

Katarzyna Joanna Kubicka

Otrzymano: 01.12.2023

Zaakceptowano: 15.12.2023

Opublikowano: 28.12.2023

Miejsce okrelizumabu w zaleceniach i polskim programie terapeutycznym

The role of ocrelizumab in recommendations and in the Polish therapeutic programme

Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Medyczny w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Joanna Kubicka, Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Medyczny w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. 3-ego Maja 13/15, 41-800 Zabrze, e-mail: hib333@interia.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2023.0017>

ORCID iD

Katarzyna Joanna Kubicka <https://orcid.org/0000-0002-3454-5776>

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest chorobą heterogenną i przewlekłą, a cele jej leczenia obejmują zapobieganie rzutom i narastaniu niepełnosprawności. Okrelizumab jest ogólnie dobrze tolerowanym lekiem modyfikującym przebieg stwardnienia rozsianego, o wysokiej skuteczności w przypadku aktywnych postaci rzutowych; to cenna opcja terapeutyczna, opóźniająca postęp choroby u pacjentów z postacią pierwotnie postępującą. Aktywność postaci rzutowej określa się na podstawie przebiegu klinicznego lub obrazu radiologicznego ocenianego w okresie roku. Bierze się pod uwagę występowanie rzutów klinicznych i/lub aktywności w badaniu rezonansu magnetycznego. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Komitetu ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym, Europejskiej Akademii Neurologii, a także wytycznymi Amerykańskiej Akademii Neurologii, uaktualnionymi w 2021 roku, w zależności od aktywności stwardnienia rozsianego na jego wczesnym etapie należy rozważyć wybór leku modyfikującego przebieg choroby o wyższej skuteczności. Rekomendacje dotyczące leczenia w większości krajów Europy i świata oparte są na wyżej wymienionych zaleceniach. W Polsce dostępne są rekomendacje dotyczące leczenia modyfikującego przebieg stwardnienia rozsianego opracowane w 2023 roku przez ekspertów Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Leczenie oparte na programie lekowym B.29 Narodowego Funduszu Zdrowia pozwala od 1 lipca 2023 roku na zastosowanie – oprócz eskalacji – modelu indukcyjnego z użyciem terapii o wysokiej skuteczności jako leczenia pierwszego rzutu.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, okrelizumab, terapia o wysokiej skuteczności

Abstract

Multiple sclerosis is a heterogeneous and chronic disease, and the primary goal of treatment is to prevent relapses and slow the progression of disability. Ocrelizumab is a generally well-tolerated disease-modifying therapy for multiple sclerosis, with high efficacy in the treatment of active relapsing forms, and a valuable treatment method for delaying the progression of the disease in patients with the primary progressive form. The activity of relapsing multiple sclerosis is defined on the basis of the clinical course of the disease or radiological findings assessed over a year. The occurrence of clinical relapses and/or activity on magnetic resonance imaging is taken into account. In line with the recommendations of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and the European Academy of Neurology, as well as in accordance with the guidelines of the American Academy of Neurology, updated in 2021, depending on the disease activity in the early stage of multiple sclerosis, the choice of a disease-modifying drug should be motivated by higher efficacy. Recommendations for the treatment of multiple sclerosis in most countries in Europe and around the world are based on the above-mentioned guidelines. In Poland, recommendations for treatment modifying the course of multiple sclerosis were developed in 2023 by experts from the Multiple Sclerosis and Neuroimmunology Section of the Polish Neurological Society. Treatment based on the B.29 drug programme of the National Health Fund in Poland allows, from 1 July 2023, in addition to escalation, using the induction model based on highly effective therapies as first-line treatment.

