjacji leczenia. Po zastosowaniu kryteriów wykluczenia do końcowej analizy włączono 62 pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił 62,1 roku (SD: 8,7), a mediana EDSS przy rozpoczęciu leczenia wynosiła 7,0 punktu (zakres: 6,5–9,5). W analizowanej kohorcie 49 pacjentów (79,0%) miało wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego, a 13 pacjentów (21,0%) miało pierwotnie postępującą postać stwardnienia rozsianego. Średnia liczba wcześniej stosowanych terapii modyfikujących przebieg choroby wynosiła 3,7 (SD: 2,5). Najczęstszymi przyczynami rozpoczęcia okrelizumabu były obiektywne cechy progresji stwierdzone przez lekarza prowadzącego u 26 pacjentów (41,9%), subiektywna progresja zgłaszana przez pacjenta u 17 pacjentów (27,4%) oraz chęć zapobiegania dalszej progresji u 8 pacjentów (12,9%). Średni czas leczenia okrelizumabem wynosił 36,6 miesiąca (SD: 17,0). Leczenie przerwano u 29 pacjentów (46,8%) przed zakończeniem okresu obserwacji. Wśród pacjentów, którzy zakończyli terapię, 17 pacjentów (58,6%) wskazało działania niepożądane jako przyczynę przerwania leczenia, 12 pacjentów (41,4%) wskazało

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	progresję choroby lub brak odczuwanej korzyści, 6 pacjentów (20,7%) zakończyło leczenie z powodu obaw związanych z COVID-19, a 1 pacjent (3,4%) z powodów finansowych. Działania niepożądane wystąpiły u 33 pacjentów (53,2%). Najczęściej raportowano częste zakażenia, które wystąpiły u 21 pacjentów z działaniami niepożądanymi (63,6%), oraz reakcje związane z infuzją, które wystąpiły u 8 pacjentów z działaniami niepożądanymi (24,2%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W całej analizowanej kohorcie 18 pacjentów (29,0%) zgłosiło stabilizację niepełnosprawności bez progresji choroby podczas leczenia okrelizumabem, natomiast 42 pacjentów (67,7%) zgłaszało subiektywną dalszą progresję choroby. Potwierdzoną progresję niepełnosprawności według EDSS odnotowano u 16 pacjentów (25,8%), potwierdzoną poprawę u 5 pacjentów (8,1%), a brak zmiany EDSS u 41 pacjentów (66,1%). Autorzy wskazali, że nie stwierdzono różnic w wynikach między pacjentami z PPMS i SPMS. W podgrupie PPMS leczenie okrelizumabem trwało średnio 38,8 miesiąca (SD: 16,9). Potwierdzoną progresję niepełnosprawności odnotowano u 2/13 pacjentów z PPMS (15,4%), potwierdzoną poprawę u 1/13 pacjentów (7,7%), a brak zmiany EDSS u 10/13 pacjentów (76,9%). Leczenie przerwano u 6/13 pacjentów z PPMS (46,2%), a działania niepożądane wystąpiły u 6/13 pacjentów (46,2%). Wśród pacjentów z PPMS, u których wystąpiły działania niepożądane, najczęściej raportowano częste zakażenia u 4/6 pacjentów (66,7%) oraz reakcje związane z infuzją u 2/6 pacjentów (33,3%). Nasilenie działań niepożądanych w podgrupie PPMS określono jako łagodne u 2 pacjentów (33,3%), umiarkowane u 3 pacjentów (50,0%) i ciężkie u 1 pacjenta (16,7%). Subiektywne pogorszenie podczas leczenia okrelizumabem zgłosiło 10/13 pacjentów z PPMS (76,9%). Wartość EDSS u pacjentów z PPMS: W całej analizowanej kohorcie średni wynik EDSS przy rozpoczęciu leczenia okrelizumabem wynosił 7,2 (SD: 0,75), a mediana EDSS wynosiła 7,0 punktu (zakres: 6,5–9,5). W publikacji nie podano osobnej wyjściowej średniej EDSS dla samej podgrupy PPMS, natomiast w tabeli wyników podano wartości EDSS przy ostatniej ocenie dla PPMS. W podgrupie PPMS średni EDSS przy ostatniej ocenie wynosił 7,9 (SD: 1,4), a mediana EDSS przy ostatniej ocenie wynosiła 7,0 punktu (zakres: 6,5–9,5). W tej podgrupie u 2 pacjentów (15,4%) stwierdzono potwierdzoną progresję niepełnosprawności, u 1 pacjenta (7,7%) potwierdzoną poprawę, a u 10 pacjentów (76,9%) brak zmiany EDSS. Wnioski: Badanie wskazuje, że u pacjentów z postępującymi postaciami stwardnienia rozsianego i bardzo wysokim stopniem niepełnosprawności okrelizumab może wiązać się ze stabilizacją choroby u części chorych, jednak potencjalne korzyści należy rozważać w kontekście częstości działań niepożądanych oraz wysokiego ryzyka klinicznego tej populacji. Autorzy oszacowali, że okrelizumab może być użyteczną strategią terapeutyczną u maksymalnie około jednej trzeciej takich pacjentów w odpowiednio dobranym kontekście klinicznym. Wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na retrospektywny, jednoosrodkowy i opisowy charakter badania, brak grupy kontrolnej, małą liczebność próby oraz niewielką liczbę pacjentów z PPMS. Autorzy podkreślili również możliwość selekcji pacjentów do terapii przez lekarzy prowadzących oraz wpływ pandemii COVID-19 na kontynuację leczenia. Publikacja dostarcza danych real-world dotyczących populacji zwykle niedostatecznie reprezentowanej w badaniach klinicznych, tj. pacjentów z postępującym SM i EDSS $\geq 6,5$. Dane dla PPMS sugerują, że większość pacjentów w tej małej podgrupie pozostawała bez zmiany EDSS w trakcie obserwacji, jednak duży odsetek chorych zgłaszał subiektywne pogorszenie, a prawie połowa przerwała leczenie.
Sempere 2021	Cel badania: Celem badania była ocena tolerancji, bezpieczeństwa oraz skuteczności okrelizumabu u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) oraz rzutową postacią stwardnienia rozsianego (RMS) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Metodologia badania: Przeprowadzono retrospektywne, obserwacyjne badanie real-world obejmujące pacjentów leczonych w dwóch obszarach zdrowotnych w południowo-wschodniej Hiszpanii. Do analizy włączano chorych z PPMS lub RMS, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję okrelizumabu. Wykluczono pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych okrelizumabu oraz chorych z okresem obserwacji krótszym niż 6 miesięcy. Dane kliniczne i radiologiczne analizowano retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej do 18 września 2020 r. W ramach oceny klinicznej analizowano m.in. typ stwardnienia rozsianego, wcześniejsze leczenie modyfikujące przebieg choroby, wynik EDSS, czas od rozpoznania, liczbę rzutów w poprzednim roku oraz przyczynę rozpoczęcia leczenia okrelizumabem. W okresie obserwacji oceniano m.in. czas trwania obserwacji, liczbę rzutów, EDSS podczas ostatniej wizyty, liczbę cykli okrelizumabu, działania niepożądane, aktywność MRI oraz odstawienie leczenia. Progresję niepełnosprawności definiowano jako utrwalony przez ≥ 3 miesiące wzrost wyniku EDSS zgodnie z progami zależnymi od wartości wyjściowej EDSS.

