

## Profil bezpieczeństwa i adherencja terapii okrelizumabem w stwardnieniu rozsianym – obserwacje długoterminowe

### Safety profile and adherence to treatment with ocrelizumab in multiple sclerosis – long-term observations

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Anna Pokryszko-Dragan, Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: annapd@interia.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2023.0016>

#### ORCID iD

Anna Pokryszko-Dragan <https://orcid.org/0000-0002-5203-112X>

#### Streszczenie

Wśród dostępnych leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego coraz większą grupę stanowią terapie wysoko efektywne, rekomendowane do wczesnego stosowania w celu skutecznego zahamowania aktywności choroby. W trakcie leczenia oprócz wskaźników skuteczności niezbędne jest regularne i długoterminowe monitorowanie profilu bezpieczeństwa terapii wysoko efektywnych. Okrelizumab, przeciwciało monoklonalne anty-CD20+, jest jedyną spośród tych terapii zarejestrowaną ze wskazaniem zarówno dla postaci rzutowo-remisyjnej, jak i aktywnej pierwotnie postępującej, co sprzyja stosowaniu leku w szerokiej populacji chorych. Obecnie są dostępne wyniki 10-letnich obserwacji stosowania okrelizumabu w ramach badań klinicznych i rzeczywistej praktyki w reprezentatywnych grupach pacjentów ze stwardnieniem rozsianym obejmujących łącznie około 300 tys. osób. Na podstawie tych danych w niniejszej pracy omówiono ogólny profil bezpieczeństwa leku (z uwzględnieniem ryzyka głównych działań niepożądanych, w tym reakcji wywołanych przez wlew leku, infekcji i nowotworów) oraz jego szczególne aspekty, dotyczące szczepień oraz ciąży i okresu okołoporodowego. Przeanalizowano ponadto długoterminowe dane dotyczące adherencji i kontynuacji leczenia okrelizumabu oraz potencjalnie kształtujące je czynniki. Wyniki tych obserwacji wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa terapii okrelizumabem oraz jej dobrą tolerancję przez chorych na stwardnienie rozsiane, co sprzyja uwzględnianiu leku w decyzjach terapeutycznych. Trwające badania kliniczne i obserwacyjne oraz prowadzone rejestry dostarczą kolejnych danych na temat bezpieczeństwa leku i pozwolą na aktualizację rekomendacji w tym zakresie.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, adherencja, okrelizumab, profil bezpieczeństwa

#### Abstract

Among the available disease modifying drugs used in the treatment of multiple sclerosis, there is an increasing relevance of high-efficacy therapies recommended for early use to control the disease activity effectively. In the course of treatment, efficacy as well as safety measures of high-efficacy therapies have to be regularly evaluated. Ocrelizumab, an anti-CD20+ antibody, is the only high-efficacy therapy approved for the treatment of both relapsing-remitting and primary progressive type of multiple sclerosis. Consequently, the drug can be used in a wide population of multiple sclerosis patients. Recently, the cumulative data have been acquired from 10-year follow-up of ocrelizumab use in clinical trials and real-world evidence in as many as 300,000 patients with multiple sclerosis. Based on these data, the general safety profile of the drug has been reviewed (considering the risk of major adverse events, including infusion-related reactions, infections and malignancies), along with specific aspects associated with vaccines and pregnancy/post-partum period. Moreover, the indices of adherence and persistence in long-term treatment with ocrelizumab have been analysed, together with their potential contributing factors. The above data indicate that treatment with ocrelizumab has a beneficial safety profile and is well-tolerated by patients with multiple sclerosis, which supports the choice of ocrelizumab as a therapeutic option. Ongoing clinical and observational trials and registries will provide further data on the safety of the drug, which would allow an update of recommendation in this field.