Keywords: multiple sclerosis, ocrelizumab, highly effective therapy

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą heterogenną, przewlekłą i trwającą do końca życia, a cele jej leczenia obejmują zapobieganie rzutom i narastaniu niepełnosprawności. W trakcie podejmowania decyzji terapeutycznych związanych z wyborem leku modyfikującego przebieg choroby (*disease-modifying therapy*, DMT) należy uwzględnić czynniki związane z chorobą oraz jej fenotypem i aktywnością. W planowaniu terapii ważne miejsce zajmują: styl życia pacjenta, w tym planowanie rodziny, tolerancja ryzyka, choroby współistniejące i poziom adherencji. Podejmując decyzję o rozpoczęciu lub zmianie terapii, należy kierować się również cechami leku, czyli jego skutecznością, bezpieczeństwem, tolerancją i sposobem podawania. Trzeba uwzględnić czas rozpoczęcia terapii i czas do oczekiwanego początku efektu leczenia. Szczególnie przy wyborze pierwszej terapii musimy brać pod uwagę jej wpływ na układ immunologiczny i możliwość szybkiego działania w przypadku koniecznej zmiany. Dlatego tak istotna jest strategia planowania leczenia DMT, uwzględniająca ewentualność jej zmiany w przyszłości. Początkowa terapia modyfikująca przebieg SM ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania potwierdzonemu pogorszeniu się choroby i utrzymania niskiej liczby rzutów (Chenard *et al.*, 2019; Pardo i Jones, 2017).

Obecnie dysponujemy blisko 20 DMT korzystnie modyfikującymi przebieg postaci rzutowo-remisyjnej (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), wtórnie postępującej (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPSM) oraz pierwotnie postępującej SM (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS).

Okrelizumab (OCR) został zarejestrowany jako DMT o wysokiej skuteczności do leczenia dorosłych pacjentów z aktywną RRMS oraz chorych z wczesną PPMS (Hauser *et al.*, 2017; Kappos *et al.*, 2011; Montalban *et al.*, 2017). Rzutowa postać SM definiowana jest jako RRMS (*relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS) lub odosobniony zespół kliniczny (*clinically isolated syndrome*, CIS) z dużym ryzykiem progresji do RRMS (Cross i Riley, 2022).

Aktywność RMS określa się na podstawie przebiegu klinicznego choroby lub obrazu radiologicznego ocenianego w okresie roku. Bierze się pod uwagę występowanie rzutów klinicznych i/lub aktywności w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Aktywność w MRI jest opisywana jako obecność aktywnych ognisk po podaniu kontrastu gadolinowego (Gd+) lub obecność nowych lub powiększających się ognisk w sekwencji T2 (Montalban *et al.*, 2018; Rae-Grant *et al.*, 2018). Zgodnie z ustaleniami ekspertów SM o wysokiej aktywności u pacjentów leczonych do tej pory DMT definiowana jest jako wystąpienie 1 lub więcej nawrotów z pogorszeniem niepełnosprawności i wystąpienie w MRI co najmniej 1 nowej zmiany Gd+ lub 2 bądź więcej nowych zmian w obrazach T2 w ciągu 12 miesięcy. Z kolei SM o wysokiej aktywności u pacjentów do tej pory nieleczonych definiowana jest jako

wystąpienie 2 lub więcej nawrotów z pogorszeniem niepełnosprawności w ciągu 12 miesięcy i wystąpienie w MRI co najmniej 1 nowej zmiany Gd+ lub 2 bądź więcej nowych zmian w obrazach T2-zależnych (Broła *et al.*, 2022). Uważa się, że u 4–15% pacjentów choroba od samego początku cechuje się bardzo aktywnym przebiegiem (Diaz *et al.*, 2019).

