



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 001-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCRELIZUMAB EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Enero, 2021



EQUIPO REDACTOR:

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla — Gerenta, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerenta, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI- EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Patricia Barrionuevo Moreno - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAN	American Academy of Neurology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEN	Comité evaluador de NICE
CRI	Comité de revisión independiente
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas — Perú
DIS	Diseminación en el espacio (por sus siglas en inglés)
EA	Eventos adversos
EAN	European Academy of Neurology
EAS	Eventos adversos serios
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECTRAN	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded disability status scale
EM	Esclerosis múltiple
EMA	European Medicines Agency
EMPP	Esclerosis múltiple progresiva primaria
EMRR	Esclerosis múltiple remitente-recurrente
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultados
RM	Resonancia magnética
RS	Revisión sistemática
TME	Terapia modificadora de la enfermedad



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	11
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OCRELIZUMAB.....	14
III.	METODOLOGÍA.....	17
A.	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	17
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	17
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	18
IV.	RESULTADOS.....	19
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	20
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	24
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	24
ii.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	27
iii.	ENSAYOS CLÍNICOS.....	31
V.	DISCUSIÓN.....	38
VI.	CONCLUSIONES.....	41
VII.	RECOMENDACIONES.....	44
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	49



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica inflamatoria y desmielinizante que afecta específicamente el sistema nervioso central en uno o múltiples sitios y provoca una sintomatología muy variada que conlleva a una progresiva discapacidad en el paciente. En el Perú se estimó una prevalencia de 7.7 casos por cada 100,000 habitantes en el 2012. De acuerdo con la frecuencia de recaídas y el patrón clínico de progresión de esta enfermedad, se distinguen diversos subtipos; dentro de los cuales la esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) ocurre aproximadamente en el 10 % de los casos de EM. Este subtipo se caracteriza por una historia clínica con un constante, pero lento, incremento de discapacidad neurológica a través de los años sin presentar periodos libres de enfermedad.
- Ocrelizumab es el primer medicamento aprobado para comercialización por entidades reguladoras a nivel internacional (2017/2018) y nacional (2018) para el manejo de la EMPP. Previo a su aprobación, en el mercado solo se tenía disponible la mejor terapia de soporte para estos pacientes (medicamentos sintomáticos).
- Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud no cuenta con opciones terapéuticas específicas para el manejo de EMPP. En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes con EMPP, en comparación con la mejor terapia de soporte.
- Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B y provoca su agotamiento. Este tipo de linfocito se encuentra altamente relacionado al proceso fisiopatológico de la EM. La *Food & Drugs Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron la comercialización del producto, para su uso en pacientes adultos con EMPP en el 2017 y 2018, respectivamente. Ambas aprobaciones se realizaron en base al estudio ORATORIO, resultados de análisis de subgrupo proporcionados por la empresa farmacéutica y análisis adicionales de costo-efectividad. La EMA es específica en aprobar el uso de ocrelizumab solo en pacientes con EMPP 'temprana' que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen, como la resonancia magnética (RM). Según la EMA, la EMPP se clasifica como 'temprana', de acuerdo a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) aprobó la comercialización del producto para su uso en pacientes adultos con EMPP 'temprana', en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presentan actividad inflamatoria en las pruebas de imagen; sin embargo, cabe



resaltar que no se realizaron análisis de costo-efectividad en el contexto peruano o latinoamericano. En los registros del sistema informático SAP R/3-EsSalud no se reporta la compra de ocrelizumab. Además, en el Observatorio de precios de DIGEMID no existe precio de referencia para ocrelizumab. De acuerdo a las solicitudes recibidas por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, el precio anual de tratamiento por paciente es de S/. 76,000.00 por la compra total de 4 viales los cuales se administran a una dosis de dos viales (600 mg) cada seis meses.



- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia encontrada luego de una búsqueda sistemática sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP, en comparación con la mejor terapia de soporte, con respecto a los siguientes desenlaces: reducción de la progresión de enfermedad (EDSS), calidad de vida, y eventos adversos. Se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC), cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y un ensayo clínico aleatorizados (ECA) fase III (estudio ORATORIO).



- Ambas GPC identificadas consideran que ocrelizumab es una alternativa útil en pacientes con EMPP. Por un lado, la recomendación de la *American Academy of Neurology* (AAN) refiere que los médicos deberían ofrecer ocrelizumab a los pacientes con EMPP que puedan beneficiarse de esta terapia, a menos que existan riesgos de tratamiento que superen los beneficios. Por otro lado, la *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology* (ECTRIMS/EAN) recomienda considerar el tratamiento con ocrelizumab en los pacientes con EMPP. Cabe resaltar que existen conflictos de interés en la guía realizada por la ECTRIMS/EAN; seis autores de esta guía también son autores del ECA ORATORIO, único estudio utilizado para la formulación de las recomendaciones sobre ocrelizumab en pacientes con EMPP. La guía realizada por la AAN no publica información sobre los miembros que participaron en la elaboración de la GPC, por lo que es incierto si también existen conflictos de interés.



- Asimismo, las cuatro ETS incluidas en el dictamen recomiendan el uso de ocrelizumab como tratamiento en pacientes con EMPP; algunas de estas ETS solo lo recomiendan en un subgrupo de la población que afectada por EMPP. Todas se basan en los resultados del ECA ORATORIO. Sin embargo, es importante mencionar que la aprobación de la ETS de la *National Institute for Health and Care Excellence* se dio luego de un acuerdo confidencial en relación a un descuento en el precio del medicamento realizado con el laboratorio que lo manufactura (Hoffmann-La Roche). Tres ETS son claras de que aún es incierto el riesgo que puede ejercer el uso de ocrelizumab sobre la aparición de neoplasias malignas y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Además, se desconoce si la

efectividad de ocrelizumab puede mantenerse con el tiempo dado a que la EMPP es una enfermedad que afecta al paciente durante varias décadas.



- El estudio ORATORIO es el único ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, doble ciego disponible a la fecha. Su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ocrelizumab, en comparación con placebo, en pacientes con EMPP. De esta manera, este ECA responde parcialmente la pregunta PICO; además de ser el único cuerpo de la evidencia utilizada por las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen. Un total de 732 pacientes fueron incluidos en el estudio para ser aleatorizados para recibir 600 mg de ocrelizumab en infusión (300 mg administrados con una separación de 14 días) o placebo cada 24 semanas durante 120 semanas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas basales de los dos grupos. Con respecto al porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad sostenida por 12 semanas (desenlace primario), se observó diferencia estadísticamente significativa a favor de ocrelizumab. Esta diferencia significativa se mantuvo para el porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmada durante 24 semanas (desenlace secundario). La calidad de vida fue medida parcialmente con el componente físico del cuestionario de calidad de vida SF-32 y no se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Con respecto a los eventos adversos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias de eventos adversos serios. Se observó que el grupo de ocrelizumab presentó, de manera significativa, más casos de infecciones respiratorias del tracto alto y reacciones con la perfusión. Por el corto tiempo de seguimiento que se tiene con la terapia de ocrelizumab, aún es incierto si aumenta el riesgo de neoplasias malignas o LMP a largo plazo.



- El ECA ORATORIO presenta importantes limitaciones con respecto a la población incluida, la definición del desenlace primario y la incertidumbre que aún existe a largo plazo sobre el uso de ocrelizumab. En primer lugar, el estudio solo incluye pacientes jóvenes (mediana de 44 años) con EMPP en su 'fase temprana' de enfermedad. Al incluir pacientes jóvenes, esto afecta la validez externa del estudio, dado a que la EMPP afecta a personas de cualquier edad (también a mayores de 55 años que fueron excluidos en el estudio) por ser una enfermedad crónica. Además, el estudio elige arbitrariamente que la EMPP es temprana cuando se encuentra en i) los primeros 15 años de enfermedad al tener una puntuación EDSS mayor a 5.0 o ii) los primeros 10 años de enfermedad al tener una puntuación EDSS menor o igual a 5.0. Esta definición en base al tiempo de enfermedad no presenta una clara justificación descrita en el protocolo; sobre todo cuando no existen fases de EMPP según el tiempo de diagnóstico. Con respecto al desenlace primario (porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad sostenida por 12 semanas),

se debe considerar que la EMPP es una enfermedad crónica que afecta a los pacientes durante 30 a 40 años y donde la progresión de discapacidad ocurre de manera lenta a lo largo de los años. Es por este motivo que considerar tan solo 12 semanas de progresión de enfermedad sostenida, en el contexto de estos pacientes, es un tiempo muy corto. Finalmente, debido al poco tiempo que tiene esta tecnología aprobada (desde el 2017 por la FDA y 2018 por la EMA), aún existe incertidumbre sobre los eventos adversos serios que se conoce que ocurren en medicamentos con similar mecanismo de acción, como son: reacciones asociadas a la infusión, infecciones severas y aparición de neoplasias malignas (sobre todo cáncer de mama) tras el uso de ocrelizumab por más de 120 semanas.

- De esta manera, a pesar que EsSalud no cuenta, al momento, con una terapia modificadora de enfermedad para los pacientes con EMPP, la evidencia encontrada presenta incertidumbre en el balance riesgo-beneficio de ocrelizumab. Esta incertidumbre no permite justificar técnicamente el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP dadas las limitaciones de: la validez externa (al incluir pacientes jóvenes en fase 'temprana' definida de manera arbitraria), la definición establecida para el desenlace primario (con solo 12 semanas de progresión de discapacidad sostenida en una enfermedad que afecta a los pacientes por décadas) y la incertidumbre en la seguridad con respecto a eventos adversos serios como la LMP, neoplasias malignas e infecciones severas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de ocrelizumab como parte del tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ocrelizumab, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con esclerosis múltiple progresiva primaria. Esta evaluación se realiza a partir de las siguientes solicitudes:

a) Solicitud formulada por el Dr. Julio Ramiro Vallejo Gorbitz, médico especialista en neurología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud de la Red Asistencial La Libertad, siguiendo la **Directiva No. 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico ocrelizumab, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial La Libertad

P	Paciente adulto con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.
I	Ocrelizumab 600mg IV cada 6 meses.
C	Mejor terapia de soporte (no hay comparador disponible aprobado).
O	Mejorar la calidad de vida según: Estabilización de la progresión de la enfermedad medida por EDSS (escala de discapacidad), Disminución de la carga y actividad de la enfermedad en imágenes por RM.

b) Solicitud formulada por el Dr. Edgard Max Rojas Huerto, médico especialista en neurología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud de la Red Prestacional La Libertad, siguiendo la **Directiva No. 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico ocrelizumab, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Paciente adulto con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva con enfermedad activa (déficit neurológico motor y sensitivo y de funciones mentales).
I	Ocrelizumab 600mg IV cada 6 meses.
C	Mejor terapia de soporte (no hay comparador disponible aprobado).
O	Mejorar la calidad de vida según: Estabilización de la progresión de la enfermedad medida por EDSS (escala de discapacidad), Disminución de la carga y actividad de la enfermedad en imágenes por RM.



Con el objetivo de hacer precisiones con respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica con el especialista en neurología, Dr. Luis Alberto Chirinos Málaga, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:




Pregunta PICO validada


P	Paciente adulto con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
I	Ocrelizumab
C	Mejor terapia de soporte
O	- Reducción de la progresión de enfermedad (escala EDSS) - Calidad de vida - Eventos adversos




B. ASPECTOS GENERALES



La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas más comunes y una de las principales causas de discapacidad no traumática que afecta aproximadamente a 2.3 millones de personas a nivel global (MSIF 2013). En el caso específico de Perú, un estudio del 2012, desarrollado en cuatro centros de pacientes con EM en Lima-Perú, estimaron una prevalencia de 7.7 pacientes por cada 100,000 habitantes (Vizcarra Escobar et al. 2012). Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran: el clima templado, tener entre 20 y 40 años de edad, ser mujer, tener antecedentes familiares (el riesgo aumentado de EM en gemelos homocigóticos es entre 20 % y 30 % y el riesgo aumentado de EM en familiares de primer grado es entre 3 % y 4 %), exposición a ciertas infecciones (Epstein-Barr), tener valores bajos de vitamina D, entre otros (Dargahi et al. 2017; Ebers, Sadovnick, and Risch 1995; UpToDate 2020c).