**Keywords:** multiple sclerosis, adherence, ocrelizumab, safety profile

## WSTĘP

W terapii stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) dysponujemy obecnie bogatym repertuarem leków modyfikujących przebieg choroby (*disease modifying therapies*, DMT), od niedawna w szerokim zakresie dostępnych również w Polsce w ramach programu lekowego (Program lekowy B.29). Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami europejskich (Amato, 2022) i polskich ekspertów (Kułakowska *et al.*, 2023) u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM należy rozważyć wczesny wybór wysoko efektywnych terapii (*high-efficacy therapies*, HET), w celu uzyskania skutecznej i długotrwałej kontroli nad aktywnością choroby i jej następstwami. Dominujący poprzednio model eskalacyjny terapii opierał się głównie na chęci odroczenia stosowania HET ze względu na ich potencjalnie gorszy profil bezpieczeństwa. Wyniki badań klinicznych i długoletnich obserwacji z rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world data*) wskazują jednak na korzystne wskaźniki różnych aspektów bezpieczeństwa stosowania HET, co w istotnym stopniu wpływa na ich uwzględnianie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Jedną z HET jest okrelizumab (OCR) – humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko białku powierzchniowemu CD20, które ulega ekspresji na określonych limfocytach B (z wyłączeniem komórek macierzystych i plazmocytów). Ten mechanizm działania leku zapewnia skuteczne zahamowanie procesów zapalnych z udziałem limfocytów B, stanowiących podłoże demielinizacji i aksonopatii w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu choroby. Pozwala także na selektywne oddziaływanie supresyjne na układ odpornościowy, sprzyjając zachowaniu jego funkcji obronnych. OCR jest jedynym lekiem zarejestrowanym ze wskazaniem dla dorosłych chorych zarówno z rzutowo-remisyjną (*relapsing-remitting*, RR), jak i aktywną pierwotnie postępującą (*primary progressive*, PP) postacią SM. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) (Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus z dnia 30 marca 2023 r.) i zapisami programu lekowego (Program lekowy B.29) u chorych z RRSM OCR może być stosowany jako pierwsza lub kolejna terapia, w przypadku suboptymalnej odpowiedzi na inny lek lub jego istotnych działań niepożądanych. Wskazania te pozwalają na stosowanie leku w szerokiej populacji chorych.

Dysponujemy obecnie wynikami 10-letniej obserwacji skuteczności i bezpieczeństwa OCR, uzyskanymi łącznie z 13 badań klinicznych oraz z rzeczywistej praktyki klinicznej, z udziałem reprezentatywnych grup obejmujących sumarycznie około 300 tys. pacjentów (z tego około 60% po otrzymaniu minimum 8 dawek leku, co łącznie stanowi ponad 750 tys. pacjentolat ekspozycji na lek) (Hauser *et al.*, 2023, 2021).

## OGÓLNY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

W analizowanym okresie 10 lat obserwacji profil bezpieczeństwa OCR u pacjentów z RRSM i PPSM pozostawał

korzystny i niezmienny. Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych zbliżone były do odnotowanych w podwójnie zaślepionej fazie badań klinicznych. Nie pojawiły się żadne nowe działania niepożądane ani obawy dotyczące bezpieczeństwa podczas terapii (Hauser *et al.*, 2023).

Reakcje bezpośrednio związane z dożylnym wlewem OCR występowały z niewielką częstością i łagodnym do umiarkowanego nasileniem po pierwszym podaniu, natomiast przy kolejnych podaniach ich częstość i ciężkość zmniejszały się i pozostawały na niskim poziomie w okresie 9 lat obserwacji (Ontaneda *et al.*, 2022). Zgodnie z ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus z dnia 30 marca 2023 r.) w celu zmniejszenia częstotliwości i nasilenia reakcji związanych z wlewem przed każdym podaniem leku zalecana jest premedykacja (metylprednizolon, lek przeciwhistaminowy, ewentualnie przeciwgorączkowy), a następnie obserwacja przez minimum godzinę po zakończeniu wlewu. Spośród działań niepożądanych terapii immunosupresyjnej przede wszystkim należy monitorować występowanie i przebieg infekcji. Odsetek ciężkich zakażeń u chorych na SM leczonych OCR pozostawał niski i odpowiadał zakresowi zgłoszonemu w rzeczywistych rejestrach (Knapp *et al.*, 2022; Persson *et al.*, 2020). Do najczęściej raportowanych ciężkich zakażeń należały infekcje dróg moczowych i zapalenie płuc (również analogicznie do ogólnych rejestrów SM). W ponad 90% przypadków po skutecznym leczeniu uzyskano ustąpienie objawów zakażenia; schemat terapii OCR nie ulegał przy tym zakłóceniom, a do jej przerwania z powodu ciężkich infekcji doszło jedynie u 0,25% pacjentów (Hauser *et al.*, 2023, 2021).

Ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń nie wzrastało wraz z czasem leczenia OCR ani nie wykazywało związku z mianem immunoglobulin (Ig) we krwi chorych. Długoterminowe monitorowanie miana Ig w trakcie leczenia OCR (Cerqueira *et al.*, 2023) wykazywało u około 52% pacjentów jego przejściowy spadek, z tendencją do normalizacji po trzech podaniach leku. W 9-letnim okresie obserwacji ponad 2000 chorych uczestniczących w badaniu OPERA, uzupełniające podanie Ig z powodu ich niskiego miana zostało zastosowane u 0,45% pacjentów, a do zaprzestania terapii OCR z powodu ciężkich zakażeń w przebiegu hipogammaglobulinemii doszło u 0,6% badanej grupy (Cerqueira *et al.*, 2023).

Wzrost liczby zakażeń wirusowych odnotowano u chorych na SM leczonych OCR w okresie pandemii SARS-CoV-2. Przeprowadzona w grupie chorych na SM (otrzymujących różne DMT) analiza zakażeń COVID-19 o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, leczonych zgodnie z aktualnymi zaleceniami preparatami przeciwwirusowymi lub przeciwciałami monoklonalnymi, wykazała jednak ogółem w tej grupie niski wskaźnik hospitalizacji, powikłań w ich trakcie i zgonów (które nastąpiły wyłącznie u osób niezaszczepionych). U chorych będących w trakcie terapii OCR w porównaniu z innymi DMT zaobserwowano jedynie tendencję do częstszych hospitalizacji, przy zbliżonej długości pobytu w szpitalu oraz częstości powikłań i zgonów (Geiger *et al.*, 2022).

Szczególnego monitorowania podczas stosowania HET u chorych na SM wymagają infekcje oportunistyczne, wśród nich postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). W populacji ponad 300 tys. chorych na SM leczonych OCR odnotowano dotychczas 14 potwierdzonych przypadków PML. U 12 osób uznano je za zakażenia „z przeniesienia” (wcześniejsza ekspozycja na lek potencjalnie związany z ryzykiem PML), a u 1 osoby za czynniki sprzyjające uznano podeszły wiek i limfopenię. Związek przyczynowo-skutkowy między terapią OCR a PML uznawany jest za słaby, a częstość występowania PML w tej grupie chorych szacowana jest na 1/100 000 (Hauser *et al.*, 2023).

Kolejny istotny aspekt bezpieczeństwa terapii immunosupresyjnych stanowi czujność onkologiczna. W ciągu dotychczasowej wieloletniej obserwacji skumulowany standardyzowany współczynnik zapadalności na wszystkie nowotwory złośliwe u chorych leczonych OCR utrzymywał się w zakresie danych epidemiologicznych pochodzących z rejestrów SM i dotyczących populacji ogólnej. Analiza tych wskaźników dla raka piersi u kobiet również wykazała brak zwiększonego ryzyka tego nowotworu u pacjentek leczonych OCR w porównaniu z typową populacją MS i istotnego wzrostu jego częstości w porównaniu z danymi populacyjnymi (Hauser *et al.*, 2023; Nørgaard *et al.*, 2019).

W całej populacji pacjentów leczonych OCR w ramach badań klinicznych najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były nowotwory złośliwe, reakcje na dożylny wlew leku i ciężkie zakażenia. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych utrzymywał się na niskim poziomie (około 3%) przez cały okres obserwacji i przy dodatkowej ekspozycji na lek (Hauser *et al.*, 2023, 2021).

Obecnie kontynuowane są obserwacyjne badania kliniczne, których wyniki pozwolą uzyskać dodatkowe informacje o długoterminowym bezpieczeństwie OCR, a w szczególności o potencjalnym ryzyku nowotworów.

## SZCZEGÓLNE ASPEKTY BEZPIECZEŃSTWA – SZCZEPIENIA

Mechanizm działania OCR jako przeciwciała anti-CD20 powodującego deplecję limfocytów B może wpływać na skuteczność szczepień u chorych na SM.

W wielośrodkowym badaniu VELOCE analizowano wskaźniki seroprotekcji po szczepieniach przeciwko grypie, pneumokokom i tężcowi (dawka przypominająca) u chorych z RRSM. W grupie leczonej OCR (w porównaniu z chorymi leczonymi interferonem beta lub pozostającymi bez DMT) wykazano o 1/2–2/3 mniejszy odsetek osób wytwarzających ochronne miano Ig przeciw typom serologicznym pneumokoków i toksoidowi tężcowemu i o 10–17% niższą odpowiedź seroprotekcyjną dla antygenów wirusa grypy (Bar-Or *et al.*, 2020).