Wczesna PPMS oceniana jest na podstawie czasu trwania choroby i stopnia niesprawności, a także obrazu radiologicznego, charakterystycznego dla aktywności zapalnej (Hauser *et al.*, 2017; Kappos *et al.*, 2011; Montalban *et al.*, 2017). Okrelizumab zmniejsza częstość rzutów choroby i wskaźniki aktywności u pacjentów z RMS oraz opóźnia pogorszenie stopnia niepełnosprawności u chorych z RMS i PPMS. Wyniki w zakresie niepełnosprawności są korzystniejsze u pacjentów rozpoczynających leczenie OCR wcześniej (Giovannoni *et al.*, 2020; Rae-Grant *et al.*, 2018). Okrelizumab jest jedyną DMT zatwierdzoną do leczenia postaci PPMS. Leczenie za pomocą terapii o wysokiej skuteczności doprowadziło do opracowania kryteriów określanych jako brak dowodów na aktywność choroby (*no evidence of disease activity*, NEDA). Osiągnięcie NEDA-3, najczęściej stosowanego kryterium NEDA, oznacza, że nie obserwuje się nawrotów klinicznych ani widocznej aktywności choroby w badaniu MRI, jak również nie stwierdza się progresji niepełnosprawności w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale – rozszerzona skala niepełnosprawności). Dodatkowo w ocenie aktywności SM bierze się pod uwagę ocenę atrofii mózgu i uwzględnia występowanie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Naukowcy analizowali NEDA jako wynik badań klinicznych nad SM, ale obecnie może ona być przydatna w praktyce klinicznej jako narzędzie dla lekarzy praktyków do oceny progresji choroby i odpowiedzi na leczenie. Może pomóc w podjęciu ważnych decyzji dotyczących wyboru leczenia i poprawie ogólnej opieki nad chorymi na SM (Newsome *et al.*, 2023).

LECZENIE RRMS

W leczeniu RRMS dostępne są terapie o wysokiej skuteczności (*highly effective treatment*, HET), do których poza OCR zaliczamy inne przeciwciała monoklonalne (natalizumab, alemtuzumab, ofatumumab, ublituksymab, rituksymab stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi) oraz kładrybinę w tabletkach, modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (fingolimod, ponesimod, ozanimod). Leki modyfikujące przebieg SM o umiarkowanej skuteczności to octan glatiramery, interferony beta, teryflunomid i fumaran dimetylu. DMT mogą być podawane w sposób ciągły (terapię podtrzymujące, w tym leczenie OCR) lub nieciągły (terapię rekonstrykcyjne, indukcyjne). Leki stosowane w ramach terapii podtrzymujących muszą być podawane długotrwale, w regularnych odstępach czasu, gdyż ich efekt działania występuje tylko w trakcie systematycznego podawania leku (Telesford *et al.*, 2023; Wolinsky *et al.*, 2020). W leczeniu RRMS mamy do wyboru dwa

modele terapeutyczne. Pierwszy to model terapii eskalacyjnej, w którym stosuje się najpierw leki o umiarkowanej skuteczności, a dopiero przy braku efektów leki o wyższej skuteczności. Drugi model leczenia, w którym stosowany jest OCR, preferuje DMT o wysokiej skuteczności od samego początku. Celem wczesnego wprowadzenia leków o dużej skuteczności jest szybkie opanowanie aktywności zapalnej. Obecnie brakuje jednoznacznych danych rozstrzygających, która ze strategii terapeutycznych jest korzystniejsza (Harding *et al.*, 2019; Kułakowska *et al.*, 2023).

Wybór pierwszej terapii modyfikującej przebieg SM jest trudny, ponieważ nie ma biomarkerów jednoznacznie wskazujących na przebieg choroby. W wyborze należy brać pod uwagę stopień kliniczny i radiologiczny aktywności SM oraz czynniki prognostyczne przebiegu choroby, zarówno demograficzne, jak i środowiskowe. Wiele czynników epidemiologicznych, cech klinicznych, neuroradiologicznych uznano za rokowniczo korzystne, należą do nich: płeć żeńska, młodszy wiek zachorowania, początek choroby jednoogniskowy (wystąpienie zapalenia nerwu II lub izolowanych objawów czuciowych), niski wskaźnik rzutów przez pierwsze 2–5 lat, brak lub niski stopień niepełnosprawności po 5 latach trwania SM i brak prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przyjmuje się, że czynniki niekorzystne rokowniczo to: płeć męska, początek zachorowania po 40. roku życia, początek choroby wieloogniskowy z wystąpieniem objawów mózdkowych i piramidowych oraz zaburzeń czynności zwieraczy, niepełnosprawność po 2–3 latach trwania SM, w badaniu MRI obecność 2 lub więcej zmian Gd+ bądź nowych albo nowo powiększających się zmian w T2 lub 2 bądź więcej zmian w T1 oraz obecność zmian demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym i atrofii mózgu, a także obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (Pardo i Jones, 2017).