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	Wyniki badania: Do badania włączono łącznie 70 pacjentów leczonych okrelizumabem, w tym 21 pacjentów z PPMS, co stanowiło 30% analizowanej kohorty. Średni wiek pacjentów z PPMS w momencie rozpoczęcia leczenia okrelizumabem wynosił 47,1 roku, a kobiety stanowiły 38% tej grupy. Średni czas od rozpoznania choroby w grupie PPMS wynosił 2,8 roku. W populacji PPMS większość pacjentów nie była wcześniej leczona terapiami modyfikującymi przebieg choroby — leczenie okrelizumabem rozpoczęto jako pierwszą terapię modyfikującą przebieg choroby u 19 z 21 chorych (90%). Obecność co najmniej jednej zmiany wzmacniającej się po podaniu gadolinu w badaniu MRI na początku obserwacji stwierdzono u 9 z 21 pacjentów z PPMS (43%). Średni okres obserwacji w całej kohorcie wynosił 13,6 miesiąca, przy czym był dłuższy u pacjentów z PPMS niż u pacjentów z RMS [czas obserwacji = 17 vs 12 miesięcy, $p < 0,05$]. Wśród 21 pacjentów z PPMS potwierdzoną progresję niepełnosprawności odnotowano u 1 chorego (5%); pacjent ten przerwał leczenie okrelizumabem. Wartość EDSS u pacjentów z PPMS: Wyjściowa wartość EDSS u pacjentów z PPMS wynosiła: mediana EDSS = 3,0 (IQR: 3,0; 4,8). W publikacji wskazano również, że progresję niepełnosprawności definiowano na podstawie utrwalonego wzrostu wyniku EDSS przez co najmniej 3 miesiące, z progrem zależnym od wyjściowej wartości EDSS. W grupie PPMS progresję niepełnosprawności według EDSS zaobserwowano u 1 z 21 pacjentów (5%). Wnioski: Wyniki badania wskazują, że w rzeczywistej praktyce klinicznej leczenie okrelizumabem u pacjentów z PPMS było związane z niskim odsetkiem potwierdzonej progresji niepełnosprawności w krótkim okresie obserwacji — progresję odnotowano u 1 z 21 pacjentów. Autorzy podkreślili, że obserwowana populacja PPMS była pod względem wieku, czasu trwania choroby oraz odsetka pacjentów wcześniej nieleczonych podobna do populacji z badania ORATORIO, natomiast odsetek pacjentów z wyjściowymi zmianami wzmacniającymi się po gadolinie był w tej kohorcie nieco większy. Ze względu na retrospektywny charakter badania, niewielką liczebność podgrupy PPMS, krótki okres obserwacji oraz brak grupy kontrolnej, wyniki należy interpretować ostrożnie. Autorzy wskazali, że konieczne są dalsze badania z dłuższym okresem obserwacji w celu oceny długoterminowych efektów leczenia okrelizumabem w praktyce klinicznej.
Arnold 2025 Butzkueven 2021 Hauser 2024 Wolinsky 2021 (ORATORIO)	Cel badania: W publikacjach przedstawiono wpływ wczesnego i długotrwałego leczenia okrelizumabem u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS), w szczególności w zakresie progresji niepełnosprawności ocenianej skalą EDSS, ryzyka osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$, czyli etapu odpowiadającego konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego, oraz zmian objętości mózdzku jako markera neurodegeneracji. Analizy opierały się głównie na danych z badania ORATORIO i jego fazy otwartego przedłużenia, a także na porównaniu z kohortą rzeczywistej praktyki klinicznej MSBase oraz analizie MRI dotyczącej zaniku objętości mózdzku. Dodatkowo w plakacie przedstawiono długoterminowy, 11-letni wpływ leczenia okrelizumabem na akumulację niepełnosprawności u pacjentów z RMS i PPMS, obejmujący m.in. 48-tygodniowo potwierdzoną progresję EDSS, częstość powtarzających się zdarzeń progresji EDSS oraz czas do osiągnięcia kluczowych kamieni milowych niepełnosprawności, w tym EDSS $\geq 7,0$ u pacjentów z PPMS. Metodologia badania: W publikacji Butzkueven 2021 przeprowadzono analizę post hoc badania ORATORIO, randomizowanego badania III fazy u pacjentów z PPMS, w którym porównywano okrelizumab z placebo. Analizowano czas do osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$ potwierdzonego po 24 tygodniach, a następnie ekstrapolowano długoterminowy czas do osiągnięcia tego punktu końcowego przy użyciu modelu Weibulla. Wiarygodność ekstrapolacji oceniano przez porównanie z niezależną kohortą pacjentów z PPMS z rejestru MSBase. W publikacji Arnold 2025 oceniono wpływ wczesnego w porównaniu z opóźnionym rozpoczęciem okrelizumabu na utratę objętości mózdzku u pacjentów z PPMS, wykorzystując dane MRI z badania ORATORIO. Zmianę objętości mózdzku oceniano metodą paired Jacobian integration, a analizy przeprowadzano z użyciem modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów, z uwzględnieniem m.in. wieku, kategorii EDSS, wyjściowej objętości mózdzku, obecności zmian wzmacniających się po gadolinie oraz objętości zmian T2. W prezentacji Wolinsky 2021 oceniono długoterminowe wyniki fazy otwartego przedłużenia badania ORATORIO po 8 latach obserwacji. Porównywano pacjentów, którzy od początku otrzymywali okrelizumab, z pacjentami, którzy początkowo otrzymywali placebo, a następnie przeszli na okrelizumab. Analizowano m.in. czas do 48-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS, częstość powtarzających się zdarzeń CDP-EDSS, czas do EDSS $\geq 7,0$ potwierdzonego przez co najmniej 48 tygodni, CDP-9HPT, CDP-T25FW oraz złożony punkt końcowy cCDP. W plakacie Hauser 2024 oceniono wpływ 11-letniego leczenia okrelizumabem na akumulację niepełnosprawności w badaniach OPERA I/II i ORATORIO. W odniesieniu do PPMS analizowano dane z badania ORATORIO, w którym porównywano pacjentów leczonych okrelizumabem od początku z pacjentami początkowo

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	otrzymującymi placebo, którzy następnie przeszli na okrelizumab w fazie otwartego przedłużenia. Wśród ocenianych punktów końcowych znalazły się 48-tygodniowo potwierdzona progresja EDSS, częstość powtarzających się zdarzeń CDP-EDSS oraz czas do osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$, definiowanego jako konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego u pacjentów z PPMS z wyjściowym EDSS $\leq 6,5$. Wyniki badania: W analizie Butzkueven 2021, obejmującej okres podwójnie zaślepiiony oraz rozszerzony okres kontrolowany badania ORATORIO, okrelizumab istotnie zmniejszał ryzyko osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$ potwierdzonego po 24 tygodniach w porównaniu z placebo [HR = 0,54 (95%CI: 0,31; 0,92), p = 0,022]. Ekstrapolowany medianowy czas do osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$ wynosił 12,1 roku w grupie placebo oraz 19,2 roku w grupie okrelizumabu, co odpowiadało przewidywanemu opóźnieniu konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego o 7,1 roku (95%CI: -4,3; 18,4) na korzyść okrelizumabu. W kohorcie MSBase mediana czasu do EDSS $\geq 7,0$ potwierdzonego po 24 tygodniach wynosiła 12,4 roku, co było zgodne z ekstrapolacją dla ramienia placebo w ORATORIO. W długoterminowej analizie Wolinsky 2021 po 8 latach obserwacji wykazano, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia okrelizumabem wiązało się z istotnie niższym ryzykiem 48-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS w porównaniu z opóźnionym rozpoczęciem terapii po wcześniejszym placebo [HR = 0,71 (95%CI: 0,57; 0,87), p = 0,001; redukcja ryzyka: 29%]. Również częstość powtarzających się zdarzeń 48-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS była niższa w grupie wcześniejszego leczenia [rate ratio = 0,76 (95%CI: 0,62; 0,92), p = 0,005; redukcja częstości: 24%]. W analizie czasu do EDSS $\geq 7,0$ potwierdzonego przez co najmniej 48 tygodni obserwowano liczbowo niższe ryzyko osiągnięcia tego punktu końcowego u pacjentów wcześniej leczonych okrelizumabem [HR = 0,67 (95%CI: 0,45; 1,01), p = 0,057; redukcja ryzyka: 33%]. Chociaż wynik ten nie osiągnął konwencjonalnego poziomu istotności statystycznej, pozostawał spójny kierunkowo z obserwowaną korzyścią dla wcześniejszego leczenia w zakresie innych punktów końcowych progresji niepełnosprawności. W analizie Wolinsky 2021 wcześniejsze rozpoczęcie okrelizumabu wiązało się także z istotnie niższym ryzykiem progresji ocenianej za pomocą 9HPT [HR = 0,66 (95%CI: 0,50; 0,86), p = 0,002; redukcja ryzyka: 34%], T25FW [HR = 0,80 (95%CI: 0,66; 0,98), p = 0,026; redukcja ryzyka: 20%] oraz złożonego punktu końcowego cCDP [HR = 0,75 (95%CI: 0,63; 0,90), p = 0,002; redukcja ryzyka: 25%]. Wyniki te wskazują, że korzyść z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia obejmowała nie tylko EDSS, ale także funkcję kończyn górnych, szybkość chodu oraz złożoną ocenę progresji niepełnosprawności. W analizie MRI Arnold 2025 u pacjentów z PPMS w okresie podwójnie zaślepionym badania ORATORIO tempo utraty objętości mózdzku było zbliżone w grupie okrelizumabu i placebo, a w 120. tygodniu utrata objętości mózdzku w grupie okrelizumabu była liczbowo o 16% mniejsza niż w grupie placebo. W fazie otwartego przedłużenia obserwowano natomiast statystycznie istotną różnicę w skumulowanej utracie objętości mózdzku pomiędzy pacjentami leczonymi okrelizumabem od początku a pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie okrelizumabem dopiero po okresie placebo. Po rozpoczęciu fazy otwartego przedłużenia roczne tempo utraty objętości mózdzku w populacji PPMS było podobne w grupie placebo-okrelizumab i okrelizumab-okrelizumab, wynosząc około -0,30% rocznie. Autorzy interpretowali te dane jako wskazujące, że wcześniejsze rozpoczęcie okrelizumabu może ograniczać dodatkową, skumulowaną utratę objętości mózdzku w porównaniu z opóźnionym rozpoczęciem terapii. W analizie Arnold 2025 nie wykazano istotnego związku między wyjściową objętością mózdzku a wynikiem EDSS, 9HPT ani T25FW w populacji PPMS. Nie stwierdzono również dowodów na związek wyjściowej objętości mózdzku z ryzykiem późniejszej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w okresie podwójnie zaślepionym. W plakacie Hauser 2024 przedstawiono dane 11-letnie wskazujące, że u pacjentów z PPMS wcześniejsze i ciągłe leczenie okrelizumabem wiązało się z mniejszym ryzykiem 48-tygodniowo potwierdzonej progresji EDSS w porównaniu z opóźnionym rozpoczęciem leczenia po placebo [HR = 0,75 (95%CI: 0,61; 0,92), p = 0,0047; redukcja ryzyka: 25%]. W tej analizie wskazano również, że po 11 latach ciągłego leczenia okrelizumabem ponad jedna trzecia pacjentów z PPMS pozostawała bez progresji EDSS potwierdzonej po 48 tygodniach. W Hauser 2024 oceniano także czas do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego, definiowany jako EDSS $\geq 7,0$ u pacjentów z PPMS z wyjściowym EDSS $\leq 6,5$. Po 11 latach obserwacji wcześniejsze rozpoczęcie leczenia okrelizumabem wiązało się z 31% redukcją ryzyka progresji do tego punktu końcowego [HR = 0,69 (95%CI: 0,47; 1,00), p = 0,0496], a 79,5% pacjentów leczonych okrelizumabem od początku nie wymagało wózka inwalidzkiego. W analizie powtarzających się zdarzeń progresji EDSS w Hauser 2024 wskazano, że u pacjentów z PPMS wcześniejsze rozpoczęcie okrelizumabu wiązało się z dłuższym odstępem między zdarzeniami progresji niepełnosprawności. W plakacie podano, że pacjenci rozpoczynający okrelizumab wcześniej mieli szacunkowo o 24% dłuższy odstęp między kolejnymi zdarzeniami progresji, co odpowiadało opóźnieniu kolejnego zdarzenia o 8,2 roku.
Giovannoni 2026 (ORATORIO-HAND)	Cel badania: Celem badania ORATORIO-HAND była ocena skuteczności i bezpieczeństwa okrelizumabu u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS), ze szczególnym uwzględnieniem chorych starszych oraz pacjentów z bardziej zaawansowaną niepełnosprawnością, którzy nie byli reprezentowani w pełnym