Pierwsze z licznych prowadzonych podczas pandemii badań nad skutecznością szczepień anti-SARS-CoV-2 u chorych

na SM wykazało obecność odpowiedzi humoralnej na dwie dawki szczepionki BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) tylko u około 22% chorych leczonych OCR, niezależnie od prawidłowego stężenia limfocytów (Achiron *et al.*, 2021). Kolejne badania, skoncentrowane na efektach szczepień u chorych leczonych OCR, potwierdziły, że po dwóch dawkach szczepionki BNT162b2 wskaźniki odporności humoralnej w tej grupie były niższe w porównaniu zarówno z osobami zdrowymi, jak i chorymi na SM nieleczonymi DMT (i wykazywały korelację z odstępem czasu między szczepionką a podaniem leku), jednak wskaźniki odporności komórkowej osiągnęły porównywalną wartość we wszystkich grupach (Brill *et al.*, 2021). Obserwowano ponadto obniżenie tych wskaźników po 6 miesiącach od drugiej dawki szczepienia, a następnie znamienny wzrost po dawce trzeciej/przypominającej. Wzrost wskaźnika odporności humoralnej odnotowano po dawce przypominającej u niewielkiego odsetka pacjentów leczonych OCR, zaszczepionych >5 miesięcy po ostatnim podaniu leku (Brill *et al.*, 2022). Zbliżone wyniki co do dynamiki odpowiedzi na szczepienie przeciw SARS-CoV-2 u chorych na SM leczonych OCR uzyskano w otwartym badaniu obserwacyjnym VIOLA (Kister *et al.*, 2022). Stwierdzono przejściowy wzrost miana Ig między 4. a 12. tygodniem po kolejnych dawkach szczepienia, natomiast wskaźniki odporności komórkowej utrzymywały się na wysokim poziomie do 12–24 tygodni, z tendencją do wzrostu po dawce przypominającej, z wyższymi wskaźnikami serokonwersji u osób zaszczepionych, które przebyły infekcję SARS-CoV-2 (odporność hybrydowa) (Kister *et al.*, 2022).

Wzrost zainteresowania tą tematyką podczas pandemii oraz wyniki licznych badań klinicznych w tym zakresie przyczyniły się do sformułowania rekomendacji European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis i European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN) dotyczących szczepień u chorych na SM (Otero-Romero *et al.*, 2023). Zgodnie z nimi optymalne jest wykonanie zalecanych szczepień (np. przeciw pneumokokom lub sezonowych przeciw grypie) w odpowiednim czasie ( $\geq 6$  tygodni) przed planowanym leczeniem OCR. W trakcie terapii należy unikać szczepionek żywych, natomiast wobec konieczności podania szczepionki inaktywowanej optymalne okno czasowe stanowi okres  $\geq 3$  miesięcy po ostatniej dawce leku i 4–6 tygodni przed dawką kolejną. Ponadto należy poinformować chorych o ryzyku słabszej ochrony po szczepieniach i konieczności stosowania innych metod zapobiegania infekcjom.

## SZCZEGÓLNE ASPEKTY BEZPIECZEŃSTWA – CIAŻA

Uwzględnienie planów prokreacyjnych pacjentek z SM stanowi bardzo istotny aspekt decyzji o wyborze i kontynuacji DMT. U kobiet z wysoką aktywnością choroby planowane stosowanie OCR przed poczęciem może stanowić opcję jej skutecznej kontroli w okresie okołoporodowym. Obserwacje

z rzeczywistej praktyki klinicznej wykazały u pacjentek leczonych OCR przed zajściem w ciążę niższy roczny wskaźnik rzutów zarówno w ciąży (0,00 vs 0,12), jak i po porodzie (0,10 vs 0,40), w porównaniu z kobietami leczonymi innymi DMT (interferonem beta, octanem glatirameru, natalizumabem, fumaranem dimetylu) (Yeh *et al.*, 2022).

Zgodnie z ChPL OCR nie powinien być stosowany podczas ciąży i laktacji, a pacjentkom w wieku rozrodczym należy zalecić skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia OCR oraz przez 12 miesięcy od ostatniego podania leku (Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus z dnia 30 marca 2023 r.).