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Komitetu ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS), Europejskiej Akademii Neurologii (European Academy of Neurology, EAN), a także wytycznymi Amerykańskiej Akademii Neurologii (American Academy of Neurology, AAN), uaktualnionymi w 2021 roku, w zależności od aktywności (klinicznej lub radiologicznej) choroby na wczesnym etapie SM należy rozważyć wybór DMT o wyższej skuteczności. U pacjentów z aktywnym SM, u których dotychczasowe leczenie okazało się nieskuteczne, należy je zmienić na lek o wyższej skuteczności. W przypadku przerwania leczenia lekiem o wysokiej skuteczności, czy to z powodu nieskuteczności, czy ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, rekomenduje się podjęcie leczenia innym lekiem o wysokiej skuteczności, po uwzględnieniu aktywności klinicznej i wykazanej w badaniu MRI przed leczeniem i w jego trakcie, farmakokineetyki i aktywności biologicznej poprzedniego leku oraz potencjału wznowienia aktywności choroby lub nawet zespołu z odbicia (Montalban *et al.*, 2018; Rae-Grant *et al.*, 2018). Rekomendacje dotyczące leczenia SM w większości krajów

Europy i świata oparte są na wyżej wymienionych zaleceniach. W Niemczech OCR został zatwierdzony do leczenia SM w 2018 roku. Z tej opcji leczenia mogą skorzystać dorośli pacjenci z aktywnym RRMS, ustalonym na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych, a także dorośli pacjenci z wczesnym PPMS i dowodami aktywności zapalnej w MRI (<https://ms-qualitaetshandbuch.de/wirkstoff/ocrelizumab/>). Również ze względu na korzystne koszty leczenia Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) zaleca stosowanie OCR jako opcję u dorosłych pacjentów z postacią aktywną RRMS oraz u chorych z PPMS z cechami aktywności zapalnej w badaniu MRI (Lamb, 2022).

Zgodnie z rekomendacjami polskich ekspertów leczenie OCR można rozpocząć u pacjentów bez względu na stopień aktywności choroby. U chorych z niską lub umiarkowaną aktywnością (1 rzut kliniczny lub 1 aktywne ognisko w MRI bądź 1–2 nowe ogniska w sekwencji T2 w MRI w ostatnich 12 miesiącach) w przypadku współistnienia niekorzystnych czynników prognostycznych należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od HET. Natomiast w przypadku wysokiej aktywności SM w pierwszej kolejności powinny zostać zastosowane leki o wysokiej skuteczności, do których należy OCR (Kułakowska *et al.*, 2023).

LECZENIE PPMS

Okrelizumab jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia wczesnej postaci PPMS. Badania rejestracyjne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo OCR w PPMS były prowadzone wśród pacjentów poniżej 55. roku życia, z przebiegiem choroby poniżej 15 lat i stopniem niewydolności ruchowej wg skali EDSS <6,5 pkt. Rozważając zastosowanie OCR, należy przeanalizować potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z leczenia, szczególnie u chorych w starszym wieku bez cech aktywności SM (Kułakowska *et al.*, 2023; Ontaneda *et al.*, 2019).