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	zakresie w badaniu ORATORIO. Szczególny nacisk położono na ocenę zachowania funkcji kończyn górnych, ponieważ u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą, zwłaszcza korzystających z wózka inwalidzkiego, sprawność rąk ma istotne znaczenie dla samodzielności i jakości życia. Metodologia badania: ORATORIO-HAND było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3b, prowadzonym w 138 ośrodkach w 22 krajach. Do badania włączano pacjentów z PPMS w wieku 18–65 lat, z wynikiem EDSS od 3,0 do 8,0. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do leczenia okrelizumabem w dawce 600 mg dożylnie lub placebo co 24 tygodnie przez maksymalnie 144 tygodnie albo do czasu wystąpienia określonej liczby zdarzeń progresji. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia 12-tygodniowo potwierdzonej złożonej progresji niepełnosprawności, definiowanej jako wystąpienie progresji w zakresie 9-Hole Peg Test (9HPT) lub EDSS. Progresję w 9HPT definiowano jako co najmniej 20% pogorszenie czasu wykonania testu względem wartości wyjściowej, natomiast progresję EDSS jako wzrost wyniku o co najmniej 1,0 punkt u pacjentów z wyjściowym EDSS ≤5,5 albo o co najmniej 0,5 punktu u pacjentów z wyjściowym EDSS >5,5. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w całej populacji randomizowanej oraz w zdefiniowanej prospektywnie podgrupie pacjentów z aktywnością MRI na początku badania. Aktywność MRI definiowano jako obecność zmian T1 wzmacniających się po gadolinie, nowych lub powiększających się zmian T2 albo obu tych cech. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. czas do 12- i 24-tygodniowo potwierdzonej progresji w 9HPT oraz EDSS, zmiany objętości zmian T2, zmiany objętości mózgu oraz ocenę jakości życia w zakresie funkcji kończyn górnych za pomocą Neuro-QoL-UE. Wyniki badania: Do badania zakwalifikowano 1013 pacjentów z PPMS, w tym 505 pacjentów przydzielono do grupy okrelizumabu, a 508 do grupy placebo. Rekrutacja trwała od 12 sierpnia 2019 r. do 10 grudnia 2024 r., a data odcięcia danych dla analizy pierwotnej przypadała na 15 stycznia 2025 r. Mediana czasu trwania badania wynosiła 2,8 roku w obu grupach. Populacja badania obejmowała szerszą grupę pacjentów z PPMS niż wcześniejsze badanie ORATORIO: około 27% pacjentów miało co najmniej 55 lat, a około 15–17% pacjentów miało wyjściowy wynik EDSS >6,5. Mediana wyjściowego EDSS wynosiła 6,0 w obu grupach, przy zakresie 3,0–8,0 w grupie okrelizumabu oraz 2,5–8,0 w grupie placebo. Aktywność MRI na początku badania stwierdzono u 36% pacjentów w obu ramionach leczenia. W całej populacji randomizowanej 12-tygodniowo potwierdzona złożona progresja niepełnosprawności wystąpiła u 165/505 pacjentów (33%) w grupie okrelizumabu oraz u 205/508 pacjentów (40%) w grupie placebo. Leczenie okrelizumabem istotnie zmniejszało ryzyko progresji niepełnosprawności względem placebo [HR = 0,70 (95%CI: 0,57; 0,86), p = 0,0007], co odpowiadało 30% względnej redukcji ryzyka oraz 7% bezwzględnej redukcji ryzyka. W podgrupie pacjentów z aktywnością MRI na początku badania efekt leczenia był większy: 12-tygodniowo potwierdzona złożona progresja niepełnosprawności wystąpiła u 49/183 pacjentów (27%) w grupie okrelizumabu oraz u 85/185 pacjentów (46%) w grupie placebo. Okrelizumab zmniejszał ryzyko progresji w tej podgrupie o 55% [HR = 0,45 (95%CI: 0,31; 0,64), p < 0,0001]. W zakresie poszczególnych komponentów progresji okrelizumab istotnie ograniczał ryzyko pogorszenia funkcji kończyn górnych ocenianej za pomocą 9HPT oraz ryzyko progresji EDSS. Dla 12-tygodniowej progresji 9HPT zdarzenie wystąpiło u 84/504 pacjentów (17%) w grupie okrelizumabu oraz u 126/507 pacjentów (25%) w grupie placebo [HR = 0,59 (95%CI: 0,44; 0,78), p = 0,0002]. Dla 12-tygodniowej progresji EDSS zdarzenie wystąpiło u 116/504 pacjentów (23%) w grupie okrelizumabu oraz u 156/507 pacjentów (31%) w grupie placebo [HR = 0,67 (95%CI: 0,53; 0,86), p = 0,0013]. Przy zastosowaniu 24-tygodniowego okna potwierdzenia obserwowano spójny efekt leczenia. Dla 24-tygodniowej złożonej progresji niepełnosprawności zdarzenie wystąpiło u 140/504 pacjentów (28%) w grupie okrelizumabu i u 189/507 pacjentów (37%) w grupie placebo [HR = 0,65 (95%CI: 0,52; 0,81), p = 0,0001]. Dla 24-tygodniowej progresji 9HPT zdarzenie wystąpiło u 67/504 pacjentów (13%) i 111/507 pacjentów (22%) odpowiednio w grupie okrelizumabu i placebo [HR = 0,52 (95%CI: 0,38; 0,71), p < 0,0001], natomiast dla 24-tygodniowej progresji EDSS u 105/504 pacjentów (21%) i 144/507 pacjentów (28%) [HR = 0,67 (95%CI: 0,52; 0,86), p = 0,0018]. W analizach podgrup okrelizumab wykazywał skuteczność w całym zakresie wartości EDSS, przy czym szczególnie wyraźny efekt obserwowano u pacjentów z bardziej zaawansowaną niepełnosprawnością, tj. z EDSS >6,5. W tej podgrupie odnotowano 49% redukcję ryzyka 12-tygodniowej złożonej progresji niepełnosprawności, 60% redukcję ryzyka 12-tygodniowej progresji EDSS oraz 41% redukcję ryzyka 12-tygodniowej progresji 9HPT. U pacjentów ambulatoryjnych na początku badania, definiowanych jako chorzy z EDSS ≤6,5, okrelizumab istotnie zmniejszał ryzyko konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego, definiowanej jako potwierdzone osiągnięcie EDSS ≥7,0. Redukcja ryzyka wynosiła 52% przy 12-tygodniowym potwierdzeniu, a przy dłuższych oknach potwierdzenia była jeszcze większa: 59% dla 24 tygodni i 60% dla 48 tygodni. W zakresie wyników MRI stwierdzono zmniejszenie całkowitej objętości zmian T2 w grupie okrelizumabu oraz zwiększenie tej objętości w grupie placebo. Średnia procentowa zmiana objętości zmian T2 od wartości wyjściowej do 120. tygodnia wynosiła –2% (95%CI: –2,9; –1,1) dla okrelizumabu oraz 6% (95%CI: 3,7; 7,6) dla placebo, a różnica w rocznej zmianie była istotna statystycznie (p < 0,0001). Nie stwierdzono natomiast różnicy między grupami w rocznym tempie procentowej zmiany całkowitej objętości mózgu od 24. tygodnia.