La EM se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central; el cual comprende al cerebro y la médula espinal. Por un lado, los pacientes presentan incremento de células y compuestos inflamatorios (linfocitos B y T, macrófagos e inmunoglobulinas) y un patrón inflamatorio que puede verse, o no, en estudios de imágenes como la resonancia magnética (RM). Por otro lado, la destrucción de las vainas de mielina (desmielinización) en conjunto con un proceso de inflamación y cicatrización (llamado gliosis) forman una lesión tipo “placa” (o esclerosis) que ocurre en uno (focal) o en múltiples lugares (multifocal) (UpToDate 2020c; Barkovich 2000).



Las lesiones que se observan en la EM usualmente ocurren en los nervios ópticos, médula espinal, tronco encefálico, cerebelo y/o la sustancia blanca yuxtacortical o periventricular (UpToDate 2020c). La presentación clínica puede ser muy diversa y aparentar ser otra enfermedad debido a que son numerosos los lugares donde se puede desarrollar una o más lesiones. Es así, como la EM puede presentarse con alteraciones visuales, pérdida o disminución sensorial, pérdida o disminución motora, problemas en la marcha, trastornos del equilibrio, trastornos en la vejiga, trastornos cognitivos, depresión, epilepsia, vértigo, dolor, fatiga, síntomas paroxismales como el signo de Lhermitte (sensación de shock eléctrico irradiado), disfunción sexual, entre otros (UpToDate 2020a).

De manera general, la EM puede clasificarse en dos grupos: la EM remitente-recurrente (EMRR) y la EM primaria progresiva (EMPP). Sin embargo, de acuerdo a la frecuencia de recaídas y al patrón clínico de progresión de la enfermedad se distinguen cuatro subtipos: 1) Síndrome clínicamente aislado (representa el primer ataque de EM), 2) EMRR, 3) EM secundaria progresiva (EMSP), y 4) EMPP. Para determinar si un paciente con EM persiste en un subtipo o si debe reclasificarse en otro, se evalúa la actividad y la progresión de la enfermedad. Así, la actividad de la enfermedad es determinada por la presencia clínica de recaídas o por la evidencia de lesiones intensas al contraste y/o nuevas en la prueba de

RM. Por último, la progresión de la enfermedad es independiente de la cuantificación de recaídas y se define por un incremento de la discapacidad neurológica (UpToDate 2020a; Lublin et al. 2014).



La EMRR es el subtipo más común de EM y se caracteriza por tener la presencia de recaídas o ataques seguidos de periodos de enfermedad sin síntomas. Aproximadamente, entre el 85% de los casos de EM constituyen el subtipo EMRR y más de la mitad de casos de este subtipo va a presentar deterioro sostenido de manera independiente a las recaídas y se va a recalificar como EMSP (Scolding et al. 2015; UpToDate 2020a). Aproximadamente 10% de pacientes adultos con EM presentan el subtipo de EMPP que es el subtipo de interés del presente dictamen y será descrito a mayor detalle.

La EMPP se caracteriza por tener un diagnóstico que depende exclusivamente de la historia clínica del paciente. La EMPP está caracterizada por el incremento de la discapacidad neurológica la cual se presenta de manera lenta en el transcurso de los años (progresión de la enfermedad). Durante la progresión de la enfermedad puede haber mesetas ocasionales, mejoras menores temporales o recaídas agudas (UpToDate 2020a). De acuerdo a los criterios revisados de McDonald, para que un paciente sea diagnosticado con EMPP debe tener un año de enfermedad progresiva (determinada de manera retrospectiva o prospectiva) y cumplir con dos de los tres siguientes criterios: 1) evidencia en la RM de diseminación en el espacio (DIS)¹ en el cerebro basada en ≥ 1 lesiones en T2 en al menos una región característica para MS (periventricular, yuxtacortical o infratentorial); 2) evidencia en la RM de DIS en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones en T2 de la médula espinal; 3) ≥ 2 bandas oligoclonales y/o índice elevado de inmunoglobulina G (IgG) en el líquido cefalorraquídeo (Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018).

Dado a que la discapacidad es un componente importante en esta enfermedad, se han creado diferentes escalas para medir el grado de discapacidad que tienen los pacientes con EM. La 'Escala del Estado de Discapacidad Ampliada' (EDSS, por sus siglas en inglés), creada por Kurtzke, es la más utilizada por los ensayos clínicos para evaluar la situación funcional de ocho componentes (piramidal, cerebelar, tronco encefálico, sensorial, vejiga e intestino, visión, funciones mentales, otro) y de acuerdo a eso darle una puntuación que va de 0 a 10, donde '0' equivale a un examen neurológico normal y '10' a muerte por EM (Kurtzke 1983; UpToDate 2020a). Sin embargo, esta herramienta tiene dentro de sus limitaciones la variabilidad inter- e intra-medidor y que problemas neurológicos como deterioro cognitivo, pérdida visual y debilidad en la mano pueden pasar desapercibidos en

¹ Diseminación en el espacio (DIS, por sus siglas en inglés): desarrollo de lesiones en distintas ubicaciones anatómicas dentro del sistema nervioso central (SNC), indicando un proceso multifocal del SNC.

el valor de EDSS a pesar de ser comunes en esta enfermedad (Zhang et al. 2013; UpToDate 2020a).



Dado a que la EMPP se presenta como una enfermedad caracterizada por provocar una discapacidad progresiva a lo largo de la vida de los pacientes, una medida clínicamente importante en estos pacientes es la evaluación de calidad de vida. La evaluación de calidad de vida puede realizarse mediante diversas herramientas que utilizan medidas tanto objetivas (componente físico) como subjetivas (componente mental, social y funcional principalmente) (Rudick and Miller 2008). Una de las herramientas ampliamente utilizadas en pacientes con EM es el cuestionario simplificado de calidad de vida SF-36 (36 ítems) que evalúa la calidad de vida en base a 9 dimensiones: función física (10 ítems), rol físico (2 ítems), rol emocional (3 ítems), dolor (2 ítems), función social (2 ítems), salud mental (5 ítems), fatiga/energía (4 ítems), percepción de salud en general (5 ítems) y cambio en salud (1 ítem) (Rudick and Miller 2008).

Con respecto al inicio y duración de la enfermedad, la EM es una enfermedad crónica que afecta a pacientes adultos jóvenes por el resto de su vida. En promedio, el diagnóstico de EM se realiza entre los 28 y 31 años de edad, según data europea y de Estados Unidos de Norteamérica (Goodin 2014); por lo que es de esperarse que los pacientes estarán afectados, de manera lentamente progresiva, por varias décadas (aproximadamente entre 30 y 40 años). Sobre el tiempo de sobrevivencia desde el inicio de síntomas de EM, según estudios poblacionales y registros nacionales, la mediana de sobrevivencia varía entre los 28 y 38 años (Brønnum-Hansen, Koch-Henriksen, and Stenager 2004; Hirst et al. 2008). A pesar que esta enfermedad afecta a los pacientes por tantos años, no existe una clasificación de EM que involucre el tiempo de enfermedad desde el diagnóstico. En este contexto, a pesar que el término 'estadio temprano' o 'estadio tardío' de EM es usando con frecuencia en relación al diagnóstico, manejo y seguimiento por algunos estudios, no existe una clasificación en base a la temporalidad del diagnóstico u otra característica de la enfermedad, según diversas guías de práctica clínica de EM (Thompson et al. 2018; Traboulsee et al. 2016; Rae-Grant et al. 2018).

En cuanto al tratamiento de EM, a la fecha, no se cuenta con un medicamento que logre la curación de la EM. El manejo de la enfermedad tiene como objetivo tratar de reducir el riesgo de recaídas y retrasar la progresión de la enfermedad. Específicamente para la EMPP, se cuenta con la terapia sintomática y la terapia modificadora de la enfermedad (TME). En el 2018, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) autorizó la comercialización de ocrelizumab, la primera TME disponible a nivel internacional para el manejo de EMPP. Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud no dispone de medicamentos dirigidos al manejo de la EMPP y su manejo es con la mejor terapia de soporte disponible que son los medicamentos sintomáticos y las intervenciones necesarias a medida que aumenta el nivel de discapacidad neurológica en el paciente. El manejo

sintomático está dirigido de manera específica a la amplia gama de manifestaciones clínicas que pueden tener estos pacientes. De esta manera, se usan, por ejemplo: los inhibidores de colinesterasa para la disfunción cognitiva, farmacoterapia y psicoterapia para la depresión, modafinilo para la fatiga, diferentes terapias farmacológicas para el dolor, bupropion o inhibidores de fosfodiesterasa-5 para la disfunción sexual, entre muchas otras (Olek et al. 2020). Adicionalmente, a nivel nacional e internacional, las recaídas en EM son manejadas con corticoides como la metilprednisolona (Vizcarra et al. 2019; Montalban et al. 2018; Rae-Grant et al. 2018; NICE 2019a).



Específicamente para la EMPP, una guía de práctica clínica nacional (GPC) no recomienda el uso de inmunosupresores, inmunomoduladores (interferón beta, acetato de glatirámico), fingolimod o anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, natalizumab, rituximab) como TME en pacientes sin actividad de enfermedad (recomendación fuerte); así mismo, solo se sugiere el uso de simvastatina como terapia neuroprotectora adyuvante para este tipo de pacientes (recomendación débil) (Vizcarra et al. 2019).

En este contexto, los especialistas de la institución han solicitado la evaluación del uso de ocrelizumab para el tratamiento de primera línea de la EMPP debido a la carencia de alternativas dirigidas a la patología en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad del uso de ocrelizumab en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OCRELIZUMAB

Ocrelizumab (Ocrevus®; Roche) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que particularmente se une al antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B y provoca su agotamiento (Syed 2018). Este tipo de antígeno (CD-20) se encuentra en los linfocitos pre-B, linfocitos B maduros y los linfocitos B de memoria; no se expresan en la forma más inmadura de los linfocitos B (células madre linfoides), ni en su forma diferenciada como células plasmáticas (Sorensen and Blinkenberg 2016).

El mecanismo exacto por el cual el ocrelizumab ejerce un efecto terapéutico contra la EM se desconoce, pero se presume que involucra la unión a la molécula CD20 que provoca el agotamiento selectivo de los linfocitos B a través de: 1) citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, 2) fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, 3) citotoxicidad dependiente de complemento y 4) apoptosis (Syed 2018; Sorensen and Blinkenberg 2016).

Los eventos adversos serios reportados con el uso de ocrelizumab incluyen: reacción con la perfusión (se puede presentar como prurito, eritema, urticaria, broncoespasmo, irritación



de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema laríngeo o faríngeo, hipotensión, fiebre, fatiga, cefalea, mareo, náusea y/o taquicardia), infecciones (en el tracto respiratorio alto o bajo, piel, herpes oral, leucoencefalopatía multifocal progresiva, reactivación del virus de hepatitis B) y neoplasias (cáncer de mama). Otros eventos adversos reportados por el uso de ocrelizumab incluye: tos, diarrea, edema periférico, anomalías de laboratorio (disminución de inmunoglobulinas, disminución de niveles de neutrófilos) (FDA 2017; EMA 2018; UpToDate 2020b).



En el 2017 y el 2018, las agencias reguladoras *Food & Drugs Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron la comercialización de ocrelizumab para su uso en el tratamiento de EMPP. De acuerdo a la FDA, el ocrelizumab se aprobó para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple en su forma recurrente y en su forma progresiva primaria. Con respecto a la EMA, esta agencia aprobó el uso de ocrelizumab bajo un estricto listado de condiciones para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen y para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen. En ambas agencias, la aprobación del uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP se realiza en el contexto de una enfermedad, que, para la fecha de aprobación no presentaba ninguna terapia modificadora de enfermedad aprobada y basaron la aprobación en los resultados de eficacia de un único estudio pivotal (estudio ORATORIO que será expuesto más adelante en el presente documento) y análisis de subgrupo adicional recibido por parte de la empresa farmacéutica (de acuerdo a la edad, nivel de actividad inflamatorio por RM, entre otras).



En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) aprobó la comercialización de ocrelizumab para su uso en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presentan actividad inflamatoria en las pruebas de imagen. Esta aprobación se realizó con una descripción de los hallazgos encontrados del estudio ORATORIO, el único estudio realizado sobre el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP.