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA OCR

Okrelizumab podawany dożylnie jest dobrze tolerowany zarówno u pacjentów z RRMS, jak i PPMS. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w badaniach rejestracyjnych oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej należą reakcje związane z wlewowaniem oraz zakażenia dróg oddechowych i moczowych (Buttmann *et al.*, 2020; Prockl *et al.*, 2020; Vollmer *et al.*, 2020). Przed podaniem OCR wymagana jest premedykacja metyloprednizolonem (100 mg) dożylnie, około 30 minut przed każdym podaniem OCR, i lekiem antyhistaminowym na około 30–60 minut przed każdym podaniem OCR. Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym na około 30–60 minut przed każdym podaniem OCR. Okrelizumab zgodnie ze schematem zalecanym w charakterystyce produktu

lecniczego jest podawany w 2 oddzielnych wlewach dożylnych po 300 mg w odstępie 2 tygodni. Kolejne cykle w postaci pojedynczego wlewu dożylnego 600 mg podawane są co 6 miesięcy. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy. Pacjenci muszą być monitorowani podczas infuzji i przez godzinę po jej zakończeniu. Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania ze względu na masę ciała, płeć ani pochodzenie etniczne (Charakterystyka produktu leczniczego Ocrevus).

ZALECENIA PRZED PODANIEM OCR

Na podstawie dokładnego wywiadu i badania klinicznego przed rozpoczęciem leczenia OCR oraz przed każdą infuzją należy wykluczyć obecność ewentualnych przeciwwskazań, np. poważnej infekcji. U pacjentów z aktywnym zakażeniem podanie OCR powinno zostać opóźnione do czasu całkowitego opanowania zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia OCR przeprowadza się badania morfologii krwi z rozmazem, badania oceniające czynność wątroby i nerek oraz przesiewowe badanie w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B oraz utajonego zapalenia wątroby typu B (przeciwciała anti-HBc całkowite). W przypadku podejrzenia gruźlicy w wywiadzie lub u osób o podwyższonym indywidualnym ryzyku należy wykonać badanie na gruźlicę (np. test Quantiferon). W przypadku dodatniego wyniku badania konieczna jest ocena ryzyka reaktywacji gruźlicy (prześwietlenie klatki piersiowej i w razie potrzeby dalsza diagnostyka pulmonologiczna). Według wytycznych niemieckich przed rozpoczęciem leczenia OCR należy również przeprowadzić badanie odporności przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Pacjenci seronegatywni przeciwko VZV powinni zostać zaszczepieni przeciwko temu wirusowi. Leczenie OCR można rozpocząć tylko wtedy, gdy miano przeciwciał anti-VZV jest wystarczające (<https://ms-qualitaetshandbuch.de/wirkstoff/ocrelizumab/>).

Stosowanie OCR może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem nowotworów złośliwych. W badaniach klinicznych u osób leczonych OCR stwierdzono częstsze występowanie raka piersi. Z tego względu pacjentki przed rozpoczęciem leczenia OCR muszą wykonać standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi, powinny również stosować skuteczną antykoncepcję. Schemat kontrolnych badań zalecanych u kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi został opracowany zgodnie z zaleceniami onkologicznymi. U kobiet w wieku 20–39 lat bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka raka piersi wskazane jest badanie palpacyjne w ramach rutynowego badania lekarskiego co 36 miesięcy; u kobiet powyżej 40. roku życia badanie palpacyjne należy wykonywać co roku. W grupie kobiet między 40. a 49. rokiem życia należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i uzależnić decyzję o rozpoczęciu badań mammograficznych (wykonywanych co 12–24 miesiące) od omówienia

ewentualnych korzyści i ryzyka. Kobiety pomiędzy 50. a 69. rokiem życia powinny wykonywać badanie mammograficzne co 2 lata. W grupie kobiet powyżej 70. roku życia decyzję o przesiewowej mammografii podejmuje się indywidualnie. Z kolei postępowanie u kobiet z rodzin o najwyższym i wysokim ryzyku raka piersi oraz nosicielek mutacji związanych z rakiem piersi wymaga w zależności od stopnia ryzyka: przeprowadzania badania dopochwowego ultrasonograficznego i badania ginekologicznego, oznaczania stężenia CA 125 (*carcinoma antigen 125*), modyfikacji stylu życia i diety oraz profilaktyki chirurgicznej i farmakologicznej (Jassem *et al.*, 2018). Nie należy stosować innych terapii immunosupresyjnych jednocześnie z OCR, z wyjątkiem kortykosteroidów podawanych w objawowym leczeniu rzutów choroby. Wszystkie konieczne szczepienia żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami trzeba zakończyć najpóźniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia OCR, ponieważ lek powoduje zmniejszenie liczby limfocytów B i można się spodziewać zmniejszonej skuteczności szczepień (Charakterystyka produktu leczniczego Ocrevus; Prockl *et al.*, 2020).