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	W ocenie jakości życia związanej z funkcją kończyn górnych pogorszenie wyniku Neuro-QoL-UE było istotnie większe w grupie placebo niż w grupie okrelizumabu. Średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -5,24 punktu w grupie placebo oraz -2,14 punktu w grupie okrelizumabu ($p = 0,03$). W podgrupie pacjentów z aktywnością MRI obserwowano poprawę w grupie okrelizumabu (+0,77 punktu) oraz pogorszenie w grupie placebo (-6,13 punktu; $p = 0,0046$). Wartość EDSS u pacjentów z PPMS: W badaniu ORATORIO-HAND mediana wyjściowego wyniku EDSS wynosiła 6,0 w obu grupach leczenia, przy zakresie 3,0–8,0 w grupie okrelizumabu oraz 2,5–8,0 w grupie placebo. Pacjenci z EDSS >6,5 stanowili 77/505 pacjentów (15%) w grupie okrelizumabu oraz 84/508 pacjentów (17%) w grupie placebo. Wyniki badania wskazują, że korzyść z leczenia okrelizumabem obejmowała również pacjentów z bardziej zaawansowaną niepełnosprawnością. U chorych z EDSS >6,5 zaobserwowano szczególnie wyraźną redukcję ryzyka 12-tygodniowej złożonej progresji niepełnosprawności, progresji EDSS oraz progresji funkcji kończyn górnych ocenianej za pomocą 9HPT. Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 379/506 pacjentów (75%) w grupie okrelizumabu oraz u 360/506 pacjentów (71%) w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano z podobną częstością w obu grupach: u 65/506 pacjentów (13%) leczonych okrelizumabem oraz u 67/506 pacjentów (13%) otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 15/506 pacjentów (3%) w grupie okrelizumabu i u 12/506 pacjentów (2%) w grupie placebo. Reakcje związane z infuzją były częstsze w grupie okrelizumabu niż placebo [105/506 (21%) vs 22/506 (4%)]. Większość reakcji związanych z infuzją w grupie okrelizumabu miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a poważną reakcję związaną z infuzją odnotowano u jednego pacjenta. Zakażenia były najczęstszą kategorią zdarzeń niepożądanych i wystąpiły u 245/506 pacjentów (48%) w grupie okrelizumabu oraz u 226/506 pacjentów (45%) w grupie placebo. Po wyłączeniu COVID-19 zakażenia występowały z podobną częstością w obu grupach: 38% w grupie okrelizumabu i 37% w grupie placebo. Ciężkie zakażenia zgłoszono u 32/506 pacjentów (6%) leczonych okrelizumabem oraz u 27/506 pacjentów (5%) otrzymujących placebo; po wyłączeniu COVID-19 odpowiednie odsetki wynosiły 2% i 4%. Nowotwory złośliwe zgłoszono u 5 pacjentów (1%) w grupie okrelizumabu oraz u 3 pacjentów (<1%) w grupie placebo. Zgony wystąpiły u 11 pacjentów (2%) w grupie okrelizumabu i u 10 pacjentów (2%) w grupie placebo. Wnioski: Badanie ORATORIO-HAND potwierdziło skuteczność okrelizumabu w opóźnianiu progresji niepełnosprawności u pacjentów z PPMS w szerszej i bardziej zaawansowanej klinicznie populacji niż w badaniu rejestracyjnym ORATORIO. Leczenie okrelizumabem istotnie zmniejszało ryzyko 12-tygodniowo potwierdzonej złożonej progresji niepełnosprawności, a efekt był szczególnie wyraźny w zakresie zachowania funkcji kończyn górnych ocenianej za pomocą 9HPT. Wyniki wskazują, że korzyść kliniczna z okrelizumabu obejmuje również pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą, w tym z EDSS >6,5, co rozszerza wcześniejsze dane dotyczące leczenia PPMS i podważa założenie o sztywnym „pułapie terapeutycznym” wynikającym wyłącznie z wieku lub stopnia niepełnosprawności. Profil bezpieczeństwa okrelizumabu w badaniu ORATORIO-HAND był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa leku. Częściej obserwowano reakcje związane z infuzją oraz nieznacznie większy odsetek zakażeń w grupie okrelizumabu, jednak częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich zakażeń była podobna między grupami, a po wyłączeniu COVID-19 częstość zakażeń była zbliżona. Badanie ORATORIO-HAND dostarcza wysokiej jakości, randomizowanych danych potwierdzających, że okrelizumab może opóźniać istotne klinicznie kamienie milowe niepełnosprawności u pacjentów z PPMS, w tym utratę funkcji kończyn górnych oraz konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego u pacjentów wyjściowo ambulatoryjnych.
Montalban 2023	Cel badania: Celem przeglądu systematycznego była identyfikacja i podsumowanie opublikowanych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących skuteczności okrelizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym u chorych z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS). Autorzy oceniali, w jakim stopniu skuteczność obserwowana w programie badań klinicznych, w tym w badaniu ORATORIO, znajduje odzwierciedlenie w populacjach leczonych w praktyce klinicznej. Metodologia badania: Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury obejmujący badania real-world dotyczące pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego lub PPMS leczonych okrelizumabem. Strategię wyszukiwania opracowano dla baz MEDLINE i Embase; wyszukiwanie obejmowało pełnotekstowe publikacje recenzowane oraz doniesienia konferencyjne opublikowane przed 22 marca 2022 r. Uwzględniano wyłącznie publikacje w języku angielskim, bez ograniczeń dotyczących kraju prowadzenia badania ani okresu obserwacji.

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	Kryteria włączenia obejmowały badania obserwacyjne lub inne badania real-world o wystarczającej liczebności próby, raportujące wyniki skuteczności klinicznej u pacjentów z RRMS lub PPMS leczonych okrelizumabem. Analizowane punkty końcowe obejmowały m.in. częstość rzutów, roczny wskaźnik rzutów, czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności, zmianę wyniku EDSS, aktywność MRI, brak aktywności choroby oraz jakość życia związaną ze zdrowiem. Selekcję badań prowadzono z użyciem oprogramowania Covidence, a kwalifikacja była wykonywana przez dwóch niezależnych recenzentów zgodnie z kryteriami PICOS. Łącznie do przeglądu włączono 52 badania spełniające kryteria kwalifikacji, z czego 23 były pełnotekstowymi publikacjami, a pozostałe stanowiły streszczenia konferencyjne. Badania pochodziły z różnych regionów geograficznych, najczęściej z Europy, a część analiz obejmowała wyłącznie pacjentów z PPMS lub raportowała wyniki dla PPMS w ramach populacji mieszanych. Wyniki badania: W przeglądzie wykazano, że dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące okrelizumabu były ogólnie korzystne i spójne z wynikami badań rejestracyjnych OPERA I/II oraz ORATORIO. Autorzy wskazali, że w większości badań real-world wartości wyjściowe ARR i EDSS oraz wyniki dotyczące ARR i potwierdzonej progresji niepełnosprawności po leczeniu okrelizumabem były zbliżone do wyników obserwowanych w badaniach klinicznych. W odniesieniu do PPMS najważniejszym analizowanym punktem końcowym była potwierdzona progresja niepełnosprawności oceniana na podstawie zmiany wyniku EDSS. Autorzy wskazali, że odsetki potwierdzonej progresji niepełnosprawności były ogólnie większe u pacjentów z PPMS niż u pacjentów z RRMS. W badaniu Sempere i wsp. progresję odnotowano u 1/21 pacjentów z PPMS (5%) przy średnim czasie obserwacji wynoszącym 17 miesięcy, natomiast w pozostałych sześciu badaniach obejmujących 16–48 pacjentów i okres obserwacji od 6 miesięcy do 2 lat progresję raportowano u 20,5–37,5% pacjentów z PPMS. Jednocześnie autorzy zaznaczyli, że w większości analizowanych badań większość pacjentów z PPMS uzyskała poprawę lub stabilizację wyniku EDSS. W jednej z analiz, w której porównano częstość progresji EDSS w roku poprzedzającym leczenie okrelizumabem z okresem co najmniej 12 miesięcy terapii, odsetek pacjentów z PPMS z progresją EDSS był mniejszy po rozpoczęciu okrelizumabu niż przed leczeniem: przed leczeniem progresję odnotowano u 19 pacjentów (65,5%), natomiast po leczeniu u 9 pacjentów (31%). Autorzy przeglądu podali jednak, że zmiany te nie osiągnęły istotności statystycznej. W ujęciu porównawczym autorzy wskazali, że badanie Fernandez-Diaz i wsp. było jednym z nielicznych badań real-world, w którym odsetek potwierdzonej progresji niepełnosprawności był liczbowo większy niż w badaniu ORATORIO. Autorzy interpretowali ten wynik ostrożnie, wskazując, że populacja tego badania miała wyższą wyjściową wartość EDSS niż populacja badania rejestracyjnego, a przedziały ufności obejmowały wyniki z badania klinicznego. W badaniu Pereira-Coutinho i wsp. oceniano możliwość przeniesienia wyników badań klinicznych na praktykę rzeczywistą przez porównanie pacjentów spełniających kryteria zbliżone do badania klinicznego z pacjentami spoza tych kryteriów. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie progresji EDSS, czasu do progresji EDSS ani drugorzędowych punktów końcowych, takich jak T25FW, 9HPT i aktywność MRI, przy czym liczebność porównywanych grup była niewielka. Autorzy przeglądu podkreślili, że dane real-world obejmowały bardziej zróżnicowane populacje niż badania rejestracyjne, w tym pacjentów starszych, wcześniej leczonych oraz z odmiennymi charakterystykami wyjściowymi. Pomimo tej zmienności wyniki skuteczności okrelizumabu w praktyce klinicznej były zasadniczo spójne z wynikami badań OPERA I/II i ORATORIO, choć bezpośrednie porównania należy interpretować ostrożnie ze względu na brak randomizacji i ryzyko konfuzji. Wartość EDSS u pacjentów z PPMS: W badaniach real-world uwzględnionych w przeglądzie wyjściowe wartości EDSS były zróżnicowane, a w populacjach raportujących PPMS obejmowały chorych o istotnym stopniu niepełnosprawności. W rycinie porównującej odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności wartości wyjściowe EDSS dla wybranych badań PPMS wynosiły m.in. 4,7 w badaniu ORATORIO, 4,8 w badaniu Fernandez-Diaz, 3,6 w badaniu Rojas, 3,0 w badaniu Sempere oraz 4,0 w badaniu Pontieri. W suplemencie do publikacji raportowano również bardziej szczegółowe dane dotyczące EDSS w poszczególnych badaniach PPMS. W badaniu Alcala i wsp. średni wyjściowy EDSS w grupie okrelizumabu wynosił 4,7 (SD: 1,3), a mediana EDSS wynosiła 4,5 (zakres: 3–7). W badaniu Smoot i wsp. mediana EDSS u pacjentów z PPMS wynosiła 6,5 na początku obserwacji (IQR: 6–7) oraz 6,5 po 12 miesiącach (IQR: 5,6–7,5), co wskazuje na populację z bardziej zaawansowaną niepełnosprawnością. Wnioski: Przegląd systematyczny wskazuje, że dostępne dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wspierają skuteczność okrelizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym u chorych z PPMS. W populacji PPMS odsetki potwierdzonej progresji niepełnosprawności były większe niż w RRMS, jednak w większości badań większość pacjentów uzyskiwała stabilizację lub poprawę EDSS, a wyniki pozostawały ogólnie zbliżone do obserwacji z badania ORATORIO. Wyniki należy interpretować jako wspierające skuteczność okrelizumabu w praktyce klinicznej u pacjentów z PPMS, ale z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi. Najważniejsze ograniczenia obejmowały heterogeniczność projektów badań, różnice w populacjach, zmienność definicji punktów końcowych, duży udział streszczeń konferencyjnych, ograniczoną liczbę badań porównawczych oraz fakt, że większość badań raportowała wyniki dla ekspozycji na okrelizumab wynoszącej 1 rok lub krócej. Autorzy wskazali na potrzebę dalszych, większych badań porównawczych real-world z dłuższym okresem obserwacji.