El principio activo de ocrelizumab no es parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME), ni está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Desde marzo del 2019, ocrelizumab cuenta con registro sanitario en el Perú (BE01109) por parte de la DIGEMID. La única presentación disponible es la del vial de 300 miligramos por 10 mililitros (300mg/10ml), para ser administrado en perfusión intravenosa, el cual tiene vigencia hasta el año 2024 (DIGEMID 2020).

Tabla 1. Registro sanitario de ocrelizumab (DIGEMID 2020)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Dosis	Condición de venta	Estado
BE01109	Ocrelizumab 300mg (OCREVUS®)	Vial	Roche Farma (Perú) S.A.	600 mg endovenoso cada 6 meses	Con receta médica	Vigente

De acuerdo al Anexo No. 1 de ambas solicitudes recibidas por el IETSI para la evaluación de ocrelizumab, el precio anual de tratamiento por paciente es de S/. 76,000.00 por la compra total de 4 viales los cuales se administran a una dosis de dos viales (600 mg) cada seis meses.

Tabla 2. Costos con ocrelizumab

Denominación común internacional	Dosis	Costo por dosis (S/.)	Costo anual por paciente (S/.)
Ocrelizumab 300mg (OCREVUS®)	600 mg endovenoso cada 6 meses	38,000.00 ⁽¹⁾⁽²⁾	76,000.00 ⁽¹⁾⁽²⁾

(1) Precio de referencia obtenido en el Anexo No. 1 de ambas solicitudes recibidas para la evaluación de ocrelizumab.

(2) Los registros del sistema informático SAP R/3-EsSalud, no reportan la compra de ocrelizumab. Según el Observatorio de precios de DIGEMID, no existe precio de referencia para este producto.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA



Para responder la pregunta PICO de investigación (Tabla 1) se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática abierta en las bases de datos MEDLINE vía *PubMed*, *LILACS* y *Cochrane Library* (detalles sobre las estrategias de búsqueda en el Anexo 1).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias en las páginas web del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés), Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés), y el Instituto de Revisiones Clínicas y Económicas (ICER, por sus siglas en inglés). Por último, se revisaron las sociedades especializadas en enfermedades neurológicas como la Sociedad Americana de Neurología (AAN, por sus siglas en inglés), Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC, por sus siglas en inglés), Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (NMSS, por sus siglas en inglés) y Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF, por sus siglas en inglés).

Además, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados a la fecha de búsqueda, en la página web «www.clinicaltrials.gov».

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para responder a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen, se utilizaron términos relacionados a la patología de interés y la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH², términos controlados y términos generales en lenguaje libre con operadores booleanos según cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. No se restringió la búsqueda por fecha de publicación, idioma o tipo de estudio o publicación.

Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos y fecha de búsqueda, para cada base de datos bibliográfica, se describen en las Tablas 1 a 3 en la sección del Material Suplementario.

² Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



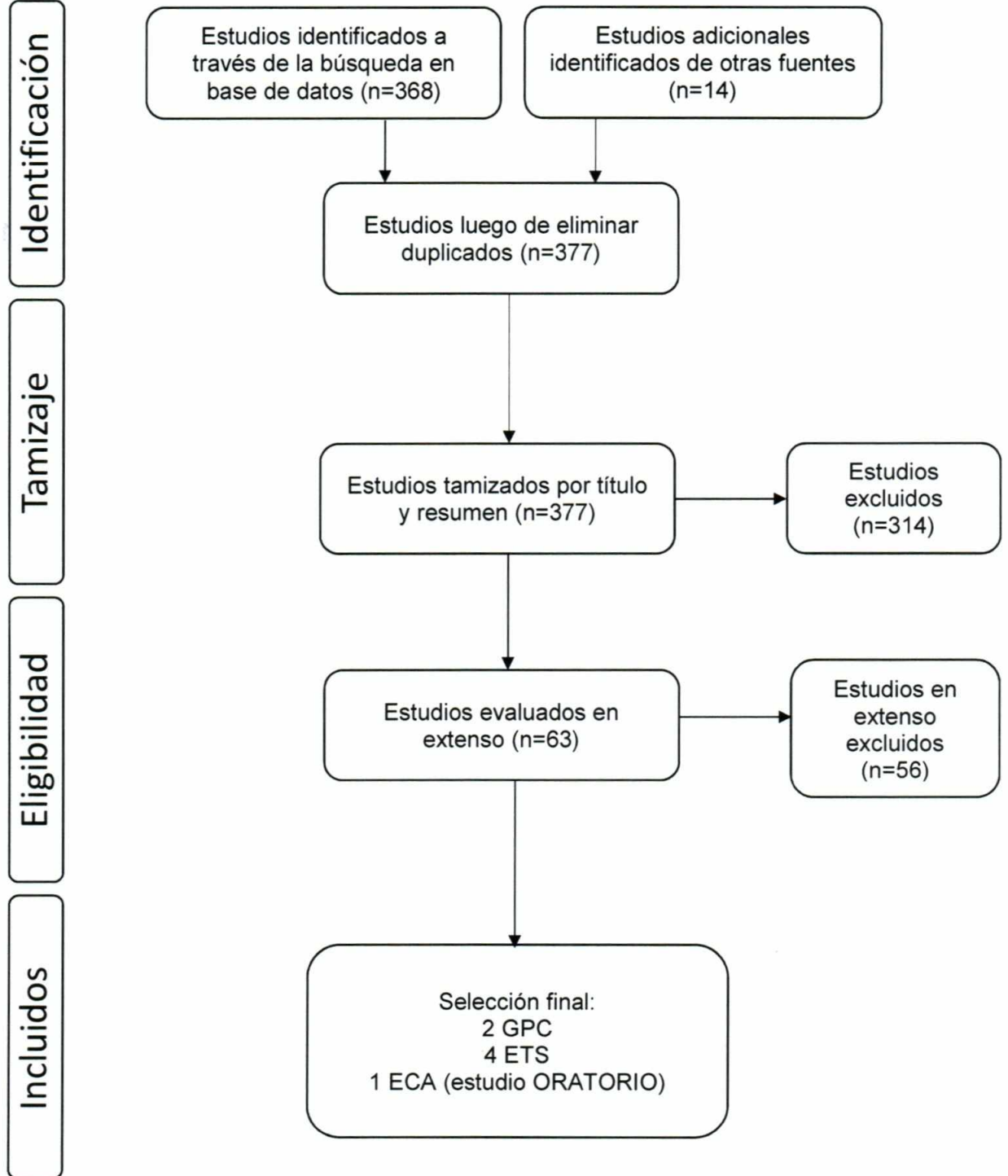
Los registros bibliográficos obtenidos luego de realizar la búsqueda en cada una de las bases de datos, fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) a través de un archivo de extensión "New Pubmed Format (.nbib)". Una vez en el aplicativo, primero se realizó la eliminación de los duplicados detectados para luego hacer la evaluación y selección de las publicaciones en base a títulos y resúmenes que guardaban relación con la pregunta PICO validada para luego pasar a una evaluación a texto completo.

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas con meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA



Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Rae-Grant et al., 2018 — *"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"*
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN), 2016 — *"ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis"*.

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación



- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 — "Multiple sclerosis in adults: management Clinical Guideline Published: 8 October 2014. Last updated November 2019 (NICE 2019a).

Esta guía brinda recomendaciones sobre el diagnóstico y el manejo sintomático de EM. Esta guía no incluye tratamientos modificadores de la enfermedad como el ocrelizumab por lo que no es incluido en el presente dictamen.



- Vizcarra et al., 2019 — *"Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos"*

Esta guía nacional no incluye a ocrelizumab entre los medicamentos considerados en sus recomendaciones; dado que, durante su elaboración, aún no se encontraba disponible para el uso en el Perú. Por este motivo se decide no incluirla en el presente documento.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 — "Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis Technology appraisal guidance Published: 12 June 2019"



- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2018 — “Clinical Review Report Ocrelizumab (Ocrevus). Indication: Management of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis as defined by disease duration and level of disability, in conjunction with imaging features characteristic of inflammatory activity”
- Ministerio de Salud – Gobierno de Chile, 2018 — “Informe de Evaluación Científica basada en la Evidencia Disponible. Condición de Salud: Esclerosis Múltiple. Tecnología Sanitaria Evaluada: Alemtuzumab, Ocrelizumab, Fampridina, Teriflunomida, Dimetilfumarato”
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2017 — “Disease-Modifying Therapies for Relapsing- Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Evidence Report January 26, 2017”

Revisiones sistemáticas

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Rae-Grant et al., 2018 — “Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology”

Esta RS fue elaborada por un subcomité de la GPC de la AAN (guía incluida en el presente dictamen) en relación al manejo de EM con TME. Se excluyó esta publicación porque solo incluyó el estudio ORATORIO para el manejo de EMPP. El estudio ORATORIO será descrito a detalle en la sección de ensayos clínicos del presente documento.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Montalban et al., 2017. *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis* (Estudio ORATORIO Trial).



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación



- Fox et al., 2018. *Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial* (Fox et al. 2018). Publicación adicional del ECA ORATORIO que presenta resultados sobre la discapacidad de miembros superiores. Se excluyó el estudio por presentar resultados, tras un análisis post-hoc³, de un desenlace exploratorio que no se encuentra entre los desenlaces de interés primarios, secundarios, ni los dieciséis desenlaces exploratorios enlistados en el protocolo del estudio ni en sus posteriores enmiendas.
- Wolinsky et al., 2018. *Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial* (Wolinsky et al. 2018). Publicación adicional del ECA ORATORIO que presenta resultados sobre el desenlace combinado de no evidencia de progresión o actividad de enfermedad (NEPAD, por sus siglas en inglés). Se excluyó el estudio por presentar resultados del desenlace NEPAD, tras un análisis post-hoc⁴, de un desenlace que no se encuentra entre los desenlaces de interés primarios, secundarios, ni los dieciséis desenlaces exploratorios enlistados en el protocolo del estudio ni en sus posteriores enmiendas.
- Wolinsky et al., 2020. *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* (Wolinsky, Arnold, et al. 2020). Publicación adicional del ECA ORATORIO que presenta resultados posteriores a la pérdida de cegamiento del estudio por lo que fue excluido.
- Hartung et al., 2020 — *"Ocrelizumab shorter infusion. Primary results from the ENSEMBLE PLUS subtypes in patients with MS"*. No se incluyó debido a que se comparan dos diferentes dosis de ocrelizumab; lo cual no corresponde al comparador de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.



³ Análisis post hoc: son análisis estadísticos realizados posterior a la recolección de la data de un estudio y que no se encuentran especificados en el protocolo del mismo.

⁴ Análisis post hoc: son análisis estadísticos realizados posterior a la recolección de la data de un estudio y que no se encuentran especificados en el protocolo del mismo.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrial.gov:




- Ensayo clínico en curso: NCT04035005, ocrelizumab, fase III, en pacientes con EMPP. Patrocinador: Hoffmann-La Roche. Fecha estimada de término de estudio: abril 2028(Hoffmann-La Roche 2019).
- Ensayo clínico en curso: NCT02688985, ocrelizumab, fase III, en pacientes con EMRR y EMPP. La evaluación del mecanismo de acción es el objetivo principal del estudio, sin embargo, evalúa además los eventos adversos. Patrocinador: Genentech, Inc. Fecha estimada de término de estudio: octubre 2023 (Genentech, Inc. 2016).




B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



Rae-Grant et al., 2018 — *"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"* (Rae-Grant et al. 2018).

Esta guía fue elaborada por la Academia Americana de Neurología (AAN) en los EE. UU. y publicada en una revista con revisión por pares en el 2018. Esta guía tuvo como objetivo evaluar la evidencia sobre el inicio, el cambio y la interrupción del uso de terapias modificadoras de enfermedad (TME) para esclerosis múltiple (EM) en pacientes con síndrome clínico aislado, EM en su forma remitente-recurrente (EMRR) y formas progresivas (que incluye la EMPP); y el desarrollo de recomendaciones sobre el inicio, el cambio y la interrupción del uso de TME. Para la evaluación de esta GPC se tuvo acceso a su versión resumida publicada en una revista revisada por pares, su versión extensa y al anexo con todas las referencias.



Para elaborar esta GPC, se siguieron las pautas descritas en el Manual del proceso de desarrollo de guías elaborado por la AAN en el 2011 (<https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines2/>). La GPC cuenta con un panel de 12 miembros (expertos clínicos, expertos metodológicos, representantes de pacientes, representantes del *Consortium of Multiple Sclerosis Centers*) que se involucraron en el desarrollo de las preguntas clínicas y el formato de extracción de datos. El documento brinda una descripción sobre la estrategia de búsqueda y las bases de datos utilizadas. Para la formulación de las recomendaciones, se utilizó el proceso modificado Delphi para llegar a un consenso donde a las recomendaciones se les asignaban cuatro niveles de obligación (A, B, C, U)⁵. Dos panelistas sin conflictos de interés evaluaban la clase de evidencia⁶ considerada en el nivel

⁵ Nivel A: basado en evidencia de alta confianza que requiere una gran magnitud de beneficio y un bajo sesgo, es el mayor nivel de recomendación (denotado por el uso del verbo de ayuda "debe"); Nivel B: basado en evidencia de moderada confianza (denotado por el uso del verbo de ayuda "debería"); Nivel C: basado en evidencia de baja confianza (denotado por el uso del verbo de ayuda "puede"); Nivel U: Ninguna recomendación.

⁶ Clase I: ECA que cumple los seis criterios de la AAN para ser de bajo sesgo (asignación oculta, no más de 2 desenlaces primarios especificados, criterios de inclusión/exclusión definidos, contabilidad adecuada de pérdidas, cumplir especificaciones de AAN para estudios de no-inferioridad o equivalentes, ajustes estadísticos y examinación del efecto en ensayos cruzados); Clase II: ECA que no cumple UN criterio de la AAN para ser de bajo sesgo, cohorte de bajo riesgo; Clase III: otros estudios controlados (incluido controles externos o históricos) con una descripción de los potenciales confusores y una medición de los resultados de manera enmascarada, objetiva y no por un miembro del equipo de tratamiento; Clase IV: estudios de pacientes sin la enfermedad, sin la intervención de interés, resultados o intervenciones no definidas o inaceptables, sin medidas de efectividad o sin precisión estadística.

de obligación final de una recomendación. Otros factores considerados para formular la recomendación fueron los principios de cuidado axiomático, magnitud de beneficios de salud anticipados en relación a los daños, carga financiera, intervenciones disponibles y las preferencias de los pacientes. Finalmente, el documento pasó por una revisión pública en dos oportunidades antes de su versión final.



Recomendaciones

Con respecto a las recomendaciones relacionadas a la pregunta PICO del presente dictamen, la GPC recomienda que los médicos deberían ofrecer ocrelizumab a los pacientes con EMPP que puedan beneficiarse de esta terapia, a menos que existan riesgos de tratamiento que superen los beneficios (Nivel B de recomendación). Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo ORATORIO que será descrito a detalle más adelante en este documento. En base a este único estudio se concluye que, en individuos con EMPP, el uso de ocrelizumab es probablemente más efectivo que placebo para disminuir el riesgo de progresión de la discapacidad a los 3 y 6 meses (confianza moderada de la evidencia por un estudio de Clase II; la confianza fue mejorada en base a la magnitud del efecto). Adicionalmente, la guía menciona que rituximab emitió resultados prometedores pero inconclusos sobre su uso en pacientes con EMPP. Se menciona que otros medicamentos como fingolimod, acetato de glatiramer e interferón beta-1b no han logrado demostrar un efecto en la progresión de discapacidad en individuos con EMPP; sin embargo, si presentan efectos significativos al medir actividad de enfermedad a través del uso de RM. Finalmente, la GPC es clara en señalar que el ECA disponible para evaluar los beneficios de los TME no evalúa pacientes no ambulatorios y otros desenlaces clínicamente relevantes como la visión, cognición y funcionalidad de miembros superiores.



Análisis crítico

Considerando el dominio de rigor metodológico de la herramienta AGREE II (AGREE, *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* 2009), la guía utilizó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, presenta de manera clara sus criterios de selección, es explícita en describir las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, los métodos utilizados para formular las recomendaciones son claras, hay una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en las que se basan, presenta una revisión por expertos externos y existe un procedimiento para actualizar la guía. A pesar que la AAN menciona que las GPC se realizan con extensos esfuerzos para minimizar potenciales conflictos de interés en sus autores y menciona que todos llenaron un formato para limitar la participación de autores con conflictos de interés considerables, estos formatos no son públicos.

La recomendación de la GPC de la AAN es relevante para responder la pregunta PICO y emite una recomendación con un nivel moderado de confianza de la evidencia sobre el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP basado en el estudio ORATORIO.



European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN), 2016 — "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis"(Montalban et al. 2018).

El objetivo de este documento fue desarrollar una GPC basada en evidencia para el tratamiento farmacológico de personas con EM. La guía se desarrolló siguiendo la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) y siguiendo las recomendaciones actualizadas de la *European Academy of Neurology* (EAN). Para la evaluación de esta GPC se tuvo acceso a su única versión publicada y al anexo que registró los conflictos de interés. Las recomendaciones de ECTRIMS/EAN fueron elaboradas según la metodología GRADE (www.gradeworkinggroup.org) y según la guía metodológica de la EAN del 2015 (https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/ean/research/how_to_write_an_ean_guideline.pdf). Esta GPC elaborada por la ECTRIMS/EAN en Europa realiza recomendaciones con una asignación de fuerza (fuerte o débil) considerando la calidad de la evidencia y el balance entre los riesgos y beneficios de la tecnología evaluada. El consenso de las recomendaciones formuladas fue logrado siguiendo un proceso de dos etapas usando la técnica de grupo nominal modificada. Para la evaluación de la calidad de la evidencia de las preguntas de intervención terapéutica, la guía se basó en la metodología GRADE que considera: el diseño del estudio, el riesgo de sesgos (eg. *Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias in randomized trials* para los ECA, *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* o *ROBINS-I* para los estudios de tipo cohorte), inconsistencias, indirecta e imprecisión.



Recomendaciones

Con respecto a las recomendaciones relacionadas a la pregunta PICO del dictamen, la GPC recomienda considerar el tratamiento con ocrelizumab en los pacientes con EMPP (fuerza de recomendación: débil). Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo ORATORIO (nivel de evidencia: moderado y de importancia "crítica").

Análisis crítico

De acuerdo al dominio de rigor metodológico de la herramienta AGREE II (AGREE, *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* 2009), se encuentra que la guía no ha sido revisada por un grupo de expertos externos antes de su publicación. Entre las fortalezas de la guía, el documento describió la metodología empleada para establecer las



recomendaciones, los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, y el modo de desarrollo de sus recomendaciones. Adicionalmente, cabe indicar que seis autores de esta GPC son autores de la publicación del ECA ORATORIO; varios de ellos brindan información incompleta sobre sus conflictos de interés (de esta manera, refieren que reciben dinero externo en alguna de las secciones de la herramienta usada para conocer potenciales conflictos de interés, mas no mencionan la entidad que realiza el pago ni el rango del monto recibido).

La recomendación de la GPC de la ECTRIM/EAN es relevante para responder la pregunta PICO y emite una recomendación débil sobre el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP basados en el estudio ORATORIO.

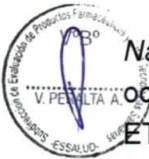
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 — “Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis Technology appraisal guidance Published: 12 June 2019”(NICE 2019b)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) realizó una ETS sobre el uso de ocrelizumab en el manejo de pacientes adultos con EMPP. La recomendación final de la ETS fue recomendar esta tecnología para su autorización de comercialización como una opción en el manejo temprano de EMPP con características de actividad inflamatoria según pruebas de imágenes. Esta recomendación se realizó bajo un acuerdo comercial cuyos detalles no son mencionados en el documento para que el ocrelizumab se encuentre disponible en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS, por sus siglas en inglés) bajo un descuento confidencial.

La recomendación se basa en los resultados del estudio ORATORIO, único estudio sobre el uso de ocrelizumab como TME en EMPP, en el contexto de que aún no existen TME para esta variedad de la EM. El documento menciona que ocrelizumab puede retrasar el empeoramiento de la discapacidad, pero reconoce que existe incertidumbre sobre la magnitud y la duración de este efecto. El comité evaluador de esta ETS, consideró evidencia adicional suministrada por la empresa farmacéutica Roche y una revisión de esta ETS por el grupo de revisión de evidencia (ERG, por sus siglas en inglés).

La ETS toma en consideración el manejo y el contexto clínico en el que se da este subtipo de EM. De esta manera, la ETS reconoce que la EMPP es una enfermedad incapacitante que afecta de manera sustancial la vida de los que la padecen, así como la de sus familiares. Por este motivo, la ETS hace énfasis sobre la importancia de lograr con la medicación un retraso de la progresión de discapacidad y preservar la función de las extremidades superiores para que los pacientes con EMPP puedan continuar trabajando y



realizando sus actividades cotidianas y de autocuidado. Finalmente, se considera que esta condición es de difícil diagnóstico, por lo que identificar a los que puedan beneficiarse con ocrelizumab puede aumentar la demanda por los exámenes de RM dado que es un requisito para su indicación.



En relación a la efectividad clínica de ocrelizumab, la ETS se basa en los resultados del estudio ORATORIO. En primer lugar, la ETS observa que la autorización de comercialización de ocrelizumab dado por la EMA tiene criterios de inclusión más estrictos que el mismo estudio ORATORIO; dado que el paciente debe registrar un diagnóstico temprano definido por una actividad de enfermedad según un examen de RM. Esto se debe a que la EMA consideró para su aprobación un análisis post-hoc de pacientes del estudio ORATORIO que tuvieron lesiones intensas por gadolinio en T1 o nuevas lesiones en T2 en el examen de RM. Adicionalmente, sobre el tiempo aceptado para que la EMPP refleje la etapa temprana de la enfermedad, los expertos clínicos de la ETS consideran que el tiempo de 10 y 15 años de enfermedad en caso de tener un EDSS menor a 5.0 y mayor o igual a 5.0 respectivamente puede ser muy largo. A pesar de que los expertos clínicos consideran que la etapa temprana de enfermedad debería considerar los primeros 5 años desde la aparición de la enfermedad, la ETS finalmente consideró lo establecido por la EMA; dado que la definición de enfermedad 'temprana' es difícil y aún no ha sido claramente establecida. A pesar que el estudio ORATORIO tiene como desenlace primario el tiempo de progresión de discapacidad durante 12 semanas que son diferentes en ambos grupos de manera significativa, la ETS considera los resultados durante 24 semanas del subgrupo de pacientes en enfermedad activa según la RM. Finalmente, sobre la efectividad de ocrelizumab, la ETS considera que los efectos estimados del ensayo doble ciego ORATORIO son preferibles que los resultados del estudio de extensión de etiqueta abierta dado a que estos últimos aumentan la incertidumbre sobre la magnitud del efecto del tratamiento.



Sobre los posibles efectos del tratamiento, la ETS refiere que el uso de ocrelizumab tiene como posibles eventos adversos a las infecciones y la leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP) que no fueron considerados en el modelo económico facilitado por la empresa farmacéutica. Adicionalmente la ETS concluye que ante un uso prolongado de ocrelizumab, posiblemente exista disminución del efecto del tratamiento entre los 7 y 10 años de su uso y aún existe incertidumbre sobre cuánto tiempo el paciente podría usar ocrelizumab para el manejo de la EMPP.



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2018 — “Clinical Review Report Ocrelizumab (Ocrevus). Indication: Management of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis as defined by disease duration and level of disability, in conjunction with imaging features characteristic of inflammatory activity” (CADTH 2018b; 2018a)

La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) realizó una ETS de ocrelizumab en pacientes con EMPP. De esta manera, el Comité Canadiense de Expertos en Fármacos de CADTH, recomienda que se reembolse el uso de ocrelizumab para el tratamiento de pacientes adultos con EMPP temprana definida por la duración de la enfermedad y el nivel de discapacidad, en conjunto con características compatibles con actividad inflamatoria en pruebas de imágenes. Esta recomendación se basa en los siguientes criterios clínicos: 1) pacientes entre 18 y 55 años de edad con diagnóstico confirmado de EMPP según los criterios de McDonald (2010), un valor de EDSS entre 3.0 y 6.5, un valor mayor o igual a 2.0 en la escala de Sistemas Funcionales del sistema piramidal dado a los hallazgos en miembros inferiores, y una duración de enfermedad menor a 15 años para pacientes con una EDSS mayor a 5.0 y menor a 10 años para pacientes con una EDSS menor o igual a 5.0; 2) el tratamiento debe ser discontinuado en caso de el paciente presente un valor de EDSS igual o mayor a 7.0. Adicionalmente, la condición para esta recomendación es que el paciente se encuentre bajo el cuidado de un especialista con experiencia en el manejo de esclerosis múltiple y que se dé una reducción del precio para que el ocrelizumab sea costo-efectivo.

Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo ORATORIO. De esta manera, el criterio de iniciación de tratamiento es el mismo del ensayo ORATORIO. El comité reconoce que no hay data sobre la seguridad del uso de ocrelizumab a largo plazo; lo cual genera incertidumbre sobre la evaluación de los beneficios, en comparación con los riesgos. Algunos de los eventos adversos cuestionados en el desarrollo de la ETS fueron las infecciones oportunistas, la LMP y el riesgo aumentado de cáncer. Otro punto importante mencionado en la ETS es la incertidumbre que existe sobre la frecuencia de controles de RM con gadolinio que se les deberán realizar a los pacientes con EMPP. La evidencia sobre la toxicidad acumulativa de la exposición a gadolinio se encuentra aún en estudio.

Finalmente, con respecto a la costo-efectividad de ocrelizumab, la ETS refiere que el medicamento no resultó ser costo-efectivo a un incremento de \$200,000 per QALY al compararlo con la mejor terapia de soporte y que al hacerlo a un incremento de \$68,378 per QALY se sugiere una reducción en 82% del precio. Se desconoce si finalmente ocurrió un descuento en el precio de ocrelizumab en Canadá con los resultados de esta ETS.



Ministerio de Salud – Gobierno de Chile, 2018 — “Informe de Evaluación Científica basada en la Evidencia Disponible. Condición de Salud: Esclerosis Múltiple. Tecnología Sanitaria Evaluada: Alemtuzumab, Ocrelizumab, Fampridina, Teriflunomida, Dimetilfumarato”(Ministerio de Salud - Gobierno de Chile 2018)

Este documento elaborado por el Ministerio de Salud de Chile evalúa cinco tecnologías sanitarias para la EM (remitente, recurrente, la esclerosis múltiple primaria progresiva y la esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha). Dentro de estas cinco tecnologías se realizó la evaluación de la eficacia y evaluación económica de ocrelizumab.

El documento refiere que ocrelizumab, fabricado por Roche Chile, se encuentra en estado de evaluación por el Instituto de Sanidad Pública (ISP) a pesar de contar con la aprobación de la FDA para EMRR y EMPP. Se cuenta con la presentación de solución inyectable de 300 mg/ 10 ml a una posología de 300 mg en infusión intravenosa en la semana 1 y 3, seguido de 600 mg cada 6 meses por lo cual se obtiene un costo que supera el umbral de alto costo.

Sin realizar un análisis crítico a la evidencia encontrada para sus conclusiones, finalmente, el documento concluye que ocrelizumab es favorable para el tratamiento de EMPP basándose en el estudio ORATORIO.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2017 — "Disease-Modifying Therapies for Relapsing- Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Evidence Report January 26, 2017”(ICER 2017)

El *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) es una organización de investigación independiente, sin fines de lucro, que evalúa la evidencia clínica y económica de tecnologías sanitarias en los Estados Unidos de Norteamérica con el fin de realizar la toma de decisiones en el sistema de salud para que sea más efectivo, eficiente y justo. El documento publicado en enero del 2017 evalúa la efectividad y el valor de todas las terapias modificadoras de enfermedad (TME) disponibles para EMRR y EMPP, dentro de las cuales se encuentra ocrelizumab; esta evaluación se realizó previo a la aprobación de esta tecnología por la FDA.

Para la fecha del documento, ICER refiere que en caso de que la FDA apruebe el uso de ocrelizumab para EMPP, este sería el primer agente aprobado para esta indicación. Además, menciona que rituximab es una agente con similar mecanismo de acción (anticuerpos monoclonales anti-CD20); pero este no tiene aprobación por la FDA y es usado fuera de etiqueta en el manejo de EMRR y EMPP. Tras la búsqueda de evidencia, se identificó dos ECA para el tratamiento de EMPP, el estudio ORATORIO de ocrelizumab que será presentado más adelante y el estudio OLYMPUS de rituximab (Hawker et al. 2009).

Sobre la evidencia clínica de ocrelizumab, se menciona que el estudio ORATORIO encontró para el desenlace primario de progresión de discapacidad sostenida confirmada durante 12 semanas que el grupo que recibió ocrelizumab fue significativamente menor en comparación con el grupo placebo. Adicionalmente, los desenlaces de progresión de discapacidad sostenida confirmada durante 24 semanas, reducción del volumen de lesiones en T2 de la RM, rendimiento en la caminata de 25 pies y el cambio de volumen cerebral también resultaron estar a favor de ocrelizumab de manera significativa ($p < 0.05$) en comparación con el grupo de placebo. Por último, el estudio no encontró un exceso de eventos adversos con el uso de ocrelizumab.

Dentro de las limitaciones e incertidumbres que menciona ICER sobre el uso de TME en esclerosis múltiple son los cambios que se han dado en las últimas décadas en los criterios diagnósticos para cada subtipo de EM. Debido a esto, los criterios de inclusión utilizados en un ECA para un subtipo de EM podrían estar incluyendo pacientes considerados actualmente en otro tipo de subtipo de EM. Adicionalmente, una limitación importante de los ECA de TME elaborados para el manejo de EM es el corto seguimiento que se les hace a los pacientes de manera cegada que en su mayoría de casos es de 1 a 2 años. Este documento refiere que un impacto clínicamente importante de una terapia estudiada en EM debe medirse en décadas y es por eso que las guías europeas recomiendan que los ECA elaborados en esta enfermedad sean de 5 años (EMA 2015).

Para el caso específico de ocrelizumab, el reporte refiere que las principales limitaciones de la evidencia disponible son el reducido número de pacientes con los que se ha estudiado y el corto tiempo de seguimiento. El poco seguimiento que se les ha dado a los pacientes tratados con ocrelizumab no permite conocer aún el impacto clínico de esta nueva TME en pacientes con EMPP y además se desconoce los eventos adversos a largo plazo, algunos de ellos bien serios como la LMP y el cáncer.

Sobre la evidencia clínica disponible, el reporte considera que hay una moderada certeza de que el beneficio neto de ocrelizumab sea entre pequeño y sustancial en comparación con la mejor terapia de soporte; disminuida por la falta de aprobación por la FDA y la falta de experiencia de su uso en el mundo real (calificación ICER B+). Además, un estudio de costo efectividad del uso de por vida de ocrelizumab en pacientes con EMPP, estimó que el uso de ocrelizumab produce un incremento de 0.6 QALY o 0.5 años de vida adicional en comparación con la mejor terapia de soporte basados en un beneficio clínico modesto en esta población.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Montalban et al., 2017 — "Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis" Estudio ORATORIO Trial (Montalban et al. 2017).

Es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, doble ciego, con grupo paralelo, denominado ORATORIO, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes con esclerosis EMPP. Este estudio fue financiado por F. Hoffmann-La Roche quienes participaron en el diseño, análisis y revisión de los resultados; y se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT 01194570.

Un total de 732 participantes con EMPP fueron aleatorizados a una razón de 2:1 para recibir dos infusiones de 300 mg de ocrelizumab (n=488) o placebo (n=244) administradas con 14 días de diferencia y en un intervalo programado de cada 24 semanas. La aleatorización se realizó de manera estratificada según la región (Estados Unidos de Norteamérica o fuera de Estados Unidos de Norteamérica) y grupo de edad (menor o igual a 45 años de edad y mayor a 45 años de edad). Los pacientes fueron reclutados entre marzo del 2011 y diciembre del 2012. La mediana de duración del estudio fue de 2.9 y 2.8 años en los grupos ocrelizumab y placebo, respectivamente. Se incluyeron pacientes adultos (18 a 55 años de edad) con el diagnóstico de EMPP, según los criterios revisados de McDonald del 2005, con un puntaje entre 3.0 y 6.5 de EDSS, un puntaje de al menos 2 en el componente de las funciones piramidales del EDSS en hallazgos de miembros inferiores, una duración de los síntomas de EM de menos de 15 años al tener una puntuación EDSS de más de 5.0 o menos de 10 años al tener una puntuación EDSS de 5.0 o menos en el tamizaje, y presencia o historia documentada de un índice de IgG elevado o al menos una banda oligoclonal de IgG detectada en el líquido cefalorraquídeo. Adicionalmente, no se permitieron pacientes con EMRR, EMSP, o la anterior clasificación de EM recaída-progresiva; pacientes con contraindicación para RM; y previo tratamiento con terapias dirigidas a las células B y otros medicamentos inmunosupresores.

Sobre el tratamiento del estudio, los pacientes recibieron el primer ciclo de infusión endovenosa de ocrelizumab o placebo en el día 1 y 15 del estudio. Con el fin de disminuir las reacciones de infusión, los pacientes recibieron entre 30 y 60 minutos antes del tratamiento un manejo profiláctico con 100 mg de metilprednisolona, administrada lentamente por infusión endovenosa, en conjunto con paracetamol oral de 1 gr y antihistamínicos orales o endovenosos (50 mg de difenhidramina endovenosa o equivalentes) de manera opcional. Durante la fase ciega del estudio, los pacientes recibieron al menos 5 ciclos del tratamiento el cual fue administrado cada 24 semanas por un tiempo de duración de al menos 120 semanas. En relación a la dosis administrada de ocrelizumab, según el protocolo inicial, el tratamiento de ocrelizumab fue de 600 mg administrado 300 mg en el día 1 y 300 mg en el día 15 del estudio para luego continuar con

una infusión única de 600 mg cada 24 semanas como mantenimiento. Posterior a una modificación al protocolo, la administración del tratamiento de mantenimiento se cambió a dos infusiones separadas por 14 días de 300 mg cada una en cada ciclo. El motivo de la modificación fueron los resultados de un estudio sobre el uso de ocrelizumab en pacientes con artritis reumatoide donde se observó una mayor reducción de síntomas y signos de la enfermedad cuando el tratamiento de mantenimiento se administraba repartido en dosis separadas por 14 días (Stohl et al. 2012). Además, los autores del estudio ORATORIO justificaron este cambio en la administración del medicamento dado a que permitía asegurar una adecuada depleción de las células B, minimizar los eventos asociados a la infusión que son dosis dependiente y potencialmente mantener la eficacia del uso de ocrelizumab.



El desenlace primario fue el tiempo a la primera confirmación de progresión de discapacidad sostenida⁷ por 12 semanas desde el día 1. Para esto, los pacientes tuvieron un seguimiento en 'visitas de no-infusión' en el punto medio entre ciclos de tratamiento (semana 12, 36, 60, etc.) donde se evaluaba la medida de EDSS entre otros parámetros. Cabe mencionar que solo se consideraron las evaluaciones de la medida de EDSS realizadas por el investigador examinador, mas no por el investigador tratante. Los desenlaces secundarios de interés para el presente dictamen del estudio fueron los siguientes: tiempo a la confirmación de progresión de discapacidad sostenida por 24 semanas desde el día 1 basal, cambio en el puntaje resumido del componente físico del cuestionario de calidad de vida SF-36 (versión 2) desde el tiempo basal a la semana 120 y la seguridad y tolerabilidad (en términos de eventos adversos).

Con respecto a los métodos de análisis del estudio, el tiempo hasta una progresión de discapacidad sostenida fue comparado usando una prueba *log-rank* de dos colas estratificada por la región geográfica y edad (los mismos grupos utilizados en estratificación durante la aleatorización). La proporción de pacientes con una progresión de discapacidad sostenida fue estimada utilizando el método de Kaplan-Meier. Los *hazard ratio* (HR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95 % fueron calculados utilizando el modelo de regresión de Cox estratificado. Finalmente, el nivel de significancia fue de un valor p menor a 0.05 y el análisis de los desenlaces del estudio ORATORIO fue realizado con la población por intención a tratar.

Con respecto al análisis de los desenlaces secundarios, en caso de obtener un resultado estadísticamente significativo en el desenlace primario ($p < 0.05$), se procedió a analizar los desenlaces secundarios en el siguiente orden jerárquico (donde para pasar de un

⁷ Progresión de discapacidad sostenida fue definida por: 1) un incremento de al menos 1.0 punto a la medida de EDSS basal y sostenida en las siguientes visitas por al menos 12 semanas en caso de tener un puntaje basal menor o igual a 5.5, o 2) un incremento de al menos 0.5 puntos a la medida de EDSS basal y sostenida por al menos 12 semanas en caso de tener un puntaje basal mayor a 5.5.

desenlace a otro se requería un resultado significativo en el nivel anterior): porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmado durante 24 semanas en un análisis de tiempo al evento, cambio en el rendimiento en la caminata cronometrada de 25 pies desde el inicio hasta la semana 120, cambio en el volumen total de lesiones cerebrales en la RM ponderada en T2 desde el inicio hasta la semana 120, cambio en el volumen cerebral desde semana 24 a semana 120, y cambio en el puntaje resumido del componente físico del cuestionario de calidad de vida SF-36. El estudio también analizó la seguridad de los medicamentos y los eventos adversos. Finalmente, el protocolo refiere que adicionalmente se incluyeron otros 16 desenlaces exploratorios.

Para el estudio se calculó una muestra de 630 pacientes con un poder de 80% para detectar que hay diferencia en el tiempo de inicio de progresión de discapacidad confirmada por 12 semanas entre el grupo ocrelizumab y placebo, con un error de tipo I de 0.01 a dos colas, asumiendo una pérdida de seguimiento de aproximadamente 20% en un tiempo de seguimiento de 2 años para observar un total de 253 eventos. El cálculo de la muestra se basó en data de estudios de fase II y III sobre el uso de rituximab en pacientes con EMPP (Hawker et al. 2009); esto debido a que ambos compuestos son anticuerpos monoclonales contra CD20.

Resultados

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces de interés planteados en la pregunta PICO del presente dictamen.

Tras la evaluación basal de los participantes según el análisis por intención a tratar (ITT), no se observaron diferencias significativas entre el grupo ocrelizumab y el grupo placebo en relación a la edad, sexo, tiempo del inicio de síntomas de EM, tiempo desde el diagnóstico de EM, uso previo de TME (11.3% y 12.3% de pacientes en el grupo ocrelizumab y placebo respectivamente, reportaron tratamiento previo con TME), puntaje de EDSS (4.7 en ambos grupos), número de lesión intensas con gadolinio, número de lesiones en T2 de la RM, volumen total de lesiones en T2, ni el volumen cerebral normalizado.

Progresión de enfermedad sostenida (según la escala EDSS)

El porcentaje de pacientes que presentaron una progresión de discapacidad sostenida durante 12 semanas fue de 32.9% (n=160) en el grupo de ocrelizumab y 39.3% (n=96) en el grupo placebo. Con estos hallazgos, el estudio reportó un HR de progresión de discapacidad sostenida durante 12 semanas de 0.76 (IC 95% 0.59 – 0.98; reducción relativa de riesgo de 24%; p=0.03) al comparar el grupo de ocrelizumab y placebo; este resultado fue estadísticamente significativo.

Para el desenlace secundario de porcentaje de pacientes que presentaron una progresión de discapacidad confirmada durante 24 semanas se encontró en 29.6% (n=144) en el grupo de ocrelizumab y 35.7% (n=87) en el grupo placebo (HR = 0.75; IC 95% 0.58 – 0.98; reducción relativa de riesgo de 25%; p=0.04).



Calidad de vida

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ocrelizumab y placebo en el desenlace secundario de puntaje resumido del componente físico del cuestionario de calidad de vida SF-36 (-0.73 en el grupo ocrelizumab y -1.11 en el grupo placebo; p=0.60).

Resultados de eventos adversos

De manera general, el estudio reportó que 95.1% y 90.0% en el grupo de ocrelizumab y placebo reportaron al menos un evento adverso de cualquier grado de severidad. Con respecto a los eventos adversos serios, se encontró una tasa similar en el grupo de ocrelizumab (20.4%) y grupo placebo (22.2%). Con los datos reportados y verificados en la sección de resultados de Clinicaltrials.gov⁸, el Equipo Técnico del IETSI procedió a estimar el riesgo relativo (RR)⁹ para la presencia de los diferentes eventos adversos serios reportados (trastornos en el sistema linfático o sanguíneo, cardíacos, intestinal, hepatobiliar, sistema inmune, infecciones o infestaciones, reacciones relacionadas a la infusión, neoplasias malignas, entre otras). Tras verificar todos los EAS reportados, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p > 0.05).



Con la misma metodología descrita, al verificar el RR de los eventos adversos no serios asociados a infección, no se encontró diferencias entre ambos grupos para nasofaringitis (p=0.18), infección del tracto urinario (p=0.45), influenza (p=0.26), bronquitis (p=0.60), gastroenteritis (p=0.58). Sin embargo, si se encontró mayor riesgo de infección respiratoria del tracto alto en el grupo ocrelizumab en comparación con placebo de manera significativa (RR de 1.86 con IC 95%: 1.05 – 3.29 y un valor p=0.03). Por último, la reacción relacionada a la infusión fue mayor en el grupo ocrelizumab en comparación con placebo de manera significativa (RR de 1.54 con IC 95%: 1.21 – 1.96 y un valor p<0.01).



Adicionalmente, el diagnóstico de cáncer fue observado con mayor frecuencia en el grupo de ocrelizumab, en comparación con el grupo placebo; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (2.3% vs. 0.8; p=0.17). Dentro de los diferentes tipos de

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194570>. Ingresado el 20 de julio del 2020.

⁹ Comando csi en Stata versión 16.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

cáncer reportados, el cáncer de mama fue el más frecuente con cuatro casos en el grupo de ocrelizumab y cero casos en el grupo placebo.

Finalmente, se presentaron 3 muertes entre los 239 pacientes que recibieron placebo (accidente de tránsito, neumonía por aspiración y muerte cardíaca súbita) y 4 muertes en los 486 pacientes que recibieron ocrelizumab (embolismo pulmonar, neumonía, carcinoma metastásico pancreático y neumonía por aspiración).

Análisis crítico

El estudio ORATORIO es el único ECA disponible a la fecha que evalúa el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP en comparación con placebo y que presenta resultados en relación a uno de los desenlaces de interés de acuerdo a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen. A pesar de ello, el estudio ORATORIO presenta múltiples limitaciones con respecto los criterios de inclusión de la población con EMPP elegida, la definición arbitraria de 'fase temprana' de enfermedad, desenlace primario de elección para presentar los resultados más relevantes del estudio y la falta de información con respecto a los eventos adversos que puede provocar el ocrelizumab a mediano y largo plazo en pacientes adultos jóvenes que potencialmente van a recibir este tratamiento, de forma de mantenimiento, a lo largo de sus vidas.

En primer lugar, los pacientes incluidos en el estudio son sobre todo jóvenes con una actividad de enfermedad potencialmente más activa que la población general que padece de EMPP que, al ser una enfermedad que afecta de manera crónica a lo largo de toda la vida del paciente y a una velocidad de progresión diferente para cada individuo, suele incluir pacientes en diferentes etapas de vida con una actividad de enfermedad variada. De esta manera, es importante reconocer que el estudio ORATORIO presenta limitaciones importantes en la validez externa debido a que solo incluye un subgrupo de la población de interés (todos los pacientes afectados por EMPP): pacientes jóvenes con un nivel de actividad de enfermedad neurológica bien específico, de acuerdo a pruebas de imágenes por RM.

En segundo lugar, el estudio elige arbitrariamente que la EMPP es temprana cuando se encuentra en los primeros 15 años de enfermedad al tener una puntuación EDSS de más de 5.0 o menos o en los primeros 10 años de enfermedad al tener una puntuación EDSS de 5.0 o menos. No existe a la fecha ninguna clasificación de EMPP en base al tiempo de enfermedad que es utilizada en la clínica rutinaria de los pacientes según GPC; el estudio ORATORIO es el primero en definirlo de esta manera sin una clara justificación descrita en el protocolo.




En tercer lugar, el desenlace primario elegido por el estudio ORATORIO fue el tiempo a la progresión de enfermedad progresiva sostenida por 12 semanas. La EMPP es una enfermedad crónica que afecta a los pacientes durante 30 a 40 años; en el estudio ORATORIO al igual que cualquier otro estudio realizado en esta patología es importante considerar la progresión de la enfermedad como desenlace primario o secundario. Sin embargo, considerar tan solo 12 semanas de progresión de enfermedad sostenida, en el contexto de estos pacientes, es un tiempo muy corto para una enfermedad que progresa de manera lenta a lo largo de décadas.

En cuarto lugar, sobre la seguridad del uso de ocrelizumab, considerando tecnologías con mecanismos de acción similares dirigidos al CD20 de las células B, los riesgos más serios a considerar son las reacciones asociadas a la infusión, las infecciones y las neoplasias malignas. El estudio reportó resultados de seguridad hasta las 120 semanas de seguimiento; sin embargo, cabe resaltar que tan solo 402 pacientes (82%) asignados al grupo ocrelizumab y 174 pacientes (71%) asignados al grupo placebo alcanzaron a llegar a este tiempo de seguimiento. Por ser un medicamento con reciente aprobación (3 años por la FDA y 2 años por la EMA), existe aún una incertidumbre con respecto a las infecciones o aparición de neoplasias malignas (sobre todo cáncer de mama) secundarias al uso de ocrelizumab cuando es utilizado por más de 120 semanas; sobre todo en pacientes ambulatorios que no serán monitorizados de manera rigurosa y frecuente como ocurre en el contexto de un ensayo clínico. Cabe resaltar que a pesar que se observó un mayor número de eventos adversos serios en el grupo placebo (22.2% en comparación con el 20.4% en el brazo ocrelizumab), se observó que las infecciones (serias y no serias) fueron más comunes en el grupo de ocrelizumab y conllevaron a peores desenlaces (2 muertes por neumonía en el grupo de ocrelizumab en comparación con 1 muerte por neumonía en el grupo placebo). Al evaluar específicamente las infecciones no serias reportadas en el estudio ORATORIO, estas se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de ocrelizumab de manera estadísticamente significativas para las infecciones respiratorias altas.


Finalmente, con respecto al tamaño de muestra del estudio, se incluyeron 732 participantes a pesar de que el cálculo fue inicialmente de 630 participantes. Los financiadores del estudio refieren que este aumento del tamaño de muestra se debió a un incremento de la cantidad de tamizajes realizados en los últimos pacientes incluidos al estudio. De acuerdo a información obtenida por la FDA en su evaluación médica previa a la aprobación de ocrelizumab, con este nuevo tamaño de muestra el poder del estudio fue de 87% considerando un valor alfa de 0.01 y 96% considerando un valor alfa de 0.05.




V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de ocrelizumab, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes con EMPP. De esta manera, se identificaron dos GPC, cuatro ETS, y un ECA fase III denominado estudio ORATORIO, que incluyeron a pacientes con el diagnóstico de EMPP que corresponde a la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Es importante mencionar que existen varios estudios con resultados de análisis de subgrupos (algunos son de tipo post-hoc¹⁰) en relación al estudio pivotal ORATORIO que no han sido incluidos en el presente documento. Considerar los resultados de estos estudios elimina el proceso de aleatorización que nos permite tener como única diferencia entre los grupos de estudio la intervención de interés que es el uso de ocrelizumab (Fox et al. 2018; Wolinsky et al. 2018; Wolinsky, Engmann, et al. 2020; Mayer et al. 2019; Elliott et al. 2019).



El ECA pivotal ORATORIO es un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, con grupo paralelo, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes con EMPP bajo el financiamiento de F. Hoffmann-La Roche. El estudio incluye a pacientes de EMPP entre 18 y 55 años de edad que presentaban un puntaje entre 3.0 y 6.5 de EDSS. El estudio fue además bien estricto sobre los puntajes permitidos en funciones piramidales del EDSS, índice de IgG o banda oligoclonal de IgG detectada en el líquido cefalorraquídeo. Uno de los principales problemas de la población del estudio radica en que solo incluyeron a pacientes jóvenes (mediana de 44 años) con EMPP en su fase 'temprana'. Para esto se aceptó una duración de los síntomas de EM de menos de 15 años al tener una puntuación EDSS de más de 5.0 o menos de 10 años en caso de tener una puntuación EDSS de 5.0 o menos durante el tamizaje del estudio. Esta decisión de incluir solo pacientes en su fase 'temprana' es cuestionable debido a que no existe ninguna clasificación de EMPP según el tiempo de diagnóstico, tampoco se describe los motivos por los que se decidió realizar esa definición de fase 'temprana' de enfermedad por lo que se puede concluir que fue tomada de manera arbitraria por parte de los que desarrollaron el protocolo del estudio ORATORIO. La EMPP es una enfermedad crónica que acompaña a los pacientes por décadas; que el estudio evalúe el uso de ocrelizumab tan solo en pacientes jóvenes con EMPP en su fase 'temprana' afecta la validez externa del mismo.



El estudio ORATORIO respondió la pregunta PICO del presente dictamen con respecto al desenlace de progresión de la enfermedad. El desenlace primario del estudio, porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad sostenida durante 12 semanas, es bajo ciertas condiciones sobre la medida de EDSS en las visitas de seguimiento. Este desenlace es en base al puntaje de EDSS basal definido por el estudio de acuerdo a su protocolo. A

¹⁰ Análisis estadístico que fue especificados después de observar la data. Este tipo de análisis no se encuentra descrito en el protocolo del estudio.

pesar de que la progresión de discapacidad es un desenlace importante en pacientes que sufren de EMPP, se debe considerar que esta ocurre de una manera lenta a lo largo década en los pacientes. Por este motivo el tiempo de 12 semanas de progresión de discapacidad sostenida es un tiempo muy corto que potencialmente será imperceptible en los pacientes con EMPP. En esta línea, las guías europeas recomiendan que los ECA elaborados en esta enfermedad sean de 5 o más años para lograr medir si finalmente los TME presentan un impacto clínicamente importante para estos pacientes (EMA 2015).

Sobre los resultados, el estudio ORATORIO reportó que el porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad fue menor de manera significativa en el grupo ocrelizumab en comparación con el grupo placebo (HR 0.76; IC 95% 0.59 – 0.98; p=0.03). Sin embargo, como se ha expuesto previamente, el tiempo establecido para definir una progresión de discapacidad es muy corta (12 semanas) al ser la EMPP una enfermedad que afecta por décadas a los pacientes con una progresión lenta. Sobre el desenlace de calidad de vida, no se encontró una diferencia significativa en el componente físico de la herramienta de SF-32. Con respecto a la seguridad del uso de ocrelizumab, no hubo diferencias significativas en los EAS entre ambos grupos. Sin embargo, si se encontró una mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio alto y las reacciones con la perfusión en el grupo que recibió ocrelizumab de manera estadísticamente significativa. Además, el grupo de ocrelizumab presentó una mayor frecuencia de neoplasias malignas, sobre todo cáncer de mama; sin embargo, esta diferencia no fue significativa entre ambos grupos. A la fecha, es incierto los efectos que puede tener el uso de ocrelizumab en base a un ECA ciego más allá de las 12 semanas. Esta incertidumbre es importante, sobre todo porque ocrelizumab es un tratamiento que ha sido aprobado como manejo indefinido en pacientes con EMPP que van a estar afectados hasta el final de sus vidas.

Las dos GPC identificadas consideran que ocrelizumab es una alternativa recomendada en pacientes con EMPP (Rae-Grant et al. 2018; Montalban et al. 2018). Ambas guías (ANN-2018 y ECTRIMS/EAN-2018) emiten sus recomendaciones sobre el uso de ocrelizumab basados únicamente en los resultados del estudio ORATORIO y le proporcionan un nivel de evidencia moderada de acuerdo a las características del estudio. En ambos documentos, la recomendación de su uso es para los pacientes con diagnóstico de EMPP en términos generales, sin restricciones de uso de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión del estudio ORATORIO. Cabe mencionar que seis autores de la GPC elaborada por el ECTRIMS/EAN son además autores de la publicación del estudio ORATORIO sobre el uso de ocrelizumab; de esta manera, el primer autor del estudio ORATORIO es además el primer autor de la GPC elaborada por ECTRIMS/EAN. Para el caso de la GPC elaborada por ANN, refieren que la evaluación de la evidencia se realizó por dos panelistas sin conflictos de interés, sin embargo, la misma guía no brinda información pública sobre la presencia o ausencia de potenciales conflictos de interés de los miembros que participaron en la elaboración de la GPC. Cabe mencionar, que ambas GPC realizan la recomendación

tan solo basándose en el desenlace principal del estudio ORATORIO sin mencionar los resultados de esta en base a calidad de vida. A pesar que ocrelizumab es la primera TME aprobada para EMPP, las guías incluidas no discuten sobre el uso de agentes no aprobados con los mismos mecanismos de acción (rituximab o similares) que pueden dar información relevante en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de ocrelizumab.

Se identificaron cuatro ETS sobre el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP (NICE 2019b; CADTH 2018b; Ministerio de Salud - Gobierno de Chile 2018; ICER 2017). Todas las evaluaciones finalmente recomiendan el uso de ocrelizumab dado a los resultados presentados por el estudio ORATORIO con respecto a la progresión de discapacidad presentada en su desenlace primario; algunas de las ETS además consideraron el desenlace secundario durante 24 semanas. En tres ETS se menciona que, a pesar del beneficio de efectividad observado, aún existe incertidumbre sobre los potenciales eventos adversos serios a largo plazo asociados al uso de ocrelizumab dentro de los cuales se encuentra la LMP y las neoplasias malignas. A pesar de que la ETS de ICER fue realizada antes de la aprobación del ocrelizumab por la FDA, esta reconoce que existen limitaciones importantes sobre el uso de ocrelizumab en EM debido a los criterios de inclusión muy específicos utilizados por el estudio ORATORIO y el corto tiempo de seguimiento (menor a 3 años). Dos de estas ETS incluyen en la recomendación que el paciente debe presentar actividad inflamatoria en prueba de imágenes (RM) para ser candidato al uso de ocrelizumab (NICE 2019b; CADTH 2018b). Esta recomendación más específica se basa en evidencia adicional brindada por la industria farmacéutica a la EMA y la entidad evaluadora canadiense con resultados de un análisis de subgrupos considerando la actividad inflamatoria de la enfermedad de acuerdo a lesiones visibles en T1 y T2. Específicamente, la evaluación médica realizada por la FDA¹¹, previa a la aprobación de ocrelizumab, observó que solo los pacientes más jóvenes (menores de 45 años) con evidencia de enfermedad inflamatoria activan según el examen de RM se beneficiaban del uso de ocrelizumab.

Con relación a la presencia o ausencia de un descuento del precio de ocrelizumab previo a la recomendación realizada por las ETS encontradas, la ETS de NICE fue explícita en referir que la recomendación del uso de ocrelizumab en EMPP se da solo bajo un descuento confidencial del precio; la ETS de CADTH no es clara en referir si finalmente la recomendación fue condicional a un descuento en el precio del medicamento tras el estudio de costo-efectividad efectuado por los mismos. Finalmente, la ETS chilena es muy vaga sobre las condiciones bajo las cuales se realizó la recomendación.


La EMPP afecta al paciente de manera lenta y progresiva durante décadas de su vida con la aparición de diversos síntomas que afectan sobre todo la calidad de vida. Actualmente el manejo que se da en la institución está dirigido a los síntomas, mas no interfieren en la pato fisiología de la EM caracterizada por una inflamación y desmielinización de los axones del


¹¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761053orig1s000medr.pdf

sistema nervioso central. A pesar que ocrelizumab es la primera TME disponible en el mercado para el tratamiento de pacientes con EMPP debido a su potencial mecanismo de acción de disminuir el proceso inflamatorio observado en EM, la importancia de este proceso inflamatorio usualmente disminuye con el tiempo (Corboy, Weinshenker, and Wingerchuk 2018). Finalmente, considerando la evidencia encontrada con sus respectivas limitaciones expuestas en el documento no es posible asumir que el ocrelizumab presenta un perfil con mayor beneficio que riesgo para todos los pacientes que presentan EMPP como está estipulado en la población de interés del presente documento.




VI. CONCLUSIONES

- 
- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta la fecha (20/07/2020) en relación al uso de ocrelizumab en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).
 - Dos GPC de adecuada calidad fueron identificadas (Rae-Grant et al. 2018; Montalban et al. 2018) y recomiendan el uso de ocrelizumab como primera y única alternativa disponible para el manejo de EMPP.
 - Adicionalmente, las cuatro ETS identificadas (NICE 2019b; CADTH 2018b; Ministerio de Salud - Gobierno de Chile 2018; ICER 2017) concuerdan con las GPC en recomendar el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP. Dos de ellas son más específicas en el tipo de pacientes que pueden beneficiarse de esta tecnología y refieren que el uso de ocrelizumab debe limitarse a pacientes con evidencia de actividad inflamatoria de acuerdo a prueba de imágenes tras un análisis de subgrupo dispuesta por la empresa farmacéutica a las agencias reguladoras. Hay un consenso entre la mayoría de ETS, sobre la seguridad aún incierta del uso de ocrelizumab a largo plazo dado a que se cuenta con poco tiempo desde su aprobación a nivel internacional. Sobre todo, hay una preocupación sobre un posible riesgo aumentado de eventos adversos serios como la LMP, algunos tipos de neoplasias malignas e infecciones serias.



El cuerpo de la evidencia sobre el uso de ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP es del ECA ORATORIO, el cual cumple con la población, comparación, intervención de interés y desenlaces de interés del presente dictamen. El estudio mostró que el uso de ocrelizumab está asociado a menor progresión de discapacidad confirmada de manera significativa durante 12 semanas (desenlace primario) y 24 semanas (desenlace secundario). Con respecto al desenlace medido sobre calidad de vida (componente físico del cuestionario SF-32 de calidad de vida), este no demostró una diferencia significativa entre ambos grupos (ocrelizumab o placebo). Finalmente, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en eventos adversos serios, pero si en infecciones del tracto respiratorio alto y las reacciones con la perfusión. La frecuencia de cáncer fue mayor en grupo de ocrelizumab que placebo, aunque de manera no significativa, dado que el tiempo de seguimiento aun es corto en los pacientes que reciben ocrelizumab, este riesgo aún es incierto.

- 
- A pesar que los resultados del estudio ORATORIO fueron a favor del uso de ocrelizumab, el estudio presenta importantes limitaciones. Primero, debido a la inclusión de pacientes jóvenes con EMPP de fase 'temprana' la cual fue definida de manera arbitraria. Adicionalmente, el desenlace primario se basa en 12 semanas de


progresión de discapacidad sostenida el cual es un tiempo muy corto para establecer deterioro de enfermedad en una patología de lento progreso que afecta por décadas a los pacientes. Finalmente, aún existe incertidumbre sobre los potenciales eventos adversos serios que pueden darse con el uso de ocrelizumab a largo plazo, entre ellos los más preocupantes son la LMP, las infecciones severas y las neoplasias malignas.

- La institución de EsSalud no cuenta al momento con una alternativa farmacológica disponible para el manejo dirigido a la fisiopatología de EMPP. Los pacientes con EMPP reciben terapia sintomática para disminuir las diversas molestias que puede presentar esta enfermedad. A pesar de encontrarnos en este contexto, la evidencia encontrada presenta incertidumbre en el balance riesgo-beneficio por lo que no permite justificar técnicamente el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP debido a las limitaciones de validez externa (al incluir pacientes jóvenes en fase 'temprana' definida de manera arbitraria), la definición establecida del desenlace primario (con solo 12 semanas de progresión de discapacidad sostenida), y la incertidumbre en la seguridad con respecto a eventos adversos serios.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de ocrelizumab como parte del tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).



VII. RECOMENDACIONES






Emplear como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y que son recomendadas por las GPC incluidas en el presente dictamen como la mejor terapia de soporte disponible de acuerdo a la sintomatología presentada en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva.

Los médicos especialistas en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, incluyendo información sobre el beneficio de la intervención en estudio, o de otras alternativas, a largo plazo y en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como progresión de enfermedad y calidad de vida, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N°003-IETSI/ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Barkovich, A. J. 2000. "Concepts of Myelin and Myelination in Neuroradiology." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 21 (6): 1099–1109.
- Brønnum-Hansen, Henrik, Nils Koch-Henriksen, and Egon Stenager. 2004. "Trends in Survival and Cause of Death in Danish Patients with Multiple Sclerosis." *Brain: A Journal of Neurology* 127 (Pt 4): 844–50. <https://doi.org/10.1093/brain/awh104>.
- CADTH, (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). 2018a. *CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. (Final). Ocrelizumab (Ocrevus – Hoffmann-La Roche Limited)*. <https://www.cadth.ca/ocrelizumab-0>.
- CADTH, (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). 2018b. *Clinical Review Report Ocrelizumab (Ocrevus). Indication: Management of Adult Patients with Early Primary Progressive Multiple Sclerosis as Defined by Disease Duration and Level of Disability, in Conjunction with Imaging Features Characteristic of Inflammatory Activity*. <https://www.cadth.ca/ocrelizumab-0>.
- Corboy, John R., Brian G. Weinschenker, and Dean M. Wingerchuk. 2018. "Comment on 2018 American Academy of Neurology Guidelines on Disease-Modifying Therapies in MS." *Neurology* 90 (24): 1106–12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005574>.
- 
- Dargahi, Narges, Maria Katsara, Theodore Tselios, Maria-Eleni Androutsou, Maximilian de Courten, John Matsoukas, and Vasso Apostolopoulos. 2017. "Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update." *Brain Sciences* 7 (7). <https://doi.org/10.3390/brainsci7070078>.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2020. *Registro de Productos Farmacéuticos*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- 
- Ebers, G. C., A. D. Sadovnick, and N. J. Risch. 1995. "A Genetic Basis for Familial Aggregation in Multiple Sclerosis. Canadian Collaborative Study Group." *Nature* 377 (6545): 150–51. <https://doi.org/10.1038/377150a0>.
- Elliott, Colm, Shibeshih Belachew, Jerry S Wolinsky, Stephen L Hauser, Ludwig Kappos, Frederik Barkhof, Corrado Bernardoni, et al. 2019. "Chronic White Matter Lesion Activity Predicts Clinical Progression in Primary Progressive Multiple Sclerosis." *Brain* 142 (9): 2787–99. <https://doi.org/10.1093/brain/awz212>.
- EMA, European Medicines Agency. 2015. *Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
- EMA, European Medicines Agency. 2018. *Ocrevus: European Public Assessment Report (EPAR) - Product Information. First Published: 11/01/2018. Last Updated: 05/06/2020*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus#product-information-section>.
- FDA, Food and Drug Administration. 2017. *OCREVUS (Ocrelizumab). Initial U.S. Approval: 2017 (Revised:3/2017)*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761053>.
- Fox, Edward J., Clyde Markowitz, Angela Applebee, Xavier Montalban, Jerry S. Wolinsky, Shibeshih Belachew, Damian Fiore, Jinglan Pei, Bruno Musch, and Gavin

Giovannoni. 2018. "Ocrelizumab Reduces Progression of Upper Extremity Impairment in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: Findings from the Phase III Randomized ORATORIO Trial." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24 (14): 1862–70. <https://doi.org/10.1177/1352458518808189>.

Genentech, Inc. 2016. *Study to Explore the Mechanism of Action of Ocrelizumab and B-Cell Biology in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) or Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02688985?term=ocrelizumab&cond=Primary+Progressive+Multiple+Sclerosis&draw=2&rank=4>.

Goodin, Douglas S. 2014. "The Epidemiology of Multiple Sclerosis." In *Handbook of Clinical Neurology*, 122:231–66. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>.

Hawker, Kathleen, Paul O'Connor, Mark S. Freedman, Peter A. Calabresi, Jack Antel, Jack Simon, Stephen Hauser, et al. 2009. "Rituximab in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Trial." *Annals of Neurology* 66 (4): 460–71. <https://doi.org/10.1002/ana.21867>.

Hirst, C., R. Swingler, D. a. S. Compston, Y. Ben-Shlomo, and N. P. Robertson. 2008. "Survival and Cause of Death in Multiple Sclerosis: A Prospective Population-Based Study." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79 (9): 1016–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.127332>.

Hoffmann-La Roche. 2019. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis (O'HAND)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035005?term=ocrelizumab&cond=Primary+Progressive+Multiple+Sclerosis&draw=2&rank=1>.

ICER. 2017. *Disease-Modifying Therapies for Relapsing- Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Evidence Report January 26, 2017*.

Kurtzke, J. F. 1983. "Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS)." *Neurology* 33 (11): 1444–52. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.

Lublin, Fred D., Stephen C. Reingold, Jeffrey A. Cohen, Gary R. Cutter, Per Soelberg Sørensen, Alan J. Thompson, Jerry S. Wolinsky, et al. 2014. "Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions." *Neurology* 83 (3): 278–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.

Mayer, Lori, Ludwig Kappos, Michael K. Racke, Kottil Rammohan, Anthony Traboulsee, Stephen L. Hauser, Laura Julian, et al. 2019. "Ocrelizumab Infusion Experience in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis: Results from the Phase 3 Randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO Studies." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 30: 236–43. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.044>.

Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. 2018. *Informe de Evaluación Científica Basada En La Evidencia Disponible. Condición de Salud: Esclerosis Múltiple. Tecnología Sanitaria Evaluada: Alemtuzumab, Ocrelizumab, Fampridina, Teriflunomida, Dimetilfumarato*. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/esclerosis_multiple.pdf.

Montalban, Xavier, Ralf Gold, Alan J Thompson, Susana Otero-Romero, Maria Pia Amato, Dhia Chandraratna, Michel Clanet, et al. 2018. "ECTRIMS/EAN Guideline on the Pharmacological Treatment of People with Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis Journal* 24 (2): 96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>.



Montalban, Xavier, Stephen L. Hauser, Ludwig Kappos, Douglas L. Arnold, Amit Bar-Or, Giancarlo Comi, Jérôme de Seze, et al. 2017. "Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis." *New England Journal of Medicine* 376 (3): 209–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>.

MSIF, Multiple Sclerosis International Federation. 2013. *Atlas of MS 2013. Mapping Multiple Sclerosis around the World*. www.atlasofms.org.

NICE. 2019a. *Multiple Sclerosis in Adults: Management Clinical Guideline Published: 8 October 2014. Last Updated November 2019*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>.

NICE. 2019b. *Ocrelizumab for Treating Primary Progressive Multiple Sclerosis Technology Appraisal Guidance Published: 12 June 2019*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta585>.

Olek, Michael J, Ram N Narayan, Elliot M Frohman, and Teresa C Frohman. 2020. *UpToDate: Symptom Management of Multiple Sclerosis in Adults. Last Updated: Nov 01, 2019*. https://www.uptodate.com/contents/symptom-management-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis&topicRef=128298&source=see_link#H15.

Polman, Chris H., Stephen C. Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A. Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, et al. 2011. "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria." *Annals of Neurology* 69 (2): 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.

Rae-Grant, Alexander, Gregory S. Day, Ruth Ann Marrie, Alejandro Rabinstein, Bruce A.C. Cree, Gary S. Gronseth, Michael Haboubi, et al. 2018. "Practice Guideline: Disease-Modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology." https://cdn-links.lww.com/permalink/wnl/a/wnl_2018_04_19_raegrant_neurology2017835181r1_sdc3.pdf.

Rudick, Richard A, and Deborah M Miller. 2008. "Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis: Current Evidence, Measurement and Effects of Disease Severity and Treatment." *CNS Drugs* 22 (10): 827–39. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822100-00004>.

Scolding, Neil, David Barnes, Sarah Cader, Jeremy Chataway, Abhijit Chaudhuri, Alasdair Coles, Gavin Giovannoni, et al. 2015. "Association of British Neurologists: Revised (2015) Guidelines for Prescribing Disease-Modifying Treatments in Multiple Sclerosis." *Practical Neurology* 15 (4): 273–79. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001139>.

Sorensen, Per Soelberg, and Morten Blinkenberg. 2016. "The Potential Role for Ocrelizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis: Current Evidence and Future Prospects." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 9 (1): 44–52. <https://doi.org/10.1177/1756285615601933>.

Stohl, William, Juan Gomez-Reino, Ewa Olech, Jean Dudler, Roy M. Fleischmann, Cristiano A. F. Zerbini, Ali Ashrafzadeh, et al. 2012. "Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Combination with Methotrexate in MTX-Naive Subjects with Rheumatoid Arthritis: The Phase III FILM Trial." *Annals of the Rheumatic Diseases* 71: 1289–96. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200706>.

Syed, Yahya Y. 2018. "Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis." *CNS Drugs* 32 (9): 883–90. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0568-7>.

Thompson, Alan J, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, et al. 2018. "Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017



Revisions of the McDonald Criteria." *The Lancet Neurology* 17 (2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

Traboulsee, A., J.H. Simon, L. Stone, E. Fisher, D.E. Jones, A. Malhotra, S.D. Newsome, et al. 2016. "Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis." *American Journal of Neuroradiology* 37 (3): 394–401. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4539>.

UpToDate. 2020a. *Clinical Presentation, Course, and Prognosis of Multiple Sclerosis in Adults*. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

UpToDate. 2020b. *Ocrelizumab: Drug Information*. https://www.uptodate.com/contents/ocrelizumab-drug-information?search=ocrevus&source=panel_search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.

UpToDate. 2020c. *Pathogenesis and Epidemiology of Multiple Sclerosis*. https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?search=multiple%20sclerosis&topicRef=96029&source=see_link#H548438808.

Vizcarra, Darwin R., Ana G. Cruz, Edgar Rojas, Nicanor Mori, César Caparó, Carlos C. Castañeda, Sheila Castro, et al. 2019. "Guía de Práctica Clínica Para El Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple En Adultos." *Revista de Neuro-Psiquiatría* 82 (4): 242–57. <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3646>.

Vizcarra Escobar, Darwin, Jorge Kawano Castillo, Carlos Castañeda Barba, Ana Chereque Gutierrez, Martin Tipismana Barbarán, Antonio Bernabé Ortiz, and Alan Juárez Belaúnde. 2012. "Prevalencia de Esclerosis Múltiple En Lima – Perú." *Revista Medica Herediana* 20 (3): 146. <https://doi.org/10.20453/rmh.v20i3.1014>.

Wolinsky, Jerry S., Douglas L. Arnold, Bruno Brochet, Hans-Peter Hartung, Xavier Montalban, Robert T. Naismith, Marianna Manfrini, et al. 2020. "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." *The Lancet. Neurology* 19 (12): 998–1009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2).

Wolinsky, Jerry S, Natalie J Engmann, Jinglan Pei, Ashish Pradhan, Clyde Markowitz, and Edward J Fox. 2020. "An Exploratory Analysis of the Efficacy of Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis with Increased Disability." *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 6 (1): 205521732091193. <https://doi.org/10.1177/2055217320911939>.

Wolinsky, Jerry S., Xavier Montalban, Stephen L. Hauser, Gavin Giovannoni, Patrick Vermersch, Corrado Bernasconi, Gurpreet Deol-Bhullar, et al. 2018. "Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial: NEPAD in Primary Progressive Multiple Sclerosis." *Annals of Neurology* 84 (4): 527–36. <https://doi.org/10.1002/ana.25313>.

Zhang, Jiameng, Emmanuelle Waubant, Gary Cutter, Jerry S Wolinsky, and Robert Glanzman. 2013. "EDSS Variability before Randomization May Limit Treatment Discovery in Primary Progressive MS." *Multiple Sclerosis Journal* 19 (6): 775–81. <https://doi.org/10.1177/1352458512459685>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Search	PubMed: Fecha: 20/07/2020	Items found
#1	"ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "ocrelizumab" OR "ocrevus"	372
#2	((("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[mh]) OR ("Multiple Sclerosis"[mh]) OR ("Myelitis, Transverse"[mh:noexp]) OR ("Demyelinating Diseases"[mh:noexp]) OR ("Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[mh:noexp]) OR ("Optic Neuritis"[mh])) OR (((("multiple sclerosis") OR ("neuromyelitis optica") OR ("transverse myelitis") OR (encephalomyelitis) OR (devic) OR ("optic neuritis")) OR ("demyelinating disease*") OR ("acute disseminated encephalomyelitis"))))	124202
#3	#1 AND #2	287

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Search	LILACS: Fecha: 20/07/2020	Items found
#1	ocrelizumab [Palabras]	1
#2	ocrevus [Palabras]	0
#3	#1 OR #2	1

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Search	Cochrane Library: Fecha: 20/07/2020	Items found
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	245
#2	primary progressive multiple sclerosis	912
#3	ocrelizumab	207
#4	(#1 OR #2) AND #3	80