LECZENIE OCR W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA W POLSCE – PROGRAMU B.29

Okrelizumab, lek w pełni refundowany w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), można stosować u pacjentów z RRMS i PPMS (tab. 1). W programie lekowym od 1 lipca 2023 roku u pacjentów z RRMS można stosować OCR w ramach leczenia I i II linii. Leczenie OCR można rozpocząć u pacjentów po spełnieniu kryteriów kwalifikacji prezentowanych w tab. 1 i kontynuować do wystąpienia kryteriów wyłączenia (tab. 2). W okresie kwalifikacji do terapii OCR dla RRMS lub PPMS w programie lekowym należy wykonać badania ujęte w tab. 3. W trakcie prowadzenia leczenia OCR ocenia się skuteczność i bezpieczeństwo poprzez monitorowanie przebiegu terapii (tab. 4) (Program lekowy B.29).

PODSUMOWANIE

Okrelizumab jest ogólnie dobrze tolerowaną DMT, o wysokiej skuteczności w przypadku RMS i opóźniającą postęp choroby u pacjentów z PPMS, dla których obecnie nie ma innych zatwierdzonych terapii modyfikujących przebieg SM. Zgodnie z wytycznymi ekspertów u pacjentów z aktywnym RRMS spośród szerokiej gamy dostępnych leków o umiarkowanej i wysokiej skuteczności (wśród nich OCR) należy wybierać możliwie optymalną opcję w porozumieniu z pacjentem, z uwzględnieniem ewentualnych niekorzystnych czynników prognostycznych, chorób współistniejących i aktywności choroby (Kuślakowska *et al.*, 2023; Montalban *et al.*, 2018; Pardo i Jones, 2017; Rae-Grant *et al.*, 2018). Okrelizumab powinien być proponowany pacjentom z PPMS, którzy mogą odnieść korzyść z tej terapii, chyba

RRMS	
I linia	1. Rozpoznanie SM oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami MRI, przed i po podaniu kontrastu 2. W przypadku rozpoznania RRMS wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją 3. Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 łącznie 4. Wiek od 18. roku życia 5. Brak przeciwwskazań do leczenia wymienionych w charakterystykach produktów leczniczych 6. Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym
II linia	1. Rozpoznanie SM oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami MRI, przed i po podaniu kontrastu 2. Pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub peginterferonem beta-1a, lub teryflunomidem, lub ozanimodem, lub poniesimodem, lub ofatumumabem, lub OCR w ramach I linii leczenia, definiowaną jako wystąpienie w poprzednich 12 miesiącach: a) 1 lub więcej rzutów oraz b) co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2 3. Wiek od 18. roku życia 4. Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w charakterystykach produktów leczniczych 5. Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym
PPMS	
	1. Wiek od 18. roku życia 2. Rozpoznanie postaci PPMS oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda oraz spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c): a) wynik w EDSS od 3 do 6,5 b) czas trwania od pierwszych objawów PPMS: • 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 $> 5,0$ c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI): • przynajmniej 1 ognisko GD+ lub • przynajmniej 1 1 nowe lub powiększające się ognisko T2 3. Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego 4. Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym
Ponadto do programu kwalifikuje się (bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii):	
	1. Pacjenci wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia 2. Pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu 3. Pacjentów uprzednio leczonych przez okres minimum 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu
EDSS – Expanded Disability Status Scale, skala niewydolności ruchowej; GD+ – ogniska gadolinododatnie; MRI – magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny; OCR – okrelizumab; PPMS – primary progressive multiple sclerosis, pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego.	