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
Chisari 2023 (OPPORTUNITY)	Cel badania: Celem wieloośrodkowego badania OPPORTUNITY była ocena skuteczności klinicznej okrelizumabu u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji badania ORATORIO. Autorzy wskazali, że badanie ORATORIO obejmowało pacjentów w wieku <55 lat z EDSS ≤6,5, natomiast dane dotyczące starszych pacjentów, chorych z większą niepełnosprawnością lub dłuższym czasem trwania choroby pozostawały ograniczone. Metodologia badania: Przeprowadzono retrospektywne, wieloośrodkowe badanie real-world oparte na prospektywnie gromadzonych danych z włoskich ośrodków stwardnienia rozsianego uczestniczących we Włoskim Rejestrze SM oraz programie compassionate use dla okrelizumabu. Do analizy włączano dorosłych pacjentów z PPMS rozpoznanych zgodnie z kryteriami McDonalda z 2017 r., którzy otrzymali co najmniej 4 kursy okrelizumabu i mieli co najmniej 3 oceny EDSS. Pacjentów podzielono na dwie grupy: spełniających kryteria ORATORIO oraz niespełniających tych kryteriów. Kryteria ORATORIO obejmowały wiek 18–55 lat, EDSS 3,0–6,5 oraz czas trwania choroby <15 lat u pacjentów z EDSS >5,0 lub <10 lat u pacjentów z EDSS ≤5,0. W grupie non-ORATORIO przeprowadzono dodatkowe stratyfikacje według wieku, EDSS oraz czasu trwania choroby, w tym osobno oceniano pacjentów z EDSS >6,5. Głównym punktem końcowym była potwierdzona progresja EDSS, określana jako potwierdzone po 12 i 24 miesiącach pogorszenie EDSS o ≥1 punkt lub ≥2 punkty względem wartości wyjściowej. Autorzy analizowali także wpływ aktywności choroby, wieku, czasu trwania choroby, EDSS oraz liczby kursów okrelizumabu na ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Wyniki badania: Spośród 887 pacjentów z PPMS leczonych okrelizumabem do analizy włączono 589 pacjentów; średni wiek wynosił 49,7 roku (SD: 10,7), a kobiety stanowiły 242/589 pacjentów (41,1%). Spośród włączonych pacjentów 149/589 (25,3%) spełniało kryteria ORATORIO, natomiast 440/589 (74,7%) należało do grupy non-ORATORIO. Średni okres obserwacji wynosił 41,3 miesiąca (SD: 12,3). W grupie non-ORATORIO 252/440 pacjentów (57,3%) było w wieku >55 lat, 126/440 pacjentów (74,7% w podgrupie stratyfikowanej według EDSS raportowanej w tabeli) miało EDSS >6,5, a 185/440 pacjentów (42,0%) miało czas trwania choroby przekraczający progi przyjęte w kryteriach ORATORIO. Grupa non-ORATORIO charakteryzowała się istotnie starszym wiekiem i dłuższym czasem trwania choroby niż grupa ORATORIO, natomiast wyjściowe wartości EDSS przed rozpoczęciem okrelizumabu były zbliżone między grupami. W analizie porównawczej nie stwierdzono istotnych różnic między grupą ORATORIO i non-ORATORIO w zakresie potwierdzonego pogorszenia EDSS. Potwierdzone pogorszenie EDSS o ≥1 punkt po 12 miesiącach wystąpiło u 33/149 pacjentów (22,1%) w grupie ORATORIO oraz u 81/440 pacjentów (18,4%) w grupie non-ORATORIO, natomiast po 24 miesiącach odpowiednio u 34/149 pacjentów (22,8%) i 121/440 pacjentów (27,5%). Potwierdzone pogorszenie EDSS o ≥2 punkty występowało rzadko i również nie różniło się istotnie między grupami. Ważnym wynikiem badania było stwierdzenie, że wyjściowa wartość EDSS >6,5 nie wiązała się z istotnie większym ryzykiem potwierdzonej progresji EDSS. W porównaniu pacjentów z EDSS ≤6,5 oraz EDSS >6,5, potwierdzone pogorszenie EDSS o ≥1 punkt po 24 miesiącach wystąpiło odpowiednio u 79/314 pacjentów (25,2%) i 30/126 pacjentów (23,8%), bez istotnej różnicy między grupami. Podobnie nie wykazano różnic dla potwierdzonego pogorszenia EDSS o ≥2 punkty po 24 miesiącach. Wiek pacjentów miał większe znaczenie prognostyczne niż EDSS lub czas trwania choroby. W grupie non-ORATORIO pacjenci w wieku >56 lat mieli większy odsetek potwierdzonego pogorszenia EDSS o ≥1 punkt po 12 i 24 miesiącach niż pacjenci ≤55 lat, a dalsza stratyfikacja wykazała szczególnie niekorzystne wyniki u pacjentów ≥65 lat. W modelu Coxa wiek >65 lat w momencie rozpoczęcia okrelizumabu był niezależnie związany z większym ryzykiem potwierdzonego pogorszenia EDSS po 24 miesiącach [HR = 2,51 (95%CI: 1,07; 3,65), p = 0,01]. Nie stwierdzono istotnego wpływu aktywności choroby przed rozpoczęciem okrelizumabu na ryzyko 1-punktowego pogorszenia EDSS po 24 miesiącach. Również czas trwania choroby przekraczający kryteria ORATORIO nie był istotnie związany z większym odsetkiem potwierdzonego pogorszenia EDSS. Autorzy wskazali, że aktywność choroby, czas trwania choroby oraz EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia nie wydawały się istotnie wpływać na wynik w zakresie progresji niepełnosprawności. Wartość EDSS u pacjentów z PPMS: Średni EDSS przed rozpoczęciem okrelizumabu wynosił 5,4 (SD: 1,6) w grupie ORATORIO oraz 5,7 (SD: 1,7) w grupie non-ORATORIO, a mediana odpowiednio 4,5 (zakres: 3,0–5,5) i 5,5 (zakres: 3,5–8,5). Przy ostatniej obserwacji średni EDSS wynosił 5,8 (SD: 2,7) w grupie ORATORIO oraz 6,4 (SD: 2,2) w grupie non-ORATORIO, a mediana odpowiednio 5,0 (zakres: 4,5–6,5) i 6,0 (zakres: 5,0–8,5). W podgrupie pacjentów z EDSS >6,5 nie wykazano większego ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu z pacjentami z EDSS ≤6,5. Po 12 miesiącach potwierdzone pogorszenie EDSS o ≥1 punkt wystąpiło u 13/126 pacjentów (10,3%) z EDSS >6,5 oraz u 49/314 pacjentów (15,6%) z EDSS ≤6,5;