Wobec utrzymującego się znacznego odsetka nieplanowanych ciąż u chorych na SM i powiększającej się grupy pacjentów stosujących OCR wzrasta jednak liczba ciąż związanych z ekspozycją na lek. Do marca 2023 roku na całym świecie odnotowano łącznie 3253 takie przypadki (w ramach badań klinicznych oraz – w znacznej większości – w ramach dostępu porejestacyjnego), co stanowi wzrost o 62% w porównaniu z rokiem 2022. Spośród przypadków ciąż ze znanym czasem ekspozycji na OCR u około 60% ekspozycja miała charakter wewnątrzmaciczny (0–3 miesiące przed ostatnią miesiączką), a u 40% – pozamaciczny (poprzedzające 3–6 miesięcy). Rejestracja i analiza danych na temat przebiegu ciąż i okresu (około)porodowego u tych pacjentek, uzyskanych z odpowiednich rejestrów, doniesień literaturowych i dodatkowych zgłoszeń, dostarcza cennych informacji na temat tego aspektu bezpieczeństwa terapii OCR (Hellwig *et al.*, 2023; OCREVUS® Pregnancy Registry, 2021).

Dane z największej dotychczasowej bazy w tym zakresie (Hellwig *et al.*, 2023) wykazują, że spośród ciąż o znanym przebiegu ponad 83% zakończyło się urodzeniem żywych dzieci (zbliżone proporcje w podgrupach z ekspozycją wewnątrz- lub pozamaciczną). Większość (61%) porodów nastąpiła o czasie, 8,5% było przedwczesnych (lepsze wskaźniki w porównaniu z 2021 rokiem). Wskaźnik samoistnych poronień obniżył się w porównaniu z 2022 rokiem i był niższy w grupie z wewnątrz- niż z pozamaciczną ekspozycją na OCR (7,4% vs 9,1%). Odnotowano większą częstość planowych terminacji ciąży w podgrupie z ekspozycją wewnątrzmaciczną, jednak ogólny ich odsetek w ostatnich latach stale się obniżał (5,1% w 2023, 11,5% w 2022, 15,7% w 2021 roku). Na bardzo niskim poziomie utrzymywał się wskaźnik martwych urodzeń (<0,1%) i obumarłych ciąż, przeważnie związanych ze stwierdzonymi u matki lub dziecka schorzeniami współistniejącymi. Odsetek istotnych wad wrodzonych u żywo urodzonych dzieci wynosił 1,3% (przy danych dla populacji ogólnej wynoszących 2–4% rocznie), a ich rodzaj i częstość były zgodne z badaniami epidemiologicznymi (najczęściej stwierdzano wady układu moczowego i serca, następnie anomalie kończyn i aberracje chromosomalne, w pojedynczych przypadkach wady układu pokarmowego, układu nerwowego i narządów płciowych oraz rozszczep podniebienia) [European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Guide 1.5; Lopez-Leon *et al.*, 2020].

Ponadto zarejestrowano dotychczas 126 przypadków niemowląt z ekspozycją na OCR podczas karmienia piersią (46 bez wcześniejszej ekspozycji wewnątrz- lub pozamacicznej). Trwają badania obserwacyjne MINORE i SOPRANINO, obejmujące niemowlęta z ekspozycją na OCR podczas ciąży i/lub karmienia piersią, których celem jest ocena efektów farmakodynamicznych leku, wpływu na odporność humoralną dzieci, wskaźników ich wzrostu i rozwoju oraz wszelkich zdarzeń niepożądanych (Bove *et al.*, 2022).

Powyższe obserwacje dotyczące pacjentek leczonych OCR nie wskazują na zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ciążą i porodem w porównaniu z danymi dotyczącymi chorych na SM oraz populacyjnymi, zgodnie z wcześniejszymi danymi i niezależnie od czasu ekspozycji na lek. Aktualizacja rejestru ciąż u kobiet z SM leczonych OCR oraz kontynuacja wspomnianych badań obserwacyjnych dostarczą podstaw dla wiarygodnych rekomendacji na temat ciąży i karmienia piersią w tej grupie chorych.

## ADHERENCJA I POZOSTAWANIE W TERAPII

Przestrzeganie zaleceń (adherencja) i pozostawanie w terapii (*persistence*) mają istotne znaczenie dla długofalowej skuteczności terapii i realizacji jej potencjału w kontroli aktywności choroby. Niedostateczna adherencja i problemy z kontynuacją terapii mogą prowadzić do niepomyślnego przebiegu choroby i związanego z tym obniżenia jakości życia, wpływają także niekorzystnie na aspekty psychosocjalne i ekonomiczne funkcjonowania pacjentów (aktywność zawodową, pełnienie ról społecznych, wzrost obciążenia i kosztów związanych z opieką medyczną). Znajomość czynników kształtujących adherencję i pozostawanie w terapii może przyczynić się do ich poprawy i zapewnienia pacjentom optymalnej korzyści z leczenia.

W badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych na SM leczonych OCR analizowano powyższe kwestie równocześnie ze skutecznością i bezpieczeństwem terapii. W badaniu CONFIDENCE (Weber *et al.*, 2022) z udziałem ponad 1800 chorych na RRSM i PPSM kontynuację terapii po 12 i 24 miesiącach odnotowano odpowiednio u 96% i 92% pacjentów, niezależnie od postaci SM. Do zaprzestania terapii u pozostałego, niewielkiego odsetka chorych dochodziło najczęściej z powodu indywidualnej decyzji/rezygnacji pacjenta (47%), rzadziej z powodu zdarzeń niepożądanych lub niedostatecznej skuteczności leczenia (14% i 16%). Podczas trwania terapii utrzymywano regularne 6-miesięczne odstępy między podaniami leku, zgodnie z jego charakterystyką i zalecanym schematem.

Retrospektywne analizy (Engmann *et al.*, 2021; Pardo *et al.*, 2022) przebiegu terapii różnymi DMT wykazały, że w grupie leczonej OCR współczynniki adherencji i kontynuacji terapii były najwyższe w porównaniu z pozostałymi lekami. Po 24 miesiącach adherencja w grupie OCR wynosiła 80%, przy 35% dla leków iniekcyjnych (*platform therapies*) i 54–55% dla leków doustnych i innych infuzyjnych.

Ponadto prawdopodobieństwo kontynuacji terapii OCR po 12, 18 i 24 miesiącach było 1,9–2,5 razy wyższe niż w przypadku pozostałych leków.

Dobrej aderenza i kontynuacji terapii OCR sprzyja wysoka skuteczność leku oraz jego korzystny profil bezpieczeństwa (niski odsetek zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych). Dodatkowym elementem istotnie wpływającym na te wskaźniki jest droga i schemat podawania leku (wlew dożylny co 6 miesięcy). Przede wszystkim pozwala on uzyskać pewność co do odpowiedniego czasu i dawki przyjętego leku; z perspektywy pacjentów jest też bardzo dogodny, w niewielkim stopniu ograniczając ich funkcjonowanie w różnych dziedzinach życia (Pardo *et al.*, 2022; Weber *et al.*, 2022).

## PODSUMOWANIE

Wyniki długoterminowych obserwacji reprezentatywnych grup chorych na SM leczonych OCR potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa terapii oraz dobre wskaźniki jej kontynuacji i aderenza. Dane te sprzyjają uwzględnianiu OCR jako opcji terapeutycznej u pacjentów z aktywną postacią RRSM lub PPSM. Należy podkreślić konieczność stosowania i monitorowania terapii zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka oraz zasadność zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Warto zachęcać także specjalistów prowadzących leczenie chorych na SM do zapoznawania się z aktualizowanymi wynikami rejestrów i badań klinicznych oraz opracowanymi na ich podstawie rekomendacjami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowanych leków.

### Konflikt interesów

*Autorka otrzymywała honoraria za wykłady eksperckie i udział w spotkaniach doradczych od firm: Bayer, Biogen, BMS, Merck, Novartis, Roche, Sanofi i Teva oraz oświadcza, że pozostaje to bez wpływu na treść niniejszej publikacji.*

### Wkład autorów

*Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu: APD.*

### Piśmiennictwo

- Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S *et al.*: Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211012835.
- Amato MP: Getting Evidence into practice: the new EAN-ECTRIMS guideline “Update on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis”. SYMP02, EAN 2022, 25–28 April, Vienna, Austria.
- Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C *et al.*: Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology* 2020; 95: e1999–e2008.
- Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N *et al.*: Ocrelizumab during pregnancy and lactation: rationale and design of the MINORE and

- SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 64: 103963.
- Brill L, Raposo C, Rechtman A *et al.*: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 third vaccine immune response in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab. *Ann Neurol* 2022; 91: 796–800.
- Brill L, Rechtman A, Zveik O *et al.*: Humoral and T-cell response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *JAMA Neurol* 2021; 78: 1510–1514.
- Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC *et al.*: Long-term treatment with first-line ocrelizumab in patients with early RMS: 9-year OPERA subgroup analysis. Abstract 002. Presented at 2023 AAN Annual Meeting, April 22–27, Boston, Massachusetts.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus z dnia 30 marca 2023 r. Available from: [https://assets.roche.com/f/173972/x/b202a8d-ed4/ocrevus\\_chpl.pdf](https://assets.roche.com/f/173972/x/b202a8d-ed4/ocrevus_chpl.pdf) [cited: 29 December 2023].
- Engmann NJ, Sheinson D, Bawa K *et al.*: Persistence and adherence to ocrelizumab compared with other disease-modifying therapies for multiple sclerosis in U.S. commercial claims data. *J Manage Care Spec Pharm* 2021; 27: 639–649.
- European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Guide 1.5. Available from: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/data-collection/guidelines-for-data-registration\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/data-collection/guidelines-for-data-registration_en) [cited: September 2023].
- Geiger C, Sheinson D, Boudreau D *et al.*: Real-world outcomes among persons with multiple sclerosis treated with monoclonal antibodies or antivirals for mild-to-moderate COVID-19. EP1271. Presented at ECTRIMS 2022, 26–28 October, Amsterdam, The Netherlands.
- Hellwig K, Oreja-Guevara C, Vukusic S *et al.*: Pregnancy and infant outcomes in women receiving ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: analysis of the largest available outcomes database. P061. Presented at the 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, 11–13 October 2023, Milan, Italy.
- Hauser SL, Kappos L, Montalban X *et al.*: Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and progressive multiple sclerosis. P304. Presented at the 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, 11–13 October 2023, Milan, Italy. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 80: 105308.
- Hauser SL, Kappos L, Montalban X *et al.*: Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 97: e1546–e1559.
- Kister I, Piquet A, Curtin R *et al.*: Longitudinal study of humoral and cellular responses to COVID-19 mRNA vaccines with and without 3rd (booster) dose in MS patients on ocrelizumab: 24-week results from VIOLA (NCT04843774). EP1052. Presented at ECTRIMS 2022. *Mult Scler J* 2022; 28 (3 Supplement): 842–843.
- Knapp R, Hardtstock F, Krieger J *et al.*: Serious infections in patients with relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a German claims data study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 68: 104245.
- Kulakowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A *et al.*: Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2023; 19: 163–189.
- Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M *et al.*: A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *J Neurol* 2020; 267: 2721–2731.
- Nørgaard M, Veres K, Didden EM *et al.*: Multiple sclerosis and cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 81–85.
- OCREVUS® Pregnancy Registry. 2021. Available from: <https://www.ocrevuspregnancyregistry.com/> [cited: September 2023].
- Ontaneda D, Maillart E, Freeman L *et al.*: Infusion-related reactions with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: over 9 years of data from OPERA OLE. P725. Presented at the 38<sup>th</sup> Congress of ECTRIMS, 26–28 October 2022, Amsterdam, The Netherlands.
- Otero-Romero S, Lebrun-Frényay C, Reyes S *et al.*: ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler* 2023; 29: 904–925.

Pardo G, Pineda ED, Ng CD et al.: Adherence to and persistence with disease-modifying therapies for multiple sclerosis over 24 months: a retrospective claims analysis. *Neurol Ther* 2022; 11: 337–351.

Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M et al.: Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: a multi-database study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41: 101982.

Program lekowy B.29. Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35). Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.

Weber MS, Buttmann M, Meuth SG et al.: Safety, adherence and persistence in a real-world cohort of German MS patients newly

treated with ocrelizumab: first insights from the CONFIDENCE study. *Front Neurol* 2022; 13: 863105.

Yeh W, Van Der Walt A, Kermod A et al.: Disease activity during pregnancy and postpartum in women with relapsing-onset MS receiving ocrelizumab and other modern disease-modifying therapies in a real-world cohort. Presented at the 8<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology, 25–28 June 2022. Available from: <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/EAN-2022/eand2022presentation-yeh-disease-activity-during-pregn.html> [cited: September 2023].