Tab. 1. Pacjenci kwalifikowani do leczenia OCR

RRMS – kryteria wyłączenia – I linia terapii	
Zmiana leczenia na leki stosowane w II linii możliwa jest, gdy wystąpi 1 lub więcej rzutów klinicznych w poprzednich 12 miesiącach leczenia oraz w MRI stwierdzimy co najmniej 1 nowe ognisko wzmacniające się po kontraście lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2	
RRMS – kryteria wyłączenia – II linia terapii	
Kryterium wyłączenia z programu leczenia OCR w ramach II linii jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:	
1. W przypadku RRMS: przejście w postać wtórnie postępującą SM albo wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:	
a) liczba i ciężkość rzutów:	
• 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami lub	
• 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia	
b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:	
• 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5	
• 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0	
c) zmiany w MR wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:	
• więcej niż 1 nowa zmiana wzmacniająca się po kontraście	
• więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2	
d) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w EDSS $> 7,0$ pkt (w trakcie remisji)	
PPMS – kryteria wyłączenia	
2. W przypadku PPMS brak skuteczności leczenia określony na podstawie jednego z poniższych:	
a) pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy	
b) EDSS $> 8,0$ pkt	
łącznie dla RRMS i PPMS	
3. Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego	
4. W przypadku podejrzenia PML postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego oraz:	
a) w przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie leku do czasu jego wykluczenia	
b) w przypadku potwierdzenia PML należy trwale odstawić lek	
EDSS – Expanded Disability Status Scale, skala niewydolności ruchowej; GD+ – ogniska gadolinododatnie; MRI – magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny; OCR – okrelizumab; PML – progressive multifocal leukoencephalopathy, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia; PPMS – primary progressive multiple sclerosis, pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego.	

Tab. 2. Kryteria wyłączenia z programu leczenia OCR

1. MRI – RRMS
Dla RRMS MRI przed i po podaniu kontrastu MRI wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 90 dni od jego wykonania, to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe MRI wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia
2. MRI – PPMS
Dla PPMS MRI głowy i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu MRI wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12 miesięcy od jego wykonania, to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku
Pozostałe badania dla RRMS i PPMS
3. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS 4. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcje nerek, wątroby i tarczycy 5. Morfologia krwi z rozmazem 6. Badanie ogólne moczu 7. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym 8. Badania przesiewowe w kierunku HBV (antyHBc całkowite i HbsAg) oraz w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych 9. RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc 10. Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi
antyHBc całkowite – przeciwciała antyHBc całkowite; EDSS – <i>Expanded Disability Status Scale</i> , skala niewydolności ruchowej; GD+ – ogniska gadolinododatnie; HbsAg – antygen HBs; MRI – <i>magnetic resonance imaging</i> , rezonans magnetyczny; PPMS – <i>primary progressive multiple sclerosis</i> , pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> , rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; RTG – badania rentgenowskie.

Tab. 3. Badania przy kwalifikacji do leczenia OCR

1. Badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3–6 miesięcy (zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego) 2. Badanie morfologii krwi – przed każdym podaniem leku 3. Badanie ogólne moczu oraz test ciążowy – przed każdym podaniem leku 4. Badanie funkcji nerek i wątroby – przed każdym podaniem leku 5. Badanie HBsAg – przed każdym podaniem leku 6. MRI: a) RRMS – po każdym 12 miesiącach leczenia (podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego) b) PPMS – po każdym 12 miesiącach leczenia według decyzji lekarza prowadzącego
EDSS – <i>Expanded Disability Status Scale</i> , skala niewydolności ruchowej; HbsAg – antygen HBs; MRI – <i>magnetic resonance imaging</i> , rezonans magnetyczny; PPMS – <i>primary progressive multiple sclerosis</i> , pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> , rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego.