Rekomndacja/ Badanie	Treść wytycznych/badań
	po 24 miesiącach odpowiednio u 30/126 pacjentów (23,8%) i 79/314 pacjentów (25,2%). Wyniki te sugerują, że wyższy wyjściowy EDSS sam w sobie nie determinował gorszej odpowiedzi klinicznej na okrelizumab w analizowanej kohorcie. Wnioski: Badanie OPPORTUNITY wskazuje, że efektywność okrelizumabu u pacjentów z PPMS leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej była podobna u chorych spełniających i niespełniających kryteria ORATORIO. Szczególnie istotne jest, że pacjenci z EDSS >6,5 oraz pacjenci z dłuższym czasem trwania choroby nie wykazywali istotnie większego ryzyka potwierdzonej progresji EDSS niż odpowiednie grupy porównawcze, co może wspierać rozważenie leczenia okrelizumabem u wybranych pacjentów wykraczających poza klasyczne kryteria badania ORATORIO. Jednocześnie wyniki sugerują, że wiek, zwłaszcza ≥ 65 lat, może być istotniejszym czynnikiem ograniczającym korzyść kliniczną niż sama wartość EDSS czy czas trwania choroby. Autorzy podkreślili, że pacjenci niespełniający kryteriów refundacyjnych opartych na ORATORIO mogą odnosić korzyść z leczenia okrelizumabem, a wyniki badania mogą wspierać rozszerzenie zastosowania leku na wybranych pacjentów poniżej 65. roku życia. Badanie stanowi ważne źródło danych RWD, ponieważ obejmuje dużą kohortę pacjentów z PPMS leczonych okrelizumabem poza ścisłymi kryteriami badania rejestracyjnego. Główne ograniczenia obejmują retrospektywny projekt badania, brak grupy kontrolnej nieleczonej okrelizumabem, wykorzystanie EDSS jako głównego punktu końcowego oraz brak szczegółowej oceny bezpieczeństwa w populacji non-ORATORIO.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do przedmiotowego zlecenia załączono 2 dokumenty z uzasadnieniem dla proponowanych zmian, których autorami są:

- Prof. dr hab. n. med. Bartosz Karaszewski - Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii
- Prof. dr hab. n. med. Alicja Kalinowska - Przewodnicząca Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
- Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska - Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Przedstawiono w nich następujące uzasadniania dla proponowanych zmian:

„Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (PPMS, ang. primary progressive multiple sclerosis) stanowi postać SM o szczególnie niekorzystnym przebiegu - od początku choroby dominuje stopniowe narastanie niesprawności, a dostępne możliwości leczenia modyfikującego jej przebieg są nadal ograniczone. Okrelizumab (Ocrevus) jest obecnie jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby zarejestrowanym w tym wskazaniu, co sprawia, że wszelkie ograniczenia w zakresie kryteriów refundacyjnych określają jednocześnie grupę pacjentów pozbawionych dostępu do skutecznego leczenia, co ma kluczowe znaczenie zarówno z punktu widzenia praktyki klinicznej, jak i organizacji systemu ochrony zdrowia.

Obowiązujące kryteria włączenia do leczenia okrelizumabem w PPMS powodują powstanie kilku istotnych luk w dostępie do terapii:

- wyłączają z leczenia chorych z bardzo wczesną postacią PPMS, u których niesprawność jest minimalna (wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności - EDSS <3,0), mimo że właśnie w tej grupie potencjał zahamowania przez lek dalszej progresji i pogorszenia funkcjonowania jest największy;
- wyłączają pacjentów, którzy przekroczyli próg EDSS 6,5, choć nadal znajdują się na etapie, w którym spowolnienie postępu choroby może w istotny sposób przełożyć się na utrzymanie samodzielności, poprawę jakości życia i ograniczenie kosztów opieki;
- wyłączają chorych, u których od wystąpienia pierwszych objawów minęło więcej niż 10 lat (przy EDSS ≤5,0) lub więcej niż 15 lat (przy EDSS >5,0), a którzy - m.in. z powodu opóźnień diagnostycznych czy barier w dostępie do specjalistów - nie są w stanie spełnić obowiązującego kryterium czasowego.

Niezaspokojona potrzeba medyczna - uzasadnienie poszerzenia kryteriów kwalifikacji chorych z PPMS do programu lekowego zał. B.29 w zakresie leczenia okrelizumabem

Stadium EDSS 0-3,0 to stadium relatywnie niewielkiej klinicznie widocznej niesprawności, ale często już znaczących zmian strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym oraz narastających ograniczeń w życiu zawodowym i społecznym. Neurologicznie jest to faza, w której potencjał neuroplastyczności i możliwości spowolnienia utrwalania się niepełnosprawności są największe. Jednak obecnie pacjenci są poniekąd zmuszeni do biernego oczekiwania na pogorszenie choroby, aby rozpocząć leczenie okrelizumabem. Dopuszczenie chorych z EDSS <3,0 pozwoli na rozpoczęcie skutecznej terapii w optymalnym oknie terapeutycznym, co daje większą szansę na znaczne spowolnienie progresji choroby i zachowanie dobrej sprawności przez długi czas. Warto też podkreślić, że pacjenci z tej grupy i tak będą włączani do programu lekowego zał. B.29 - ale po prostu później, z wyższym poziomem niesprawności (EDSS ≥3,0), generując wyższe obciążenie dla systemu związane zarówno z kosztami medycznymi (np. rehabilitacji), jak i kosztami pośrednimi związanymi z absencją w pracy czy trudnościami z funkcjonowaniem społecznym i obciążeniem rodziny.

Progresja z EDSS 6,5 do 7,0 jest momentem o szczególnej wadze klinicznej, psychologicznej i ekonomicznej: pacjent staje się osobą wymagającą poruszania się na wózku, ale nie jest jeszcze całkowicie zależny od otoczenia i bliskich (samodzielnie korzysta z wózka, bez pomocy przesiada się na wózek). To etap, na którym nawet częściowe spowolnienie dalszej progresji i zachowanie funkcji kończyn górnych (opóźnienie wejścia w EDSS 8,0 - pełna zależność, konieczność stałej opieki) ma istotne znaczenie w wymiarze funkcjonalnym, psychologicznym, społecznym i finansowym. Utrzymywanie górnej granicy EDSS na poziomie 6,5 pkt w kryteriach refundacji okrelizumabu może generować poczucie niesprawiedliwości i nierówności u pacjentów ze znaczną niesprawnością, ale jednak zachowujących cały czas samodzielność. Chorzy ci obecnie zostają pozostawieni bez leczenia, a tym samym narażeni są na szybszy postęp niesprawności prowadzący w szybkim tempie do wystąpienia całkowitej zależności.

Z kolei konkretne wymogi odnoszące się do maksymalnego czasu od pojawienia się pierwszych objawów choroby (10-15 lat) zawarte w aktualnym programie lekowym B.29 pochodzą z protokołu badania klinicznego III fazy ORATORIO. Były one związane ze specyfiką i wymogami badań klinicznych, aby móc utworzyć homogenne grupy pacjentów. PPMS to choroba, która bardzo często ma opóźnioną diagnozę ze względu na jej powolny, ale

postępujący przebieg. W świetle dostępnych danych okres pomiędzy wystąpieniem objawów a postawieniem diagnozy wynosi średnio około 3 lat. Ponadto u wielu chorych ustalenie konkretnej daty pojawienia się objawów PPMS jest utrudnione i rzadko bywa precyzyjne. Zniesienie ścisłego limitu czasu od wystąpienia pierwszych objawów PPMS pozwoli udostępnić leczenie sprawiedliwie zarówno chorym, których proces diagnozy PPMS był szybki, jak i pacjentom, którzy z powodu specyfiki choroby czy trudności wynikających z przedłużającej się diagnostyki nie mogli w rozsądnym czasie uzyskać diagnozy i otrzymać skutecznej terapii.

Wytyczne praktyki klinicznej

W polskich wytycznych „Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego” (Pol Przegl Neurol 2023;19(3):163-189) oraz w znacznej większości odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej o zasięgu międzynarodowym okrelizumab wymieniony został jako jedyna opcja terapeutyczna zalecana dla chorych z PPMS. Autorzy większości wytycznych praktyki klinicznej, w tym wytycznych polskich oraz międzynarodowych (Montalban X et al. (2018) ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Euro J of Neurology 25(2):215-237), nie wprowadzają ograniczenia dotyczącego możliwości rozpoczęcia leczenia u pacjentów ze ściśle zdefiniowanym zakresem EDSS czy ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu od wystąpienia pierwszych objawów PPMS. W większości wytycznych praktyki klinicznej nie sprecyzowano formalnej definicji umożliwiającej rozpoczęcie terapii w oparciu o objawy kliniczne lub kryteria czasowe dla wczesnej postaci PPMS, jednak wyraźnie wskazano na zasadność wczesnego rozpoczęcia leczenia okrelizumabem. W początkowej fazie PPMS chorzy mają niższy stopień niepełnosprawności i mogą odnieść większe korzyści z terapii okrelizumabem, dlatego rekomendowane jest jak najszybsze podjęcie terapii.