Tab. 4. Monitorowanie leczenia OCR

że ryzyko leczenia przewyższa korzyści. Okrelizumab podaje się rzadko (raz na 6 miesięcy), co w niewielkim stopniu zakłóca życie osobiste i zawodowe chorych. Dane z rzeczywistej praktyki wskazują, że w przypadku OCR wskaźniki przestrzegania zaleceń terapeutycznych mogą być wyższe, a wskaźniki przerywania leczenia niższe niż w przypadku innych DMT podawanych dożylnie, we wstrzyknięciach podskórnych lub doustnie (Engmann *et al.*, 2021). Leczenie oparte na programie lekowym B.29 NFZ pozwala obecnie na zastosowanie – oprócz eskalacji – modelu indukcyjnego z użyciem HET jako leczenia pierwszego rzutu.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; napisanie artykułu; krytyczne zrecenzowanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: KJK.

Piśmiennictwo

- Brola W, Adamczyk-Sowa M, Kułakowska A *et al.*: Highly active disease and access to disease-modifying treatments in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 2022; 56: 256–260.
- Buttmann M, Meuth SG, Weber MS *et al.*: Safety and tolerability in patients with multiple sclerosis receiving ocrelizumab in a real-world setting – confidence one-year interim analysis. *Mult Scler J* 2020; 26 (3 Suppl): 553–554.
- Charakterystyka produktu leczniczego Ocrevus. www.roche.pl.
- Chenard CA, Rubenstein LM, Snetselaar LG *et al.*: Nutrient composition comparison between a modified paleolithic diet for multiple sclerosis and the recommended healthy U.S.-style eating pattern. *Nutrients* 2019; 11: 537.
- Cross A, Riley C: Treatment of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2022; 28: 1025–1051.
- Díaz C, Zarco LA, Rivera DM: Highly active multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 215–224.
- 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 Manag Care Spec Pharm* 2021; 27: 639–649.
- Giovannoni G, Kappos L, de Seze J *et al.*: Long-term reduction of relapse rate and 48-week confirmed disability progression after 6.5 years of ocrelizumab treatment in patients with RMS. P0216. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 11–13 September 2020.
- Harding K, Williams O, Willis M *et al.*: Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 536–541.

- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al.; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators: Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–234. <https://ms-qualitaetshandbuch.de/wirkstoff/ocrelizumab/> [cited: 19 April 2024].
- Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al.: Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 171–215.
- Kappos L, Li D, Calabresi PA et al.: Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–1787.
- Kułakowska 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.
- Lamb YN: Ocrelizumab: a review in multiple sclerosis. *Drugs* 2022; 82: 323–334.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 215–237.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.; ORATORIO Clinical Investigators: Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.
- Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW et al.: No evidence of disease activity (NEDA) as a clinical assessment tool for multiple sclerosis: clinician and patient perspectives [Narrative Review]. *Neurol Ther* 2023; 12: 1909–1935.
- Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T et al.: Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019; 18: 973–980.
- Pardo G, Jones DE: The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol* 2017; 264: 2351–2374.
- Prockl V, Nickel FT, Utz KS et al.: Real world application of ocrelizumab in multiple sclerosis: single-center experience of 128 patients. *J Neurol Sci* 2020; 415: 116973.
- 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>.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA et al.: Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 777–788.
- Telesford KM, Amezcua L, Tardo L et al.: Understanding humoral immunity and multiple sclerosis severity in Black, and Latinx patients. *Front Immunol* 2023; 14: 1172993.
- Vollmer TL, Cohen JA, Alvarez E et al.: Safety results of administering ocrelizumab per a shorter infusion protocol in patients with primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46: 102454.
- Wolinsky J, Vermersch P, Hartung HP et al.: Sustained reduction in 48-week confirmed disability progression in patients with PPMS treated with ocrelizumab in the ORATORIO OLE: 7-year follow-up. P0237. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 11–13 September 2020.