Dowody EBM

Obecnie obowiązujące wskazanie refundacyjne okrelizumabu w PPMS odzwierciedla kryteria włączenia do badania ORATORIO, czyli pierwszego randomizowanego badania klinicznego, które potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo jedynego leku modyfikującego przebieg choroby przeznaczonego dla pacjentów z tą trudną do leczenia postacią stwardnienia rozsianego. Ze względów metodologicznych populacja badania ORATORIO obejmowała ściśle wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie okrelizumabu przyczyniało się do redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności o ok. 25% względem placebo. Aktualnie dostępna jest jednak znacznie obszerniejsza baza dowodowa uzasadniająca stosowanie okrelizumabu również u chorych, którzy nie spełniają kryteriów badania ORATORIO, w tym w szczególności:

- Wyniki fazy przedłużonej badania ORATORIO pochodzące z 11-letniego okresu obserwacji wskazują, że u pacjentów przypisanych do grupy placebo (którzy po zakończeniu fazy zaślepionej rozpoczęli leczenie okrelizumabem) w porównaniu z grupą od początku otrzymującą okrelizumab wyższe było ryzyko utrwalonej progresji niepełnosprawności, w tym także ryzyko progresji do stadium wymagającego poruszania się na wózku inwalidzkim. Potwierdzono tym samym, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia okrelizumabem przynosi większe korzyści, a jego opóźnienie może się wiązać z nieodwracalnymi skutkami (Wolinsky 2020, Hauser 2024).
- Niedawno opublikowane wyniki randomizowanego badania ORATORIO-HAND, przeprowadzonego w szerszej populacji niż badanie ORATORIO, tj. w przedziale wiekowym od 18 do 65 lat, z wynikiem EDSS od 3,0 do 8,0 pkt oraz czasem trwania choroby nie dłuższym niż 20 lat. Również w tej grupie chorych okrelizumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko utrwalonej progresji niepełnosprawności zarówno w populacji zgodnej z intencją leczenia, jak również w podgrupie z wyjściowym EDSS >6,5 pkt (Giovannoni 2025).
- W badaniach odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną skuteczność okrelizumabu potwierdzono w populacji znacznie szerszej niż kryteria kwalifikacji do badania ORATORIO, obejmującej zarówno chorych z niższymi (<3 pkt), jak również wyższymi wartościami EDSS (>6,5 pkt), a także chorych z chorobą trwającą dłużej niż 15 lat (ponad 37 lat). Ryzyko pogorszenia niepełnosprawności było niezależne od aktywności choroby, wyjściowego wyniku EDSS czy czasu trwania choroby, a skuteczność okrelizumabu u pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania ORATORIO była porównywalna jak w populacji zgodnej z ww. kryteriami (Chisari 2023).

W świetle dostępnych dowodów naukowych korzyści kliniczne z leczenia okrelizumabem odnoszą pacjenci z PPMS niezależnie od tego, czy mieszczą się w zakresie restrykcyjnych kryteriów włączenia do badania ORATORIO, czy też poza nie wykraczają. Tym samym poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu lekowego zał. B.29 należy uznać za racjonalne i poparte dowodami naukowymi.

Wpływ wnioskowanych zmian w programie lekowym zał. B.29 na wielkość leczonej populacji chorych

Liczebność populacji pacjentów z PPMS z wynikiem w skali EDSS do 7 i potwierdzoną aktywnością zapalną oszacowano w oparciu o dostępne dane w kilku etapach, w tym w oparciu o dane NFZ i Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM) raportowane w publikacji Broła 2017. Liczebność populacji w 2026 r.

oszacowano na 1 996 pacjentów. Można szacować, że około 1/2 do 2/3 takich chorych może mieć aktywne zmiany radiologiczne, które są kryterium włączenia do leczenia okrelizumabem - czyli odpowiednio pozostaje około 1000-1300 pacjentów, którzy potencjalnie spełnialiby kryteria proponowanego programu lekowego B.29, tj. programu zmienionego poprzez rozszerzenie dopuszczalnego zakresu niesprawności z EDSS 3,0-6,5 na EDSS 0-7,0 oraz usunięcie kryterium czasu od wystąpienia pierwszych objawów PPMS.

Biorąc pod uwagę, że aktualnie leczonych okrelizumabem jest 1100 pacjentów z PPMS, i przyjmując konserwatywne założenie, że aktualne rozpowszechnienie okrelizumabu w obecnie refundowanej populacji jest bliskie 100% (jako że okrelizumab jest jedynym skutecznym lekiem w tym wskazaniu), można oszacować, że w wyniku poszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego nastąpi nieznaczny przyrost liczby pacjentów (100-200 chorych), którzy będą mogli rozpocząć leczenie wcześniej, czyli w okresie, gdy to leczenie jest najskuteczniejsze.”

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

5.1. Dane wejściowe i założenia analizy BIA

Oszacowanie aktualnej oraz nowej liczebności populacji docelowej, wynikającej z wprowadzenia ocenianych zmian w treści PL B.29, przyjęto na podstawie opinii ekspertów, załączonej do przedmiotowego wniosku:

- Aktualna 1100 pacjentów;
- Nowa: dodatkowych 100-200 pacjentów.

Dawkowanie okrelizumabu uwzględniono na podstawie ChPL preparatu Ocrevus i.v.:

- Dawka początkowa - początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg;
- Kolejne dawki okrelizumabu to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej.

W obliczeniach uwzględniono cenę okrelizumabu z RSS: Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml (300 mg leku): [REDACTED]

Uwzględniono 1 roczny horyzont czasowy;

Przy szacowaniu kosztów terapii, uwzględniono podanie pacjentom 2 dawek po 600 mg okrelizumabu.

Uwzględniono 3 scenariusze:

- minimalny (+100 pacjentów);
- średni (+150 pacjentów);
- maksymalny (+200 pacjentów).

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Roczny koszt terapii 1 pacjenta: [REDACTED];

Tabela 4. Wyniki analizy wpływu na budżet - wyniki

Liczebność populacji		Roczny koszt terapii całej populacji	Roczny koszt terapii dodatkowych pacjentów
Aktualna	1100	[REDACTED]	nd
Nowa minimalna	1200	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowa średnia	1250	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowa maksymalna	1300	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku uwzględnienia zaproponowanych zmian w treści PL B.29 dla populacji PPMS wydatki płatnika publicznego [REDACTED].

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia pismem nr: PLR2.4504.151.2026.1.JW z dnia 30 kwietnia 2026 r., na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian treści programu lekowego B.29: „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), Minister Zdrowia zwraca się z prośbą o przekazanie opinii Prezesa Agencji w zakresie proponowanych zmian programu lekowego w oparciu o przygotowane materiały HTA.

W ramach programu B.29 realizowana jest terapia kilku postaci stwardnienia rozsianego. Oceniane zmiany obejmują zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia okrelizumabem pacjentów z postacią pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego (ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS). Okrelizumab jest aktualnie jedyną substancją finansowaną w ramach przedmiotowego PL u pacjentów z tą postacią choroby. Oceniane zmiany obejmują:

- zmianę dolnej granicy punktacji EDSS – aktualnie pacjent musi być w stadium EDSS ≥ 3 ; po zmianie kwalifikacja następowałaby od stadium EDSS 0;
- zmianę górnej granicy punktacji EDSS – aktualnie pacjent musi być w stadium EDSS $\leq 6,5$; po zmianie terapia mogłaby trwać do wystąpienia stadium EDSS ≤ 7 .
- usunięcie administracyjnych zapisów dotyczących czasu trwania PPMS – aktualnie do PL nie mogą być włączani pacjenci, u których od wystąpienia pierwszych objawów minęło > 10 lat (przy EDSS ≤ 5) lub więcej niż 15 lat (przy EDSS > 5).

Ocena zmian w PL B.29

W odnalezionych wytycznych i badaniach nie odniesiono się do zmian, obejmujących administracyjne ograniczenie czasu rozpoczęcia terapii od momentu diagnozy PPMS u pacjenta.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych (polskie PTN 2024, brytyjskie ABN 2024, NICE 2019, NICE 2026, Amerykańskie AAN 2024), w których przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia PPMS. We wszystkich jedyną rekomendowaną substancją jest okrelizumab.

W żadnym z dokumentów nie wskazano dolnej i górnej wartości EDSS, przy której należy rozpoczynać leczenie. W większości z nich wskazano, iż leczenie należy rozpocząć na wczesnym etapie choroby.

Badania – rozpoczęcie terapii u pacjentów z EDSS $< 3,0$

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.

Dane RWD dotyczące okrelizumabu w PPMS są zasadniczo spójne kierunkowo z wynikami badania ORATORIO oraz jego analiz przedłużonych, ale mają niższą jakość dowodów ze względu na obserwacyjny charakter, heterogeniczność populacji i częsty brak grup kontrolnych. W badaniu Sempere 2021, obejmującym 21 pacjentów z PPMS, progresję niepełnosprawności odnotowano u 1/21 pacjentów (5%) przy średnim czasie obserwacji 17 miesięcy, co wskazuje na niski odsetek progresji w krótkim okresie obserwacji. W badaniu Fernandez-Diaz 2021 progresję niepełnosprawności stwierdzono u 18/48 pacjentów z PPMS (37,5%), czyli liczbowo częściej niż w ORATORIO, mimo krótszego okresu obserwacji; autorzy wiązali to m.in. ze starszym wiekiem, wyższym EDSS oraz możliwym wpływem pandemii SARS-CoV-2. W badaniu CONFIDENCE opisanym przez Buttmann 2022, obejmującym 473 pacjentów w populacji skuteczności, 75,9% pacjentów pozostawało bez 24-tygodniowej potwierdzonej progresji choroby po 18 miesiącach, a średnia zmiana EDSS wyniosła 0,34 punktu. Annovazzi 2026 dostarcza głównie danych opisowych dotyczących populacji PPMS, w tym rozkładu EDSS i stosowania okrelizumabu u 18 pacjentów, ale nie stanowi bezpośredniego źródła oceny skuteczności leczenia. Na tle danych RWD, wyniki ORATORIO i analiz pochodnych są bardziej wiarygodne metodologicznie i wskazują, że wcześniejsze leczenie okrelizumabem zmniejsza ryzyko progresji EDSS oraz może opóźniać osiągnięcie

EDSS $\geq 7,0$. W analizie Butzkueven 2021 okrelizumab istotnie zmniejszał ryzyko osiągnięcia EDSS $\geq 7,0$ potwierzonego po 24 tygodniach [HR = 0,54 (95%CI: 0,31; 0,92), p = 0,022], a modelowanie sugerowało wydłużenie medianowego czasu do EDSS $\geq 7,0$ z 12,1 roku do 19,2 roku. W analizie Wolinsky 2021 wcześniejsze leczenie okrelizumabem zmniejszało ryzyko 48-tygodniowej progresji EDSS [HR = 0,71 (95%CI: 0,57; 0,87), p = 0,001] oraz korzystnie wpływało na 9HPT, T25FW i złożony punkt końcowy cCDP. Analiza Arnold 2025 sugeruje, że wcześniejsze rozpoczęcie okrelizumabu może ograniczać skumulowaną utratę objętości mózdzku, choć znaczenie kliniczne tego parametru w PPMS pozostaje niejednoznaczne. Podsumowując, dane RWD wspierają zewnętrzną trafność wyników ORATORIO, wskazując na możliwość stabilizacji choroby u większości pacjentów z PPMS leczonych okrelizumabem, ale ze względu na zmienność wyników i ograniczenia metodologiczne powinny być traktowane jako dowody uzupełniające względem danych randomizowanych.

Badania – rozpoczęcie terapii u pacjentów z EDSS > 6,5

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje, w których przedstawiono informacje nt. stosowania okrelizumabu u pacjentów z PPMS i EDSS > 6,5: Houtchens 2024, Giovannoni 2026, Montalban 2023, Chisari 2023.

Dostępne dane wskazują, że okrelizumab może przynosić korzyść kliniczną także u wybranych pacjentów z PPMS rozpoczynających leczenie przy zaawansowanej niepełnosprawności, w tym z EDSS > 6,5. Najsilniejsze wsparcie dla tej tezy pochodzi z badania ORATORIO-HAND, które objęło szerszą populację pacjentów niż klasyczne badanie ORATORIO i wykazało utrzymywanie się efektu leczenia również u chorych z wyższym stopniem niepełnosprawności. Dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym Houtchens 2024, są zgodne kierunkowo z wynikami ORATORIO-HAND i sugerują, że u części pacjentów z bardzo wysokim EDSS możliwa jest stabilizacja niepełnosprawności podczas terapii okrelizumabem. Jednocześnie wyniki te należy interpretować ostrożnie, ponieważ część analiz RWD obejmowała małe podgrupy pacjentów, miała charakter retrospektywny i nie zawierała grup kontrolnych. Ważnym uzupełnieniem jest badanie Chisari 2023, które dostarcza danych z dużej kohorty pacjentów z PPMS leczonych w praktyce klinicznej, w tym chorych niespełniających kryteriów ORATORIO. W badaniu tym pacjenci leczeni poza klasycznymi kryteriami ORATORIO nie wykazywali jednoznacznie gorszych wyników w zakresie progresji EDSS, co wspiera możliwość rozważenia okrelizumabu także u wybranych pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą. Szczególnie istotne jest, że sama wyjściowa wartość EDSS > 6,5 nie wydawała się determinować gorszej odpowiedzi klinicznej na leczenie. Większe znaczenie prognostyczne może mieć natomiast wiek pacjenta, zwłaszcza wiek podeszły, który w badaniu Chisari 2023 wiązał się z większym ryzykiem progresji niepełnosprawności. Przegląd Montalban 2023 dodatkowo wspiera wniosek, że dane RWD są zasadniczo spójne z wynikami badań rejestracyjnych, choć efekty leczenia w populacjach rzeczywistych są bardziej zmienne. Łącznie dostępne dowody uzasadniają rozważenie okrelizumabu u wybranych pacjentów z PPMS i EDSS > 6,5, szczególnie gdy celem terapii jest spowolnienie dalszej progresji, utrzymanie funkcji kończyn górnych i opóźnienie utraty samodzielności, przy jednoczesnej indywidualnej ocenie ryzyka i potencjalnej korzyści klinicznej.

Wpływ na budżet

W przypadku uwzględnienia zaproponowanych zmian w treści PL B.29 dla populacji PPMS wydatki płatnika publicznego [REDACTED].

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
AAN 2024	Rae-Grant A., Day G.S., Marrie R.A. et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2018;90:777–788. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005347.
ABN 2024	Rashid W., Ciccarelli O., Leary S.M. et al. Using disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Association of British Neurologists (ABN) 2024 guidance. <i>Practical Neurology</i> . 2025;25:18–24. DOI: 10.1136/pn-2024-004228.
MSC 2019	Costello K., Kalb R.; Multiple Sclerosis Coalition. The Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. Multiple Sclerosis Coalition; updated June 2019.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. NICE; TA585. Published 12 June 2019.
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. NICE guideline. NICE; NG220. Published 22 June 2022, last updated 3 June 2026.
PTN 2024	Kulakowska A., Mirowska-Guzel D., Kalinowska A. et al. Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> . 2023;19(3):163–189. DOI: 10.5603/PPN.a2023.0018.
Badania	
Annovazzi 2026	Annovazzi T-C., Kuhle J., Benkert P. et al. Sex differences in the development, treatment, and prognosis of multiple sclerosis in Switzerland. <i>Frontiers in Neuroscience</i> . 2026;20:1745599. DOI: 10.3389/fnins.2026.1745599.
Arnold 2025	Arnold D.L., Kolind S., Assemlal H-E. et al. Short- and long-term effects of early versus delayed treatment with ocrelizumab on cerebellar volume loss in patients with RMS and PPMS. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2025;31(7):821–832. DOI: 10.1177/13524585251325086.
Brola 2017	Brola W., Sobolewski P., Flaga S. et al. Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. <i>Aktualności Neurologiczne / Current Neurology</i> . 2017;17(1):5–14. DOI: 10.15557/AN.2017.0001.
Buttmann 2022	Buttmann M., Meuth S.G., Weber M.S. et al. The real-world safety and effectiveness of ocrelizumab in patients with primary progressive multiple sclerosis – a CONFIDENCE study interim analysis. Poster. 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 26–28 October 2022.
Butzkueven 2021/2022	Butzkueven H., Spelman T., Horakova D. et al. Risk of requiring a wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: Data from the ORATORIO trial and the MSBase registry. <i>European Journal of Neurology</i> . 2022;29:1082–1090. DOI: 10.1111/ene.14824.
Chisari 2023	Chisari C.G., Bianco A., Brescia Morra V. et al. Effectiveness of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis: a Multicenter, Retrospective, Real-world Study (OPPORTUNITY). <i>Neurotherapeutics</i> . 2023;20(6):1696–1706. DOI: 10.1007/s13311-023-01415-y.
Fernandez-Diaz 2021	Fernandez-Diaz E., Perez-Vicente J.A., Villaverde-Gonzalez R. et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in a Spanish population. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> . 2021;8(2):385–394. DOI: 10.1002/acn3.51282.
Giovannoni 2025	Giovannoni G., Airas L., Bove R. et al. Ocrelizumab vs Placebo in Primary Progressive MS: Efficacy and Safety Results of the Phase IIIb ORATORIO-HAND Study. Late-breaking abstract O128. 41st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 24–26 September 2025; Barcelona, Spain.
Giovannoni 2026	Giovannoni G., Airas L., Bove R. et al. ORATORIO-HAND: Results of the Primary Analysis of Ocrelizumab vs Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis, Including Older Patients and Those With More Advanced Disease. <i>American Academy of Neurology Annual Meeting</i> ; 18–22 April 2026; Chicago, IL, USA / virtual.
Hauser 2024	Hauser S.L., Giovannoni G., Filippi M. et al. The Patient Impact of 11 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies. Poster P1664. 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 18–20 September 2024; Copenhagen, Denmark.
Houtchens 2024	Houtchens M., Howard D. Ocrelizumab in highly disabled progressive multiple sclerosis patients. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2024;82:105345. DOI: 10.1016/j.msard.2023.105345.
Montalban 2017	Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2017;376(3):209–220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
Montalban 2023	Montalban X., Matthews P.M., Simpson A. et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> . 2023;10(3):302–311. DOI: 10.1002/acn3.51732.

Sempere 2021	Sempere A.P., Berenguer-Ruiz L., Borrego-Soriano I. et al. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Study From Spain. <i>Frontiers in Neurology</i> . 2021;11:592304. DOI: 10.3389/fneur.2020.592304.
Wolinsky 2020	Wolinsky J.S., Arnold D.L., Brochet B. et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Neurology</i> . 2020;19(12):998–1009. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30342-2.
Wolinsky 2021	Wolinsky J.S. et al. Long-term efficacy of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis from the ORATORIO open-label extension. Presentation / poster based on ORATORIO OLE data. Data source: Wolinsky_2021_ORATORIO.pdf.
Inne	
ChPL Ocrevus	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf