

ANEXO 1
"HOJA DE RUTA"



NIT: 8301-22-116 Pagina. _____

IMPORTANTE: Mantener esta hoja de ruta como caratula del documento y utilizar el código de la acción solicitada.

N°	FECHA	REMITE	ACCION	DETALLE DE ACCION	DESTINO
	22 AGO. 2022		1	OFICIO N° 307-IE-TSI	INS
	28 SEP 2022				SEDEP y OTS
			1	Derivar a Promotor de CCI	CCI

Cod. Acción solicitada

- | | |
|----------------------|------------------------|
| 1 Atención | 6 Supervisor |
| 2 Opinión | 7 Conocimiento y fines |
| 3 Informe | 8 Visar |
| 4 Preparar respuesta | 9 Archivo |
| 5 Coordinar | 10 Otros-especificar |



37

Lima, 26 SEP. 2022

OFICIO N° 2315 -2022-JEF-OPE-/INS



Jefatura
 Cápac Yupanqui N° 1400
 Jesús María - Lima 11
 Central: 748-1111
 e-mail: jefatura@ins.gob.pe
 postmaster@ins.gob.pe
 Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Pública
 Cápac Yupanqui N° 1400
 Jesús María - Lima 11
 Central: 748-1111
 e-mail: cnsp@ins.gob.pe

Centro Nacional de Alimentación y Nutrición
 Tizón y Bueno N° 276
 Jesús María - Lima 11
 Central: 748-1111
 e-mail: cenan@ins.gob.pe

Centro Nacional de Control de Calidad
 Av. Defensores del Morro N° 2268 (ex Huaylas)
 Chorrillos - Lima 9
 Central: 748-0000
 e-mail: cncc@ins.gob.pe

Centro Nacional de Productos Biotológicos
 Av. Defensores del Morro N° 2268 (ex Huaylas)
 Chorrillos - Lima 9
 Central: 748-0000
 e-mail: cnpb@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Intercultural
 Av. Defensores del Morro N° 2268 (ex Huaylas)
 Chorrillos - Lima 9
 Central: 748-0000
 e-mail: censi@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud
 Las Amapolas N° 350
 Lince - Lima 14
 Central: 748-1111
 e-mail: censopas@ins.gob.pe

Oficina General de Administración
 Av. Defensores del Morro N° 2268 (ex Huaylas)
 Chorrillos - Lima 9
 Central: 748-0000
 e-mail: oga@ins.gob.pe

Doctora MILAGROS MARISELA DUEÑAS ROQUE
 Presidenta
 Comisión Consultiva Institucional - ESSALUD
Presente.-

Asunto : Evaluación de tecnología sanitaria – versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022 "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva".

Referencia: Oficio 207-IETSI-ESSALUD-2022

De mi consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez en atención al documento de la referencia hacer llegar el Proveído N° 525-2022-DG-CNSP/INS, del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, se remite la Evaluación de tecnología sanitaria – versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022 "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva", bajo el reglamento de la Ley Nacional de Enfermedades Raras y Huérfanas.

Sin otro particular, es propicia la oportunidad para expresarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

Victor Suárez Moreno
 JEFE
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

VSM/FDT/MCR/jma.
 C.c.: Archivo

Reg.25555-2022



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

"Decenio de la Igualdad de Oportunidad para Mujeres y Hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"
"Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú"

PROVEÍDO N° 525 -2022-DG-CNSP/INS

Visto la Nota Informativa N° 007-2022-RENETSA-CNSP/INS que antecede, el suscrito lo hace suyo en todos sus extremos, por lo que se remite a su Despacho de la Jefatura sobre la Evaluación de tecnología sanitaria – versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022 "Eficacia y seguridad de ocelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva; por lo que se adjunta proyecto de oficio para la Comisión Consultiva Institucional de ESALUD

Lima, 26 de setiembre de 2022

Atentamente,

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Felipe
.....
Med.Ciruj. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
Centro Nacional de Salud Pública

LFDT/MCR/jma.
C.c: Archivo

Registro N° 25555-22

INSTITUTO NAC. DE SALUD
JEFATURA
26 SEP 2022
RECIBIDO
Hora: 16:18 Folio: Firma:



35

**Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – RENETSA
Resolución Ministerial N° 190-2020**

"Decenio de la Igualdad de Oportunidad para Mujeres y Hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"
"Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú"

NOTA INFORMATIVA N° 007-2022-RENETSA/INS

A : **Doctor**
LUIS FERNANDO DONAIRES TOSCANO
Director General
Centro Nacional de Salud Pública

ASUNTO : Evaluación de tecnología sanitaria – versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022
"Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

REFERENCIA : Oficio N° 207-IETSI-ESSALUD-2022

REGISTRO : 25555-2022

FECHA : Lima, 23 de setiembre de 2022

Es grato dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y en atención a lo solicitado se remite la Nota Informativa 026-2022-KVHS-UNAGESP-CNSP/INS, sobre la Evaluación de tecnología sanitaria – versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022 "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

En ese sentido de remite proyecto de oficio para el Comisión Consultiva Institucional de ESALUD

Es todo cuanto podemos informar para las consideraciones respectivas.

Atentamente,

Lic. Maricela Curisincbe Rojas
Red Nacional de Evaluación de Tecnología Sanitaria
RENETSA

MCR/jbp.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"
"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

NOTA INFORMATIVA N° 026-2022- KVHS-UNAGESP-CNSP/INS

A : **Lic. Maricela Curisínche Rojas**
Responsable
Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública

ASUNTO : **Evaluación de tecnología sanitaria – versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022**
"Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

REFERENCIA : **Oficio N° 207-IETSI-ESSALUD-2022**

REGISTRO : **00025555-2022**

FECHA : **Lima, 22 de septiembre del 2022**

Es grato dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y en atención al documento de la referencia donde el IETSI de ESSALUD envía la Evaluación de tecnología sanitaria – versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022 "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva" ha sido revisada y cumple con los aspectos metodológicos de acuerdo al Documento Técnico: Manual de evaluación de tecnologías sanitarias – versión corta, Aprobado con RM N° 112-2022/MINSA, además de haber sido informada durante sesión de RENETSA.

En este sentido, se recomienda elevar el documento a la Comisión Consultiva Institucional (CCI) del Seguro Social de Salud- ESSALUD con atención a la presidenta del CCI : Dra. Milagros Marisela Dueñas-Roque.

Cabe mencionar que el proceso de solicitud y su atención se realiza a través de la plataforma virtual de la RENETSA que se encuentra operativo para acceso a través de: <https://solicitudets.ins.gob.pe> .

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,



 Lic. Karen Huamán Sánchez
 Investigadora
 UNAGESP-CNSP

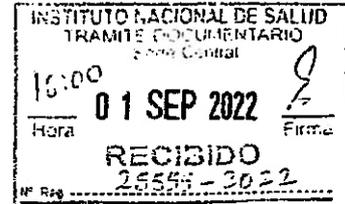


"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"
"Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú"

OFICIO N° 107 -IETSI-ESSALUD-2022

Lima, 31 AGO 2022

Doctor VÍCTOR JAVIER SUÁREZ MORENO
Jefe del Instituto Nacional de Salud.
Av. Cápac Yupanqui 1400
Jesus María, Lima.
Presente. -



Asunto: Evaluación de Tecnología Sanitaria - versión corta N.º 001-DETS-IETSI-2022 "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

Referencia: Solicitud N° 22-000018 de la Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD)

De mi consideración:



Es grato dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y en atención a la solicitud de la "Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente", remitirle el documento técnico de Evaluación de Tecnología Sanitaria - versión corta N.º 001-DETS-IETSI-2022 "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva", la cual fue elaborada por el IETSI, en el marco de las funciones establecidas en la Resolución Ministerial N° 190-2020/MINSA que resuelve la conformación de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

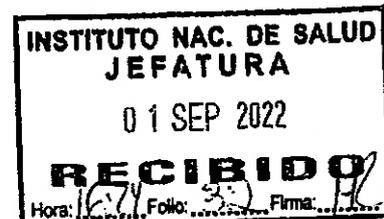
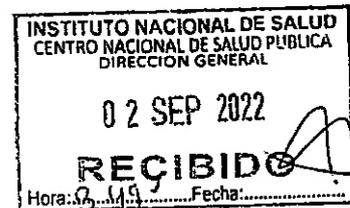
Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,

Handwritten signature of Dr. Juan Santillana Callirgos

Dr. JUAN SANTILLANA CALLIRGOS
Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI- ESSALUD

JASC/vess/vvpa
NIT: 8301-22-116





PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

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



**EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – VERSIÓN CORTA
N.º 001-DETS-IETSI-2022**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCRELIZUMAB EN PACIENTES
ADULTOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA**

Documento elaborado según Manual de Evaluación de Tecnologías Sanitarias -
Versión Corta, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 112-2022/MINSA.

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

Agosto, 2022



Evaluadores

Akram Abdul Hernández Vásquez¹

Revisores:

José Alfredo Zavala Loayza¹

Verónica Victoria Peralta Aguilar¹

Vladimir Ernesto Santos Sanchez²



¹ Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



² Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud-EsSalud, Perú

Cita recomendada:

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud-EsSalud (Perú). Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva. Elaborado por Akram Abdul Hernández Vásquez, José Alfredo Zavala Loayza, Verónica Victoria Peralta Aguilar, Vladimir Ernesto Santos Sanchez. Lima: IETSI, mayo de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - versión corta N° 001-DETS-IETSI-2022

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE..... 4

RESUMEN EJECUTIVO..... 6

I. INTRODUCCIÓN..... 10

II. OBJETIVO 14

III. METODOLOGÍA 14

IV. RESULTADOS..... 16

V. DISCUSIÓN..... 28

VI. CONCLUSIONES..... 33

VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES 35

VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERESES 35

IX. FINANCIAMIENTO 35

X. REFERENCIAS 36

XI. ANEXOS 41



MENSAJES CLAVE

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal. Un subtipo clínico de EM es la progresiva primaria (EMPP) que se caracteriza por disminución constante de la función neurológica.
- La Escala del Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS) es la principal medida para evaluar la progresión de la discapacidad en EM (va de 0 a 10 (incrementándose en 0.5), donde 0 es un examen neurológico normal y 10 es la muerte). Se considera que la diferencia clínicamente relevante de 1.0 punto cuando la puntuación basal en la EDSS se encontraba entre 0 a 5.5, y de 0.5 cuando la puntuación basal estuvo entre 5.5 y 8.
- Aunque no existe una cura para la EMPP, en el Perú se comercializa el ocrelizumab como una terapia modificadora de la enfermedad que reduciría la progresión de la discapacidad.
- El objetivo del presente documento fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP.
- La evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de la EMPP procede de un único ECA de fase III (ORATORIO).
- En cuanto a la progresión confirmada de la discapacidad (aumento en 1.0 punto en pacientes con EDSS basal ≤ 5.5 puntos o aumento en 0.5 puntos en una EDSS basal > 5.5) durante 12 semanas en la EDSS (desenlace principal), se encontró diferencia estadística en la tasa instantánea de riesgo a favor de ocrelizumab (HR 0.76; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0.59 – 0.98; valor de $p = 0.03$). Se resalta que la estimación de este resultado clínicamente relevante tuvo un IC amplio y cercano al límite de la no significancia estadística. Asimismo, con los datos reportados del porcentaje de pacientes por cada grupo que presentaron el desenlace principal, se calculó el riesgo relativo (RR), no encontrándose diferencia significativa (ocrelizumab [32.9 %] vs. placebo [39.3 %]; RR 0.84; IC 95 %: 0.68 – 1.02; valor de $p = 0.083$). Finalmente, el IQWiG en Alemania resalta que no se encontró diferencia significativa



en el HR «sin imputación» para la progresión de la discapacidad basado en el EDSS (HR sin imputación 0.82; IC 95 %: 0.62 a 1.10; valor de p=0.188),

- En los desenlaces secundarios, se encontró una disminución en el volumen total de lesiones hiperintensas en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2 hasta la semana 120. No obstante, este desenlace no ha sido validado como subrogado de desenlaces de relevancia clínica para el paciente (e.g. progresión de la discapacidad o calidad de vida). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida ni en los eventos adversos serios.
- En la interpretación de los resultados del estudio ORATORIO existen varias limitaciones que deben considerarse como el uso de placebo como comparador y no la mejor terapia de soporte, los criterios de selección muy específicos, el corto periodo de seguimiento en la medición del desenlace principal, modificaciones en el tamaño muestral, el uso de desenlaces imagenológicos que no han sido validados como subrogados y con datos imputados por datos faltantes, y el alto porcentaje de pérdidas en el seguimiento entre los grupos comparados (ocrelizumab: 82.4 % vs. placebo: 71.3 %).
- Las dos GPC incluidas recomiendan el uso de ocrelizumab para pacientes adultos con EMPP basándose en los resultados del estudio ORATORIO. No obstante, además de las limitaciones del estudio ORATORIO, existirían algunos potenciales conflictos de interés, principalmente en la GPC de ECTRIMS/EAN donde seis de los autores figuran como autores en la publicación del estudio ORATORIO sobre el uso de ocrelizumab.
- Cinco evaluaciones de tecnología sanitaria (procedentes del Reino Unido, Escocia, Canadá, Chile y EE. UU.), coinciden en recomendar el uso de ocrelizumab y en tres de ellas (Reino Unido, Escocia y Canadá) el uso está condicionado a un descuento en el precio de la tecnología. Por otro lado, en Australia y Francia no se recomienda su financiamiento; y el IQWiG, en Alemania, considera que ocrelizumab tendría un menor beneficio que el tratamiento de soporte.



RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria - versión corta (ETS-C) se realiza a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente”.

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis (placas o cicatrización) y pérdida neuronal que afecta a cerca de 2.5 millones de personas a nivel mundial. En Lima, se estima una prevalencia de 7.69 pacientes por cada 100,000 habitantes. Una forma de EM es la progresiva primaria (EMPP) que se caracteriza por neurodegeneración retardada que causa una progresión sin recaídas.

La Escala del Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS) es la principal medida para evaluar la progresión de la discapacidad en EM tanto en estudios clínicos como en la práctica clínica. Así, la progresión de la discapacidad en ensayos clínicos se define como un aumento en un punto en la EDSS basal o un aumento de 0.5 desde una puntuación de 6 en la EDSS basal a las 12 o 24 semanas. Se considera que, la diferencia clínicamente relevante de 1.0 punto cuando la puntuación en la EDSS basal fue de 0 a 5.5, y de 0.5 cuando la puntuación basal estuvo entre 5.5 y 8.5. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) considera que una definición precisa y confiable de progresión confirmada debe incluir dos exámenes consecutivos realizados con al menos seis meses de diferencia y que sería muy deseable evaluar si el efecto del tratamiento se mantiene a largo plazo. Dentro de las críticas a la EDSS, se menciona a la confiabilidad intraevaluador moderada, la deficiente evaluación de la función cognitiva y de las extremidades superiores, y la falta de linealidad entre el puntaje y el cuadro clínico.

Aunque no existe una cura para la EM, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) ha aprobado en el Perú, la comercialización del producto farmacéutico ocrelizumab para el tratamiento aprobado de la EMPP.

b. Tecnología sanitaria

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa de forma selectiva contra los linfocitos B que expresan CD20. Se postula que actúa en la inmunomodulación a través de la reducción del número y de la función de los linfocitos B que

expresan CD20. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) aprobó la comercialización de ocrelizumab 300 mg/10 mL para el tratamiento de pacientes adultos con 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. La posología recomendada es una dosis inicial de 600 mg administrada en dos perfusiones intravenosas separadas por un periodo de dos semanas (300 mg en cada perfusión) y dosis posteriores en dosis únicas de 600 mg en perfusión intravenosa cada seis meses (iniciando seis meses después de la primera perfusión de la dosis inicial).



OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP.



METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, y LILACS utilizando las estrategias descritas en el Anexo A. Esta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Además, se buscaron evaluaciones económicas locales o de la región. La calidad de la evidencia identificada se valoró usando la herramienta de la Colaboración Cochrane y AGREE II.



Los procesos de la búsqueda, selección y extracción de datos fueron realizados por el equipo técnico metodológico de la Dirección de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, a fin de responder la pregunta PICO que motivó esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron 1 ECA, 2 GPC y 9 ETS que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- Ensayos clínicos aleatorizados
 - El estudio ORATORIO es la única evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de ocrelizumab comparado contra placebo en el tratamiento de pacientes adultos con EMPP. En cuanto al desenlace primario del porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada hasta las 12 semanas medida con la EDSS se encontró que existen diferencias estadísticas a favor de ocrelizumab. Se encontró que existe una disminución en el volumen total de lesiones hiperintensas en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2 desde

el inicio hasta la semana 120. No se encontró diferencias estadísticas en un desenlace clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente como es la calidad de vida medida mediante el puntaje del SF-36 a las 120 semanas. Si bien no se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos serios con el uso de ocrelizumab comparado con placebo, existe un mayor riesgo de reacciones relacionadas a la perfusión y de infecciones respiratorias (eventos adversos no serios) en el grupo de pacientes que recibió ocrelizumab, así como también, se encontró una mayor frecuencia de eventos adversos de tipo oncológico. Dentro de las principales limitaciones se deben considerar al uso de placebo como control y no la mejor terapia de soporte (i. e. fisioterapia, relajantes musculares, medicamentos para reducir la fatiga), los criterios de selección muy específicos (adultos jóvenes con un criterio no validado de enfermedad en «fase temprana»), el corto periodo de seguimiento en la medición del desenlace principal, modificaciones en el tamaño muestral, la obtención de estimaciones de desenlaces imagenológicos (no validados como subrogados) con datos imputados por datos faltantes, y el mayor porcentaje de pérdidas en el grupo placebo. Incluso, el IQWiG en Alemania resalta que no se encontró diferencia significativa en el HR «sin imputación» para la progresión de la discapacidad basado en el EDSS (HR sin imputación 0.82; IC 95 %: 0.62 a 1.10; valor de $p=0.188$),

- Guías de práctica clínica.

Las dos GPC incluidas recomiendan el uso de ocrelizumab para pacientes adultos con EMPP basándose en los resultados del estudio ORATORIO. No obstante, además de las limitaciones del estudio ORATORIO, existirían algunos potenciales conflictos de interés, principalmente en la GPC de ECTRIMS/EAN donde seis de los autores figuran como autores en la publicación del estudio ORATORIO sobre el uso de ocrelizumab.

- Evaluación de tecnologías sanitarias.

Cinco informes de ETS, procedentes de instituciones del Reino Unido, Escocia, Canadá, Chile y EE. UU., coinciden en recomendar el uso de ocrelizumab para pacientes adultos con EMPP considerando los resultados del estudio ORATORIO; sin embargo, en el Reino Unido, Escocia y Canadá el uso está condicionado a un descuento en el precio de la tecnología. Por el contrario, en cuatro informes de ETS de Perú (EsSalud), Australia, Francia y Alemania, no se recomienda su financiamiento (Australia y Francia) dentro del sistema público de salud o se considera que ocrelizumab tendría un menor beneficio que el tratamiento de soporte (IQWiG en Alemania).

CONCLUSIONES

Los resultados de un solo ECA (estudio ORATORIO) con alto riesgo de sesgo por la falta de reporte del método utilizado para ocultar la secuencia de asignación, la alta tasa de pérdidas durante el seguimiento que fueron mayores en el grupo placebo y el uso de datos imputados,

sumado a la mayor frecuencia de determinados eventos adversos (i.e. reacciones relacionadas a la perfusión, infecciones respiratorias y eventos adversos oncológicos) que afecta el perfil de seguridad de ocrelizumab; serían insuficientes para formular conclusiones sólidas sobre su eficacia y seguridad para su uso a largo plazo en la población objetivo de esta ETS-C. Aunque las GPC recomiendan el uso de ocrelizumab, estas se basaron únicamente en un solo ECA (estudio ORATORIO) cuyas limitaciones impiden concluir sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab. Por su parte, las ETS encontradas no coinciden en recomendar el uso de ocrelizumab e incluso IQWIG en Alemania considera que ocrelizumab tendría un menor beneficio que el tratamiento de soporte.



PALABRAS CLAVES

Esclerosis Múltiple; Anticuerpos Monoclonales de Origen Murino; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Perú



I. INTRODUCCIÓN

El IETSI, en el marco de las funciones establecidas en la Resolución Ministerial N° 190-2020/MINSA que resuelve la conformación de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA), donde el IETSI forma parte, expone la evaluación de tecnología sanitaria versión corta (ETS-C) de la eficacia y seguridad de ocrelizumab, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva. Esta evaluación, se realizó a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente” (Solicitud N° 22-000018).

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis (placas o cicatrización) y pérdida neuronal ^[1]. La EM es una de las enfermedades discapacitantes no traumáticas más comunes que afecta a adultos jóvenes. Si bien no es una enfermedad letal, el impacto social que genera la discapacidad causada por la EM es considerable y afecta a cerca de 2.5 millones de personas a nivel mundial ^[2]. En el Perú, un estudio del 2007, desarrollado en cuatro establecimientos de salud en Lima, estimaron una prevalencia de 7.69 pacientes por cada 100 000 habitantes ^[3] y otro estudio realizado en 2016 estimó una prevalencia de 9.12 casos por cada 100 000 habitantes ^[4].

El curso clínico de la EM es extremadamente variable, y va desde un cuadro leve hasta una enfermedad discapacitante y de evolución rápida. El inicio de la EM puede ser abrupto o insidioso con síntomas muy variados que dependen de la ubicación y gravedad de las lesiones dentro del SNC ^[1]. Los síntomas iniciales suelen ser alteraciones sensoriales, debilidad, pérdida visual, marcha anormal, destreza disminuida, diplopía, ataxia, vértigo o alteraciones del esfínter ^[2]. Los síntomas motores son la segunda manifestación inicial más común de la EM e incluyen debilidad de las extremidades, pérdida de destreza y alteración de la marcha. Los síntomas suelen evolucionar durante horas o días, pero a veces los pacientes se despiertan con un déficit motor ^[2]. La tercera manifestación de presentación más común de la EM es la neuritis óptica, que se caracteriza por la pérdida de la visión que afecta generalmente a un ojo y evoluciona durante horas o días ^[2].

La EM se diagnostica cuando existe evidencia de que dos o más regiones diferentes de la sustancia blanca central (diseminación en el espacio) se hayan visto afectadas en diferentes momentos (diseminación en el tiempo); siendo los criterios de McDonald el

algoritmo más utilizado [5,6]. Por otro lado, el instrumento de medición de deterioro neurológico y discapacidad (progresión de la enfermedad) más utilizado en la EM es la Escala del Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS, por sus siglas en inglés) [2]. Esta escala ordinal va de 0 a 10 (incrementándose en 0.5) y cuantifica los componentes del examen neurológico como puntajes de escala funcional y también el grado de discapacidad ambulatoria y las limitaciones en el autocuidado [2], donde 0 es un examen neurológico normal y 10 es la muerte por EM. La progresión de la enfermedad en ensayos clínicos se define como un aumento en un punto en la EDSS o un aumento de 0.5 desde una puntuación de 6 en la EDSS a las 12 o 24 semanas [7]. Siendo la diferencia clínicamente relevante de 1.0 punto cuando la puntuación basal en la EDSS fue de 0 a 5.5, y de 0.5 cuando la puntuación basal estuvo entre 5.5 y 8.5 [8]. La distribución de las puntuaciones de la EDSS de pacientes con EM suele ser bifásica, con mayor frecuencia de pacientes entre 2 y 3 puntos y entre 6 y 7 puntos. Dentro de las críticas a la EDSS, se menciona a la confiabilidad intraevaluador moderada (kappa de la EDSS entre 0.32 y 0.76 y entre 0.23 y 0.58 para los sistemas funcionales individuales), ofrece una evaluación deficiente de la función cognitiva y de las extremidades superiores, y carece de linealidad entre la puntuación y el cuadro clínico [8].

La EM puede clasificarse según los fenotipos centrales en enfermedad remitente-recurrente (EMRR) que se caracteriza por una inflamación temprana y en enfermedad progresiva que se caracteriza por una neurodegeneración temprana [1]. Asimismo, según el patrón y curso de la enfermedad se clasifica en cuatro subtipos clínicos: 1) síndrome clínico aislado [SCA], 2) EMRR, 3) EM progresiva-secundaria [EMPS], y 4) EM progresiva primaria [EMPP] [9]. Específicamente, los pacientes con EMPP representan un 10 % de los casos de EM y la enfermedad se caracteriza por una disminución constante de la función neurológica desde el inicio de la enfermedad, que afecta por igual a ambos sexos, y con un inicio de la enfermedad hacia la cuarta década de vida [1,9]. De acuerdo con los criterios de McDonald, una EMPP puede ser diagnosticada en pacientes con un año de progresión de la discapacidad (determinada de manera retrospectiva o prospectiva) y cumplir con dos de los tres siguientes criterios: 1) evidencia en la resonancia magnética de diseminación en el espacio 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 resonancia magnética de diseminación en espacio 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 [10].

Aunque no existe una cura para la EM, actualmente en el Perú la única terapia modificadora de la enfermedad (TME) que fue aprobada para comercialización por la



Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) para reducir la progresión de la discapacidad en la EMPP es el ocrelizumab.

b. Tecnología sanitaria

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa de forma selectiva contra los linfocitos B que expresan CD20 ^[11,12]. Sin embargo, los mecanismos específicos por los cuales ocrelizumab ejerce su acción terapéutica en la EM no se han determinado completamente y se postula que actúa en la inmunomodulación a través de la reducción del número y de la función de los linfocitos B que expresan CD20.

Ocrelizumab cuenta con aprobación para comercialización en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para: 1) Tratamiento de pacientes adultos con 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; 2) Tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen ^[12]. Por su parte, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA), aprobó el uso de ocrelizumab para: 1) Tratamiento de pacientes adultos con EMPP; 2) Tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de EM que incluyen el síndrome clínicamente aislado, la EMRR y la enfermedad progresiva secundaria activa ^[13].

En el Perú, la DIGEMID aprobó la comercialización de ocrelizumab 300 mg/10 mL con registro sanitario R.S.: BE01109 del 19/03/2019 para el tratamiento de pacientes adultos con 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. Además, la aprobación de comercialización también incluye una segunda indicación para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de EM ^[14].

La posología recomendada es una dosis inicial de 600 mg administrada en dos perfusiones intravenosas separadas por un periodo de dos semanas (300 mg en cada perfusión) y dosis posteriores en dosis únicas de 600 mg en perfusión intravenosa cada seis meses (iniciando seis meses después de la primera perfusión de la dosis inicial) y se debe mantener un intervalo mínimo de cinco meses entre cada perfusión ^[14].

Cabe precisar que, la etiqueta de aprobación de DIGEMID menciona que el tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves como las reacciones graves relacionadas con la perfusión ^[14]. Se indica además que, se debe administrar dos premedicaciones antes de cada

perfusión con ocrelizumab con el objetivo de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión: 1) 100 mg de metilprednisolona intravenosa (o equivalente) unos 30 minutos antes de la administración; 2) un antihistamínico unos 30 a 60 minutos antes de la perfusión. También se menciona que se puede administrar un antipirético ^[14].



Asimismo, la etiqueta de aprobación menciona que se pueden realizar ajustes de la perfusión en caso de reacciones relacionadas con la perfusión: 1) suspendiéndola permanentemente en casos de reacciones potencialmente mortales; 2) en caso de reacciones graves, se debe finalizar la perfusión inmediatamente y administrar un tratamiento sintomático para reiniciar la perfusión luego de que se resolvieron todos los síntomas; 3) en reacciones leves a moderadas (p. ej. dolor de cabeza) solo se deberá reducir a la mitad la velocidad de perfusión ^[14]. Los pacientes tratados con ocrelizumab deben ser observados durante y al menos una hora después de la perfusión ante cualquier síntoma de reacción. Dentro de las contraindicaciones de ocrelizumab se incluyen: hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes, infección activa presente, inmunosupresión grave y neoplasias malignas activas conocidas ^[14].



El principio activo de ocrelizumab no es parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) o de sus listas complementarias, ni está incluido en el Lista Modelo de Medicamentos Esenciales 2021 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ^[15]. En el año 2019, el comité de expertos de la OMS encargado de la elaboración de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, reconoció como necesidad de salud pública la disponibilidad de tratamientos efectivos y accesibles para la EM, pero no recomendó la inclusión de ocrelizumab en la lista de medicamentos esenciales, señalando que es necesario revisar otras TME como azatioprina y rituximab, y que no está clara la superioridad de las TME incluidas en la solicitud con respecto a los beneficios, los daños y la accesibilidad ^[15,16]. Posteriormente, el comité de expertos del 2021, señala que la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple presentará una solicitud de revisión en el año 2022 que permita establecer cuáles son los beneficios de las TME y que será evaluada en la actualización de la Lista Modelo del 2023 ^[15], por lo que, hasta la fecha el ocrelizumab no está incluido dentro del listado de medicamentos esenciales de la OMS.



Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el precio unitario de un vial de ocrelizumab 300 mg/10 mL es de S/ 25 901.00 ^[17], por lo tanto, la dosis inicial y cada dosis posterior de tratamiento con ocrelizumab, sin considerar costos de personal,

insumos ni fármacos para la premedicación es de S/ 51 802.00 (costo para el primer año de S/ 155 406.00 en caso de administrarse una dosis inicial y dos dosis posteriores).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP.

III. METODOLOGÍA

a. Formulación de la pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP?

Pregunta PICO validada

P	Paciente adulto con esclerosis múltiple primaria progresiva
I	Ocrelizumab 600 mg IV cada 6 meses
C	Mejor terapia de soporte (no hay comparador disponible aprobado)
O	<ul style="list-style-type: none"> - 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 resonancia magnética - Mejorar calidad de vida - Eventos adversos

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, y LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud). Además, se realizó una búsqueda en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Google Advanced, y una búsqueda manual en las páginas web de instituciones, sociedades, asociaciones o grupos dedicados a la investigación, educación o toma de decisiones en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus

siglas en alemán), Haute Autorité de Santé (HAS), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Sociedad Americana de Neurología (AAN), Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC), Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (NMSS) y Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF). Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados en artículos científicos a la fecha de búsqueda, en la página web «www.clinicaltrials.gov» y en el International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) que contengan información acerca de la tecnología evaluada.

Para responder a la pregunta PICO planteada en el presente documento, se utilizaron términos relacionados a la patología de interés y la intervención de interés. Se emplearon términos controlados y términos generales con operadores booleanos según las bases de datos elegidas para la búsqueda. La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis de ECA de fase III y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen mediante la inclusión de filtros previamente diseñado. El periodo de búsqueda se realizó hasta el 26 de marzo de 2022, sin restricción por fecha de publicación o idioma. Las estrategias de búsqueda con los términos utilizados, filtros y resultados obtenidos se presentan a detalle en el Anexo A. Complementariamente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 26 de marzo de 2022.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

Los registros bibliográficos obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos fueron importados a un programa de gestión de referencias bibliográficas donde se fusionaron y eliminaron duplicados siguiendo los pasos propuestos por Bramer et al. ⁽¹⁸⁾ Seguidamente, se generó un archivo con extensión “RIS” el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la revisión y selección de los registros. La selección de evidencia se realizó en dos fases. En la primera, se revisaron



los títulos y resúmenes de las publicaciones por dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.



Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una tecnología sanitaria, la selección de estudios se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis de ECA de fase III y ECA de fase III que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso de las RS, se incluirán aquellas basadas en ECA fase III, y en caso de seleccionar una RS que incluya tanto ECA como estudios observacionales o con solo un ECA que permita responder a la pregunta PICO de interés, se optará por extraer y evaluar de forma independiente cada uno de los ECA fase III identificados en dichas RS. Para el caso de las GPC se priorizaron aquellas que incluyeron una búsqueda sistemática de la evidencia y una gradación de la evidencia según los estándares propuestos por el Instituto de Medicina para definir una GPC ^[19]. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios incluidos con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.



Los datos de cada documento seleccionado fueron extraídos por un solo evaluador y luego revisados por el equipo.



d. Evaluación de calidad

El riesgo de sesgo de los ECA incluidos fue evaluado por un evaluador utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane ^[20]. Esta herramienta incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Asimismo, la calidad de las GPC incluidas fue evaluado por un evaluador utilizando el instrumento AGREE II ^[21], el que está compuesto por 23 ítems clasificados en seis dominios: alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, aplicabilidad, e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se incluyeron 1 ECA, 2 GPC y 9 ETS que respondieron a la pregunta PICO de interés. El flujograma de selección de estudios se presenta en el Anexo B.

b. Principales resultados

Guías de práctica clínica

La Academia Americana de Neurología (AAN) en los EE. UU. publicó en el año 2018 una GPC con recomendaciones para la TME en pacientes con EM ^[22]. La GPC contó con un panel de 12 miembros (expertos clínicos, expertos metodológicos, representantes de pacientes, representantes del Consortium of Multiple Sclerosis Centers) que formularon las recomendaciones mediante un método Delphi modificado para llegar a un consenso donde las recomendaciones fueron clasificadas dentro de cuatro niveles de obligación (A, B, C, U). En la versión completa de la guía se menciona que, fue sometida a un proceso de revisión por pares externo¹. Con respecto a las recomendaciones relacionadas a la pregunta PICO del presente dictamen, la GPC recomienda que los médicos debieran 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: basado en evidencia de moderada confianza). Sin embargo, se indica que no se logró el consenso debido a la variación en las preferencias de los pacientes. Dentro de la GPC se indica que ocrelizumab es la única TME que ha demostrado alterar la progresión de la enfermedad en pacientes ambulatorios con EMPP. Esta recomendación se basa únicamente en los resultados del estudio ORATORIO que es descrito a detalle más adelante en este documento. Así, se concluye que, el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP 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). Asimismo, se indica que, no hay evidencia suficiente para determinar el riesgo de discontinuación relacionada con eventos adversos, infecciones graves, neoplasias o muerte con ocrelizumab en comparación con placebo (confianza muy baja en la evidencia).

La European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN) publicó en el año 2018 una GPC basada en evidencia para el tratamiento farmacológico de personas con EM ^[23]. Cabe precisar que, seis autores de la GPC son autores del artículo publicado con los resultados del estudio ORATORIO ^[24]. La guía se desarrolló siguiendo la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y la guía metodológica de la European Academy of Neurology (EAN) 2015. El consenso de las recomendaciones se formuló siguiendo un proceso de dos etapas usando la técnica de grupo nominal modificada. No se menciona en la publicación si la guía pasó por un proceso de revisión

¹ Fuente: https://cdn-links.lww.com/permalink/wnl/a/wnl_2018_04_19_raegrant_neurology2017835181r1_sdc3.pdf

por pares externo. Dentro de las recomendaciones para la pregunta 3, la GPC recomienda considerar el tratamiento con ocrelizumab en los pacientes con EMPP (fuerza de recomendación: débil), basada en los resultados del estudio ORATORIO (nivel de evidencia: moderado y de importancia «crítica»).

Evaluación de tecnologías sanitarias

El IETSI publicó en enero del 2021 los resultados de un dictamen preliminar de ETS que evaluó la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes con EMPP ^[25]. Luego de evaluar la evidencia científica publicada hasta el 20/07/2020 en PubMed, The Cochrane Library y LILACS, el IETSI no aprobó el uso de ocrelizumab como parte del tratamiento de pacientes adultos con EMPP en el contexto de EsSalud. Se planteó la siguiente pregunta PICO: Población: paciente adulto con EMPP; Intervención: ocrelizumab; Comparador: mejor terapia de soporte; Desenlaces: reducción de la progresión de enfermedad (escala EDSS), calidad de vida, eventos adversos. Cabe precisar que, no se realizó una evaluación económica como parte del dictamen preliminar ni se menciona que se consideró el precio de la tecnología evaluada para la toma de decisión. En este dictamen preliminar, se identificaron dos GPC ^[22,23], cuatro ETS ^[8,26-28], y un ECA fase III denominado estudio ORATORIO ^[24], que incluyeron a pacientes con el diagnóstico de EMPP que corresponde a la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Según los resultados de la evaluación de la evidencia, el equipo redactor considera que si bien los resultados del estudio ORATORIO fueron a favor del uso de ocrelizumab, el estudio presenta importantes limitaciones en la validez externa por la inclusión de pacientes jóvenes con una definición arbitraria de la fase de la enfermedad en la que se encontraba («temprana»), por el tiempo muy corto de seguimiento en la evaluación del desenlace primario (12 semanas de progresión de discapacidad sostenida) y por los potenciales eventos adversos serios que pueden darse con el uso de ocrelizumab a largo plazo (LMP, las infecciones severas y las neoplasias malignas).

El Departamento de Salud de Australia (AGDH) publicó en julio del 2020 los resultados de una ETS de reevaluación para ocrelizumab, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes con EMPP ^[29]. En esta ETS el Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de AGDH, recomienda no incluir dentro de listado del programa de medicamentos altamente especializados a ocrelizumab para el tratamiento de pacientes adultos con EMPP temprana definida por el nivel de discapacidad (un año de progresión de la discapacidad), que cumplen dos de los siguientes tres criterios o condiciones: 1) una o más lesión(es) hiperintensa(s) en T2 característica(s) de EM en uno o más de las siguientes regiones: periventricular, cortical o yuxtacortical, o infratentorial; o dos o más

lesiones hiperintensas T2 en la médula espinal; o presencia de bandas oligoclonales específicas del líquido cefalorraquídeo (LCR), 2) el paciente debe haber sido diagnosticado con la enfermedad dentro de los 5 años anteriores; y debe tener evidencia de enfermedad activa dentro de los 12 meses anteriores definidos por la presencia de: una o más lesiones T1 realizadas con gadolinio; o evidencia de difusión en el espacio basada en una o más lesiones T2 nuevas o en aumento en relación con la exploración anterior, y 3) el paciente debe ser ambulatorio (sin asistencia ni apoyo). En esta reevaluación, la empresa farmacéutica presentó los resultados post-hoc del estudio ORATORIO (sin citar algún estudio publicado) para respaldar la eficacia de ocrelizumab en un subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento (pacientes de 50 años o menos con enfermedad inflamatoria activa). En este análisis post-hoc se estableció un diagnóstico de EM en los cinco años previos al enrollamiento como criterio de elegibilidad; sin embargo, el comité consultivo consideró que este criterio de inclusión no estaba debidamente justificado y podría generar problemas de equidad, ya que algunos pacientes del estudio ORATORIO serían excluidos con el nuevo criterio establecido. Por lo tanto, el comité considero que había incertidumbre en la efectividad clínica debido a que los análisis presentados no serían representativos de la población solicitada. Por otro lado, el comité mencionó que los análisis post-hoc generarían que: 1) los análisis deban ser considerados solo como exploratorios, 2) el subgrupo de interés (menores de 50 años) representaría a un tercio de la población total del estudio ORATORIO, y 3) indicios que los análisis no se ajustaron por multiplicidad. Asimismo, el comité elaborador remarcó que en esta reevaluación no se presentaron datos de seguridad en el subgrupo de pacientes solicitado (menores de 50 años) y consideró que considerar una seguridad desfavorable de ocrelizumab comparado con placebo (realizada en la evaluación previa) sería razonable. Finalmente, indican que en términos de costo-efectividad, el modelo económico presentado por la empresa fabricante solo utilizó al subgrupo específico de pacientes, lo que probablemente sobreestimó la magnitud del beneficio en la población solicitada.



En el Reino Unido, el NICE publicó en el año 2019 una ETS sobre el uso de ocrelizumab en el manejo de pacientes adultos con EMPP [26]. El comité elaborador de la ETS concluyó en recomendar el uso de ocrelizumab como una opción para el tratamiento de pacientes adultos con EMPP y características de actividad inflamatoria según pruebas de imágenes solo si el fabricante proporciona un descuento confidencial bajo un acuerdo comercial. La recomendación se basó en los resultados del estudio ORATORIO en pacientes con EMPP, en el contexto de que aún no existen TME para esta variedad de la EM. El comité elaborador hizo esta recomendación considerando que no se dispone de TME para la

EMPP y que los resultados del estudio ORATORIO muestran que ocrelizumab puede retrasar el empeoramiento de la discapacidad, aunque existe incertidumbre sobre la magnitud y la duración de este efecto. La ETS reconoce que la EMPP es una enfermedad incapacitante que afecta gravemente la calidad la vida; por lo cual, es importante lograr el retraso de la progresión de discapacidad y mantener la funcionalidad de los miembros superiores. Con respecto a la efectividad clínica de ocrelizumab, los miembros del comité elaborador consideran que la autorización de comercialización de la EMA tiene indicaciones más específicas que el estudio ORATORIO; debido a que el paciente debe tener un diagnóstico temprano definido por una actividad de enfermedad según un examen de RM. La razón de esta especificación se basa en un análisis post-hoc del estudio ORATORIO de pacientes con lesiones intensas por gadolinio en T1 o nuevas lesiones en T2 en el examen de resonancia magnética. No obstante, el comité considera que los resultados de este análisis en la fase de etiqueta abierta aumentan la incertidumbre de los efectos estimados; por lo cual, se prefieren los hallazgos encontrados en la fase de doble ciego del estudio ORATORIO. En cuanto al diagnóstico temprano, el comité elaborador considera que la definición de enfermedad «temprana» es difícil y aún no ha sido claramente establecida. En cuanto a la seguridad de ocrelizumab, el comité elaborador considera como posibles eventos adversos a las infecciones y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que no fueron considerados en el modelo económico facilitado por la empresa farmacéutica. Finalmente, consideran que, con el uso prologando de ocrelizumab podría existir una reducción de su efectividad luego de 7 a 10 años de su uso y que se desconoce cuánto tiempo el paciente podría requerir tratamiento.

El SMC de Escocia publicó en 2019 los resultados de una ETS para medicamentos huérfanos que evaluó el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP ^[30]. Luego de la evaluación comité aceptó el uso de ocrelizumab en el sistema de salud escocés para el tratamiento de pacientes adultos con EMPP temprana en función a la duración de la enfermedad y nivel de discapacidad, y con características de actividad inflamatoria según pruebas de imágenes. Esta aceptación se aplicaría solo si el fabricante proporciona un descuento bajo un esquema de acceso a los pacientes que mejore la costo-efectividad de ocrelizumab. De manera similar a la decisión del NICE, el SMC basó su aceptación en los resultados del estudio ORATORIO (que será descrito más adelante) y una evaluación económica. Cabe indicar que la compañía proporcionó un análisis de costo-utilidad comparando ocrelizumab con el mejor tratamiento de soporte y un horizonte temporal de 50 años, donde el caso base obtuvo una relación de costo-efectividad incremental de 143,604 libras esterlinas. Asimismo, los autores de la ETS mencionan que la evidencia de efectividad clínica se basó en un análisis post-hoc donde los criterios de inclusión del

22

estudio primario no podrían representar a pacientes que se ven con mayor frecuencia en la práctica clínica, como, por ejemplo, con una edad avanzada o con una EMPP de mayor severidad. No obstante, para el SMC el ocrelizumab es considerado un medicamento huérfano donde se puede aceptar una mayor incertidumbre en la evaluación económica.

El IQWiG de Alemania publicó en 2018 los resultados de una ETS que evaluó el uso de ocrelizumab en pacientes con EM ^[31]. En el documento de resumen de la evaluación publicado en idioma inglés, el comité de IQWiG concluye que, en pacientes adultos con EMPP temprana, el uso de ocrelizumab tendría un menor beneficio que el mejor tratamiento de soporte (basado en alivio de síntomas y mejorar la calidad de vida). Esta recomendación se basó en los resultados del estudio ORATORIO donde en la evaluación de efectos positivos y negativos, el comité consideró que no existen efectos positivos del uso de ocrelizumab y que existen efectos negativos derivados del riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (riesgo relativo [RR] 1.56; IC 95 %: 1.23 a 1.99; valor de $p < 0.001$). Asimismo, concluyen que existe un beneficio menor/beneficio adicional no probado en desenlaces como mortalidad (Peto Odds Ratio 1.80; IC 95 %: 0.28 a 11.70), progresión de la discapacidad basado en el EDSS (HR sin imputación 0.82; IC 95 %: 0.62 a 1.10; valor de $p = 0.188$)², severidad de la discapacidad medida con la puntuación z del MSFC (diferencia de medias 0.09; IC 95%: -0.05 a 0.22; valor de $p = 0.217$) y la calidad de vida. Cabe mencionar, que las estimaciones y la determinación del beneficio adicional de los resultados siguen la metodología propia de IQWiG ^[32].

La CADTH realizó en 2018 una ETS de ocrelizumab en pacientes con EMPP ^[8,33]. En esta ETS, el Comité Canadiense de Expertos en Fármacos de CADTH recomienda el reembolso 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, bajo el cumplimiento de los siguientes criterios y condiciones: a) pacientes de 18 a 55 años de edad con diagnóstico confirmado de EMPP según los criterios de McDonald del 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 en miembros inferiores, y una duración de la 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; b) el tratamiento debe ser discontinuado en caso de el paciente presente un valor de EDSS igual o mayor a 7.0. Asimismo, el

² En la Tabla 37 se indica: Estrategia de imputación 1: Pacientes sin datos en la progresión de la discapacidad confirmada por haber abandonado el estudio se clasificaron como pacientes con discapacidad progresiva no confirmada en el día de la interrupción del tratamiento. Esta estrategia de imputación se denomina "sin imputación" en el expediente de la empresa. Fuente: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf



reembolso de ocrelizumab está condicionado a que el paciente sea tratado por un especialista con experiencia en el manejo de EM y que exista una reducción del precio para que el uso de ocrelizumab sea costo-efectivo. Esta recomendación se basó en el estudio ORATORIO y el comité elaborador reconoció que no hay información sobre la seguridad del uso a largo plazo de ocrelizumab; existiendo incertidumbre en el balance de riesgo-beneficio. También el comité remarca que existen eventos adversos asociados con el uso de ocrelizumab como las infecciones (en general y oportunistas), la LMP y neoplasias. Otro punto 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 considerando que podría existir un riesgo de toxicidad acumulativa que aún está en estudio. En cuanto a la costo-efectividad, cabe precisar que, el comité evaluador considera que ocrelizumab solo sería costo-efectivo bajo una reducción en el precio del 85% (precio inicial por vial: \$8,150) para alcanzar un costo incremental de \$50,000 por QALY.

La HAS de Francia publicó en 2018 un resumen en inglés de una ETS (publicada en idioma francés) que evaluó el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP ^[34]. En este documento, el comité de la HAS considera que ocrelizumab tendría un beneficio clínico moderado en la etapa temprana de la EMPP en términos de duración de la enfermedad y grado de discapacidad, asociado con resultados de imágenes características de la actividad inflamatoria, pero sin una ventaja clínica demostrada. Esta consideración se basó en los resultados del estudio ORATORIO, que fue realizado en una población muy seleccionada (menores de 55 años) y donde los resultados de eficacia mostraron un beneficio modesto de ocrelizumab frente a placebo que no se podría garantizar más allá de las 120 semanas de tratamiento. Esta falta de relevancia clínica se basó en la estimación de una diferencia absoluta de menos del 4 % entre ocrelizumab (34.0 %) y placebo (30.2 %) del porcentaje progresión de la discapacidad después de 120 semanas de tratamiento. Respecto a la calidad de vida, el comité menciona que no hubo diferencias en el componente físico de la puntuación de SF-36. Adicionalmente, el comité mencionó que se produjeron más eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo de ocrelizumab (61.5 %) que en el grupo placebo (43.5 %), y destacó que el número de pacientes diagnosticados con una neoplasia maligna fue mayor en el grupo ocrelizumab (2.3 %) que en el grupo placebo (0.8 %), lo que según el comité de la HAS, requeriría un seguimiento a largo plazo. Cabe precisar que, esta ETS conllevó a que el sistema de salud francés no financie el tratamiento con ocrelizumab en pacientes con EMPP y financiar su uso únicamente en pacientes con EMR ^[35].

Una ETS publicada por el Ministerio de Salud de Chile en el año 2018, tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible de cinco tecnologías sanitarias para la EM, entre las que se incluyó a ocrelizumab ^[27]. En relación con al grupo de pacientes con EMPP, los autores de la ETS incluyeron al estudio ORATORIO presentando solo sus resultados y con estos consideraron que no se encuentran efectos relevantes en la mayor parte de desenlaces (pacientes con confirmación de progresión, SF-36), salvo en indicadores específicos como el número de lesiones activas en T2 o el volumen cerebral. El análisis económico realizado por el Ministerio de Salud de Chile determinó que el costo anual de ocrelizumab en EMPP sería de CPL 10.214.960 por paciente. Asimismo, los autores de la ETS precisan que, debido a la incertidumbre que existe en la actualidad sobre el tratamiento a lo largo de la vida del paciente, se recomienda la exploración de diferentes acuerdos de riesgo compartido como, por ejemplo, través de descuentos de precio. Finalmente, el Ministerio de Salud de Chile sin realizar una valoración crítica de la evidencia encontrada determina que la evaluación es favorable, es decir aceptó el financiamiento de ocrelizumab en pacientes con EMPP.

El Institute for Clinical and Economic Review (ICER) publicó en enero del 2017 una ETS donde evalúa la efectividad y el valor de todas las TME disponibles para la EM, dentro de las cuales se encuentra ocrelizumab ^[28]. Cabe precisar que, a la fecha de la evaluación aun ocrelizumab no había sido aprobado para comercialización en los EE. UU. El documento menciona que rituximab es un agente con similar mecanismo de acción a rituximab (anticuerpos monoclonales anti-CD20) que no tiene aprobación por la FDA, pero que es usado fuera de etiqueta en el tratamiento de pacientes con EM. Esta ETS incluyó al estudio ORATORIO y reportó sus resultados para el desenlace primario de progresión de discapacidad sostenida confirmada durante 12 semanas y para la 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, el cambio de volumen cerebral y eventos adversos. Dentro de las limitaciones descritas por los autores de la ETS para el estudio ORATORIO, se menciona al reducido número de pacientes y al corto tiempo de seguimiento, lo cual no permite determinar con certeza acerca de los beneficios y riesgos para los pacientes con EMPP a largo plazo, especialmente para algunos eventos adversos serios como la LMP y el cáncer. Finalmente, la ETS considera que hay una moderada certeza de que el beneficio neto de ocrelizumab sea entre pequeño a sustancial, en comparación con la mejor terapia de soporte, y que el uso de por vida de ocrelizumab en pacientes con EMPP produce un incremento de 0.58 años de vida ajustados por calidad o un adicional de 0.50 años de vida en comparación con la mejor terapia de soporte según los beneficios clínicos relativamente modestos en esta población de difícil tratamiento.



Ensayos clínicos aleatorizados

En el 2017, Montalvan y colaboradores publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase III paralelo, multicéntrico, doble ciego, llamado ORATORIO, que tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de ocrelizumab en pacientes con EMPP (NCT 01194570) ^[24]. El estudio recibió financiamiento por el fabricante de la tecnología (F. Hoffmann-La Roche), el cual desarrolló, analizó y revisó los resultados. Un total de 732 sujetos con EMPP fueron aleatorizados 2:1 para recibir 2 infusiones de 300 mg de ocrelizumab (n = 488) o placebo (n = 244), con 14 días de diferencia y por 24 semanas. Se estratificó a los participantes según región de procedencia y por grupo de edad (menor o igual a 45 y mayor de 45 años). La mediana de duración del estudio fue de 2.9 años para ocrelizumab y 2,8 años para placebo. Los pacientes incluidos fueron adultos de 18 a 55 años con diagnóstico de EMPP según los criterios de McDonald 2005 con 3.0 a 6.5 según EDSS, al menos 2 puntos en el componente de funciones piramidales de la Escala de Sistemas Funcionales, duración de los síntomas de la enfermedad menor a 15 años si la EDSS es mayor a 5.0 puntos o menor de 10 años con una EDSS menor a 5.0 puntos, y presencia del índice de IgG elevado o una banda oligoclonal (IgG) en el líquido cefalorraquídeo. En cuanto a la asignación del tratamiento, los participantes recibieron en los días 1 y 15 del estudio un ciclo de infusión endovenosa de ocrelizumab o placebo. Asimismo, entre 30 y 60 minutos antes del tratamiento se administró como profilaxis metilprednisolona (intravenosa de 100 mg), paracetamol (oral de 1 gr) y antihistamínicos orales o endovenosos (50 mg de difenhidramina o equivalente), opcionalmente. En la fase ciega, todos los pacientes tuvieron por lo menos 5 ciclos del tratamiento, administrados en un intervalo de 24 semanas por al menos 120 semanas. El ocrelizumab, según el protocolo inicial, fue administrado de 600 mg (300 mg en el día 1 y 300 mg en el día 15), luego infusión única de 600 mg cada 24 semanas. Se permitió otros tratamientos concomitantes como: analgésicos o antipiréticos, antihistamínicos, corticoides sistémicos para el tratamiento de recaídas y tratamientos para el control de síntomas.

El desenlace primario según lo descrito en la publicación del estudio ORATORIO fue el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas en un análisis del tiempo hasta el evento³. La progresión de la discapacidad se definió como un aumento en la EDSS de al menos 1.0 punto desde la medición basal que se mantuvo en visitas posteriores durante al menos 12 semanas si la puntuación inicial era menor a 5.5 puntos, o un aumento de al menos 0.5 puntos que se mantuvo durante al menos 12 semanas si la puntuación inicial era superior a 5.5 puntos. Los resultados

³ Texto original en inglés: "The primary end point was the percentage of patients with disability progression confirmed at 12 weeks in a time-to-event analysis."

secundarios fueron: tiempo para confirmar la progresión sostenida de la discapacidad dentro de las 24 semanas desde el día 1 inicial, cambio en la composición física total del cuestionario de calidad de vida SF-36 (versión 2) hasta la semana 120 y seguridad. Se comparó el tiempo hasta la progresión de la discapacidad permanente mediante una prueba *log-rank* de dos colas estratificada por región geográfica y edad (se utilizaron grupos idénticos para la estratificación aleatoria). La proporción de pacientes con progresión a incapacidad permanente se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier. Los *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza (IC 95 %) se calcularon con el modelo de regresión estratificado de Cox. Finalmente, el análisis se realizó en la población por intención a tratar. Se calculó una muestra de 630 pacientes (poder de 80 %) para detectar diferencia en el tiempo de inicio de progresión de discapacidad por 12 semanas (entre el grupo ocrelizumab y placebo), con un error de tipo I de 0.01 a dos colas. Se asumió una pérdida de seguimiento de 20% en un tiempo de 2 años para un total de 253 eventos. El cálculo se basó en datos de estudios sobre el uso de rituximab en pacientes con EMPP [36]; dado que ambos compuestos son anticuerpos monoclonales contra CD20. Finalmente, se incluyeron 732 participantes y solo el 82.4 % (402/488) en el grupo ocrelizumab y el 71.3 % (174/244) en el grupo placebo de los participantes aleatorizados completaron el seguimiento hasta la semana 120.



Resultados en la progresión de enfermedad según la escala EDSS

El 32.9 % (n = 160) de pacientes en el grupo de ocrelizumab y 39.3 % (n = 96) en el grupo placebo presentaron una progresión confirmada de la discapacidad durante 12 semanas (desenlace primario) (HR 0.76; IC 95 %: 0.59 – 0.98; valor de p = 0.03). Un 29.6 % (n = 144) de pacientes en el grupo de ocrelizumab y 35.7 % (n = 87) en el grupo placebo presentaron progresión confirmada de la discapacidad durante 24 semanas (desenlace secundario) (HR 0.75; IC 95 %: 0.58 – 0.98; valor de p = 0.04). Cabe precisar que, según los datos y el pie de la Tabla 2 del artículo, se excluyó del análisis a un participante en el grupo de ocrelizumab por falta de datos en el EDSS basal.

Con los datos reportados en la Tabla 2 del artículo, el equipo técnico redactor de la presente ETS-C procedió a calcular el RR de la progresión confirmada de la discapacidad durante 12 semanas (desenlace primario); no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre ocrelizumab y placebo (RR 0.84; IC 95 %: 0.68 – 1.02; valor de p = 0.083)⁴. Del mismo, luego del cálculo de RR para el desenlace secundario de progresión confirmada de la discapacidad durante

⁴ Syntaxis empleada para el cálculo en el programa Stata según los datos de la Tabla 2: csi 160 96 327 148

24 semanas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad entre los grupos de estudio (RR 0.83; IC 95 %: 0.67 – 1.03; valor de $p = 0.095$)⁵.

Cabe precisar que, al revisar el registro del estudio ORATORIO en la página web de ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194570>), se evidencia que se disponen de resultados del estudio al 9 de mayo de 2022. Así, se aprecia que, en el desenlace primario de tiempo hasta el inicio de la progresión de la discapacidad clínica sostenida durante al menos 12 semanas en el periodo de doble ciego, no se alcanzó la mediana ni el límite superior del rango para el tiempo hasta el inicio de la progresión de la discapacidad con un seguimiento máximo de 216 semanas en el grupo placebo y de 217 semanas para el grupo ocrelizumab. Del mismo modo, no se alcanzó la mediana ni el límite superior del rango para el tiempo hasta el inicio de la progresión de la discapacidad durante al menos 24 semanas.

Carga y actividad de la enfermedad en imágenes de resonancia magnética

El volumen total de lesiones hiperintensas en imágenes ponderadas en T2 desde el inicio hasta la semana 120 (tercer criterio de valoración secundario) en cerebro disminuyó con ocrelizumab y aumentó con placebo (cambio porcentual en la media geométrica ajustada: -3.37 [-4.99 a -1.72] con ocrelizumab vs. 7.43 [4.97 a 9.94] con placebo; valor de $p < 0.001$). Cabe precisar que, los resultados fueron presentados en la Tabla 2 donde figura un pie de tabla que indica que para la obtención del valor de p se incluyó un ajuste con valores perdidos imputados por la última medición; sin embargo, este ajuste no fue considerado en el protocolo publicado junto con el artículo donde se menciona el uso de imputaciones solo para los análisis de sensibilidad⁶. Asimismo, se indica en la Versión 4 del protocolo que se realizó un cambio en el análisis, luego de que se determinó que el modelo mixto para medidas repetidas violaba el supuesto de normalidad de los residuos, sin precisar el uso de imputaciones por datos faltantes.

El cambio porcentual medio ajustado en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 120 (cuarto criterio de valoración secundario) fue menor con ocrelizumab que con placebo (-0.90 [-1.00 a -0.80] con ocrelizumab vs. -1.09 [-1.24 a -0.95] con placebo; valor de $p = 0.02$).

⁵ Syntaxis empleada para el cálculo en el programa Stata según los datos de la Tabla 2: csi 144 87 343 157

⁶ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1606468/suppl_file/nejmoa1606468_protocol.pdf

Calidad de vida

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación a las 120 semanas (puntaje del SF-36 de -0.73 [-1.66 a 0.19] en el grupo ocrelizumab vs. -1.11 [-2.39 a 0.18] en el grupo placebo; valor de p=0.60).

Seguridad

El 95.1 % de pacientes del grupo ocrelizumab y el 90.0 % de pacientes del grupo placebo tuvieron al menos un evento adverso de cualquier grado de severidad. Se encontró resultados similares entre ocrelizumab (20.4 %) y placebo (22.2 %), en lo que respecta a los eventos adversos serios; no obstante, dentro de este tipo de eventos se produjeron 5 reacciones relacionadas a la perfusión con ocrelizumab y ninguna en el grupo placebo. Con los datos reportados en la Tabla 3 del artículo y la sección de resultados de Clinicaltrials.gov⁷, el equipo técnico redactor de la presente ETS-C procedió a calcular el RR de los eventos adversos serios en el grupo ocrelizumab, en comparación con placebo, no obteniendo diferencias estadísticas en el riesgo para el desarrollo de estos eventos entre ocrelizumab y placebo (RR 0.91; IC 95 %: 0.68-1.23; valor de p=0.575)⁸. Asimismo, para las reacciones relacionadas a la perfusión, se encontró un mayor riesgo para el desarrollo de este tipo de eventos adversos no serios (RR 1.56; IC 95 %: 1.23 – 1.99; valor de p<0.001)⁹, y del mismo modo, se encontró un mayor riesgo de infección respiratoria del tracto alto (RR 1.86; IC 95 %: 1.05 – 3.29, valor de p=0.027)¹⁰. Si bien el diagnóstico de cáncer se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes tratados con ocrelizumab, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (RR 2.7; IC 95 %: 0.60 – 12.11; valor de p=0.174)¹¹. Según el tipo de neoplasia detectada, el cáncer de mama fue el más frecuente con 4 casos en el grupo de ocrelizumab y 0 casos en el grupo placebo. Entre los 239 pacientes que recibieron placebo, 3 fallecieron (accidente de tránsito, neumonía por aspiración y muerte cardíaca súbita). De los 486 pacientes que recibieron ocrelizumab, 4 fallecieron (embolismo pulmonar, neumonía, carcinoma metastásico pancreático y neumonía por aspiración).



⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194570>. Fecha de acceso: 19 de mayo de 2022.

⁸ Sintaxis empleada para el cálculo en el programa Stata: csi 99 53 387 186

⁹ Sintaxis empleada para el cálculo en el programa Stata según los datos de la Tabla 3: csi 194 61 292 178

¹⁰ Sintaxis empleada para el cálculo en el programa Stata: csi 53 14 433 225

¹¹ Sintaxis empleada para el cálculo en el programa Stata: csi 11 2 475 237

Evaluaciones económicas

Luego de realizar una búsqueda específica en PubMed (Anexo A), no se identificaron estudios de costo-efectividad realizadas en el contexto peruano o de países de la región.

V. DISCUSIÓN

El presente documento de ETS-C tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de ocrelizumab, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con EMPP. Se incluyeron dos GPC, nueve ETS, y un ECA fase III (estudio ORATORIO), que responden a la población de la pregunta PICO del presente documento.

El estudio 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. El estudio incluyó a pacientes con EMPP entre 18 a 55 años que presentaban un puntaje entre 3.0 y 6.5 en el EDSS. En cuanto a los desenlaces de interés para la pregunta PICO de la presente ETS-C, el estudio ORATORIO reportó que el porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad a las 12 semanas (desenlace principal) fue menor de manera significativa en el grupo ocrelizumab, en comparación con el grupo placebo (HR 0.76; IC 95 %: 0.59 – 0.98; valor de $p=0.03$). El volumen total de lesiones hiperintensas en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2 hasta la semana 120 disminuyó con ocrelizumab. Además, no se encontró una diferencia significativa en el componente físico de la herramienta de SF-32 ni en los eventos adversos serios entre ambos grupos. Específicamente, se encontró una mayor frecuencia que fue estadísticamente significativa de reacciones con la perfusión y de infecciones del tracto respiratorio alto en los pacientes que recibieron ocrelizumab. Por otro lado, los pacientes tratados con ocrelizumab presentaron una mayor frecuencia (no significativa) de neoplasias.

Una de las principales limitaciones de la estimación del desenlace principal es que está sujeto a imprecisión por el IC amplio, cercano al límite de la no significancia estadística, y se excluyó a un participante sin EDSS basal que recibió ocrelizumab. Asimismo, con los datos reportados del porcentaje de pacientes por cada grupo que presentaron el desenlace principal, se calculó el riesgo relativo (RR), no encontrándose diferencia significativa. Es esperable este último hallazgo debido a que las curvas de progresión de la enfermedad se distribuyen de forma paralela y ante el incumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales del análisis de supervivencia donde las curvas de riesgo acumulativo para el desenlace principal (Figura 1A de la publicación de Montalvan et al.) se juntan luego de las 108 semanas para luego separarse

sin llegar a alcanzar la mediana en ninguno de los grupos; por lo que no sería apropiado el uso de la regresión de Cox ^[37].

Si bien el estudio ORATORIO es el único ECA que evalúa el uso de ocrelizumab en la población objetivo de la presente ETS-C, se debe tener en cuenta que presenta una serie de limitaciones que afectan la validez interna y externa de sus resultados. Así, incluyeron a pacientes bajo un criterio de «fase temprana» de enfermedad que en su mayoría son adultos jóvenes; por lo cual existiría incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab en la población de pacientes con EMPP que puedan tener una fase o progresión avanzada de la enfermedad. Por otro lado, se definió sin ningún sustento que la enfermedad 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. Cabe precisar que, a la fecha, no existe ninguna clasificación aceptada o validada de la EMPP acorde con el tiempo de enfermedad y su determinación no siempre es clara por la forma en la que se inicia. Asimismo, en el estudio ORATORIO se definió el desenlace primario como el tiempo a la progresión de enfermedad progresiva sostenida solo hasta las 12 semanas, lo cual se trataría de un corto periodo de seguimiento para una enfermedad de larga evolución. Al respecto, desde el año 2015, la EMA propone en la última versión de su guía de investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la EM que una definición precisa y confiable de progresión confirmada debe incluir dos exámenes consecutivos realizados con al menos seis meses de diferencia y que sería muy deseable evaluar si los efectos de los medicamentos se mantienen a largo plazo (podría requerir 5 años o incluso más) en los desenlaces primarios como prevención o retraso de la progresión de la discapacidad ^[38].

Otras limitaciones del estudio ORATORIO para considerar son: la modificación del tamaño de muestra luego del inicio del estudio (se incrementó de 630 a 732 participantes) que podría aumentar el poder para detectar diferencias estadísticas que no son clínicamente relevantes; el desbalance de las pérdidas en el seguimiento hasta la semana 120 entre los grupos comparados (82.4 % para ocrelizumab vs. 71.3 % para placebo completaron el seguimiento) que originaría un riesgo de sesgo de desgaste y no se explica si se tratan de pérdidas aleatorias; el uso de valores imputados para los desenlaces incompletos de mediciones de imágenes de resonancia magnética; entre otros. En el caso de las pérdidas en el seguimiento, estas generarían resultados incompletos sesgados si es que las pérdidas se dieron en los participantes con resultados desfavorables; más aún con el desequilibrio en las pérdidas de los grupos de comparación. Adicionalmente, en el estudio ORATORIO se manejaron los datos faltantes de mediciones de imágenes de resonancia magnética mediante imputación siguiendo la técnica de la última observación realizada, cuya validez es difícil de evaluar ^[39];

lo que podría generar estimaciones sesgadas a favor de ocrelizumab. Finalmente, el desarrollo de infecciones y neoplasias son eventos adversos importantes que se deben evaluar en estudios con un mayor tiempo de seguimiento, considerando que las enfermedades neoplásicas podrían diagnosticarse más allá del periodo de seguimiento del estudio ORATORIO y que la acción inmunosupresora de ocrelizumab podría evitar que el sistema inmunitario defienda al organismo contra células malignas y agentes infecciosos ^[40].

Se debe tener en cuenta que, actualmente la EDSS es considerada como el desenlace de mayor relevancia en estudios que evalúan la eficacia de las TME en EM ^[38]. Así, desde hace varios años se plantea que, el uso de imágenes de resonancia magnética como un desenlace subrogado o de pronóstico en la evolución natural de la EM, debe asumir que existe una relación entre la extensión y desarrollo de nuevas imágenes anormales por resonancia magnética con el estado clínico y la evolución de la discapacidad en pacientes con EM; sin embargo, existiría una disociación clínico-radiológica considerada como una “paradoja” ^[41-45], por la débil correlación entre los hallazgos imagenológicos y la discapacidad física o cognitiva del paciente. Las razones de esta llamada paradoja clínico-radiológica son diversas y parecen no relacionarse solamente con el número total de lesiones, sino también con la ubicación anatómica exacta de las lesiones que predicen la gravedad y el tipo de discapacidad, la neurodegeneración subyacente, la plasticidad, la reserva cognitiva, entre otros factores ^[42,43,46]. Asimismo, la correlación clínica-radiológica puede variar entre las diferentes subpoblaciones de pacientes con EM; tal como lo sugieren los resultados de un estudio transversal que encontraron correlaciones débiles entre las mediciones obtenidas de la resonancia magnética y diferentes pruebas cognitivas en pacientes menores de 30 años (valores de r entre 0.05 y 0.21), pacientes con tiempo de enfermedad menor a 2 años (valores de r entre 0.01 y 0.21) y EDSS menor o igual a 1.5 (valores de r entre 0.08 y 0.18); así como, correlaciones que no son mayores de 0.53 en pacientes con un tiempo de enfermedad mayor de 15 años ^[45]. Estos resultados sugieren que las mediciones de la resonancia magnética no tienen una alta correlación con el estado cognitivo cuando la EM se encuentra en los primeros años de evolución, lo cual debe ser tomado en consideración al momento de interpretar los resultados de ensayos clínicos como los del estudio ORATORIO que incluyó a pacientes con EM en “fase temprana” y en su mayoría fueron adultos jóvenes.

Idealmente, la validación de un desenlace como subrogado de un desenlace clínicamente relevante como la EDSS o la calidad de vida en EM debería de demostrar su capacidad predictiva en evidencia científica procedente de ECA, como se ha recomendado en estudios previos ^[47,48]. Tras una búsqueda bibliográfica adicional descrita en el Anexo A, no se encontraron estudios que describan un procedimiento de validación de desenlaces subrogados en EM ni revisiones sistemáticas de ECA que evalúen la relación entre neuroimágenes por



resonancia magnética y la EDSS (un desenlace clínicamente relevante). Solo se encontraron dos RS con metaanálisis de estudios observacionales que evaluaron la relación entre las mediciones de resonancia magnética y el rendimiento cognitivo en personas con EM ^[43,49]. Una de las RS que incluyó a 64 estudios longitudinales publicados hasta el 27 de setiembre de 2021 en PubMed, obtuvo una correlación combinada de magnitud «media»¹² ($r = 0.42$, IC 95%: 0.37 a 0.46, I^2 79%) entre los resultados de las imágenes de resonancia magnética y los cambios en el tiempo de la EDSS en personas con EM ^[49]. La segunda revisión, que incluyó a 32 estudios publicados hasta el 1 de julio de 2015 en Medline, Embase y Web of Science, obtuvo una correlación combinada de magnitud «modesta»¹³ ($r = -0.30$, IC 95%: -0.34 a -0.26, I^2 33.5%) entre el total de lesiones de la sustancia blanca del cerebro en T2 y el rendimiento cognitivo en personas con EM. Asimismo, los autores mencionan que ningún estudio con más de 100 participantes obtuvo una fuerte correlación entre las variables evaluadas ^[43]. En ese sentido, no se han identificado estudios que demuestren en EC que, los resultados de las mediciones obtenidas en imágenes de resonancia magnética predicen un efecto en la EDSS o la calidad de vida; y los resultados de dos metaanálisis de múltiples estudios observacionales sugieren que la correlación entre estos desenlaces sería «modesta» o «media».

Por su parte, las dos GPC identificadas concluyen que ocrelizumab es una alternativa recomendada en pacientes con EMPP basándose únicamente en los resultados del estudio ORATORIO (al que consideraron como evidencia de nivel moderado) ^[22,23]. Ambas GPC coinciden en establecer la recomendación de uso para pacientes con diagnóstico de EMPP sin considerar que el estudio ORATORIO seleccionó a un subgrupo específico de pacientes (según edad y fase de la enfermedad) que no podrían representar a pacientes que se ven con mayor frecuencia en la práctica clínica. Asimismo, ambas GPC realizan la recomendación basándose en el desenlace principal del estudio ORATORIO cuyas limitaciones impiden concluir sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab, sin mencionar los resultados no significativos para un desenlace relevante desde la perspectiva del paciente, como es la calidad de vida. A pesar de que ocrelizumab es la primera TME aprobada para EMPP, las guías incluidas no discuten sobre el uso de otros agentes no aprobados con los mismos mecanismos de acción (rituximab o similares) que podrían ser mejores alternativas que ocrelizumab o que podrían dar información comparativa relevante en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de ocrelizumab, especialmente en algunos subgrupos de pacientes con características similares a los del estudio ORATORIO. Así, un ECA encontró que rituximab comparado con placebo retrasó la progresión de la discapacidad medida en la EDSS en

¹² De acuerdo con lo informado por los autores de la revisión sistemática.

¹³ De acuerdo con lo informado por los autores de la revisión sistemática.

menores de 51 años (HR 0.52; valor de $p = 0.010$), en aquellos con lesiones cerebrales con gadolinio en la resonancia magnética basal (HR 0.41; valor de $p = 0.007$), y en pacientes que presentaron las dos características anteriores (HR 0.33; valor de $p = 0.009$)^[36]. Finalmente, existirían algunos potenciales conflictos de interés, principalmente en la GPC de ECTRIMS/EAN donde seis de los autores figuran como autores en la publicación del estudio ORATORIO sobre el uso de ocrelizumab; incluso ambas publicaciones comparten al mismo primer autor^[23,24]. Esto es relevante porque podría explicar por qué se elaboró una recomendación a favor de ocrelizumab; a pesar de las limitaciones del estudio ORATORIO descritas previamente.

Se identificaron nueve ETS sobre el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP y en todas ellas se incluyó como evidencia a los resultados del estudio ORATORIO^[26-31,33,34]. En cuatro ETS no se recomienda su financiamiento o se considera que ocrelizumab tendría un menor beneficio que el tratamiento de soporte^[25,29,31,34,35]. Así, en Australia^[29] y Francia^[35] el sistema público de salud no financia el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP y en Alemania, el IQWiG que es la institución que evalúa el beneficio de las intervenciones médicas para el Ministerio de Salud o el Comité Conjunto Federal (G-BA) considera que su beneficio sería menor al compararlo con el mejor tratamiento de soporte^[31]. Por su parte, el NICE, el SMC, la CADTH, el Ministerio de Salud de Chile y el ICER recomiendan el uso de ocrelizumab tomando en consideración los resultados presentados por el estudio ORATORIO en el desenlace primario (porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas)^[8,26-28,30,33]. 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. Asimismo, algunas ETS reconocen que el estudio ORATORIO tuvo criterios de inclusión muy específicos y los desenlaces fueron medidos en un corto periodo de tiempo. Finalmente, en dos ETS (NICE y SMC)^[26,30] se condiciona el uso a un descuento en el precio de ocrelizumab para mejorar su costo-efectividad y CADTH considera que la tecnología solo sería costo-efectiva luego de una reducción en el precio del 85 %^[33]. Teniendo en cuenta que las ETS y los estudios de costo-efectividad dependen de contexto en el que se realizan, las recomendaciones incluidas en las ETS descritas no pueden extrapolarse directamente al contexto peruano, ante las diferencias en el contexto de los sistemas de salud, tal vez por ello, no existe un consenso en las recomendaciones de las agencias de ETS e incluso IQWiG en Alemania considera que ocrelizumab tendría un menor beneficio que el tratamiento de soporte.

A la fecha un nuevo ECA de fase III (estudio O'HAND) se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT04035005^[50]. Según el registro, el estudio

evaluará la eficacia y la seguridad de ocrelizumab comparado con placebo en participantes con EMPP que tienen un puntaje en la EDSS de 3.0 a 8.0 puntos (el estudio ORATORIO incluyó pacientes con 3.0 a 6.5 puntos en la EDSS), cuyas edades están comprendidas entre los 18 y 65 años (el estudio ORATORIO incluyó pacientes de 18 a 55 años) y hasta 20 años de duración de la enfermedad en pacientes con 7.0 a 8.0 puntos en la EDSS (el estudio ORATORIO incluyó pacientes con un tiempo de enfermedad menor de 15 años en puntuaciones mayores a 5.0 en la EDSS) ^[24,50]. Si bien este estudio incluirá a una población más amplia de pacientes comparado con el estudio ORATORIO, la medición de la progresión de la discapacidad en las extremidades superiores (desenlace principal del estudio) será mediante la prueba de clavijas en nueve orificios [9-HPT] ^[50] y no se evaluará la progresión de la discapacidad con la EDSS como desenlace principal, que a la fecha es el único instrumento validado para determinar la discapacidad en EM ^[38].



VI. CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de pacientes adultos con EMPP procede de un único ECA de fase III (ORATORIO) que utilizó un placebo como comparador. Sin embargo, el estudio ORATORIO tiene un alto riesgo de sesgo por la falta de reporte del método utilizado para ocultar la secuencia de asignación, la alta tasa de pérdidas durante el seguimiento que fueron mayores en el grupo placebo y el uso de datos imputados en el desenlace del volumen total de lesiones hiperintensas en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2, sumado a la mayor frecuencia de eventos adversos que afecta el perfil de seguridad de ocrelizumab; serían insuficientes para formular conclusiones sólidas sobre la eficacia y seguridad de ocrelizumab para su uso a largo plazo en la población objetivo de esta ETS-C.



El estudio ORATORIO incluyó como único desenlace primario (de interés de la presente ETS-C) al porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada hasta las 12 semanas medida con la EDSS. Los desenlaces secundarios evaluados que son de interés de la presente ETS-C fueron el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas, cambio en el volumen total de lesiones cerebrales en resonancia magnética T2 ponderada hasta la semana 120, cambio en la puntuación del componente físico de la SF-36 hasta las 120 semanas. Además, se evaluaron los eventos adversos.

Los criterios de selección de pacientes en el estudio ORATORIO fueron muy restrictivos en cuanto al uso de una definición de «fase temprana» que no está aceptada o validada en la EMPP y la edad de los participantes (adultos de 18 a 55 años), que limitaría la posibilidad de hacer inferencias a la población de pacientes adultos con EMPP que requerirían la tecnología. Asimismo, en la interpretación de los resultados del estudio ORATORIO existen varias

limitaciones que deben de considerarse como el corto periodo de seguimiento en la medición del desenlace principal, modificaciones en el tamaño muestral, la paradoja clínico-radiológica en la EM, el uso de desenlaces imagenológicos que no han sido validados como subrogados de desenlaces clínicos relevantes, cambios en los análisis realizados a lo largo del desarrollo del estudio, y el mayor porcentaje de pérdidas en el grupo placebo.



En cuanto al porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada hasta las 12 semanas medida con la EDSS se encontró que existen diferencias estadísticas a favor de ocrelizumab. Sin embargo, debido al corto periodo de seguimiento para la obtención del desenlace, se desconoce si esta diferencia se mantendría en el tiempo.



Se encontró que existe una disminución en el volumen total de lesiones hiperintensas en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2 desde el inicio hasta la semana 120; no obstante, la evidencia disponible no aporta información concluyente para considerar como un desenlace subrogado a las mediciones de imágenes de resonancia magnética de desenlaces clínicamente relevantes como la discapacidad o calidad de vida.



La comparación de ocrelizumab frente a placebo, no mostró diferencias estadísticas en un desenlace clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente como es la calidad de vida medida mediante el puntaje del SF-36 a las 120 semanas.

Si bien no se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos serios con el uso de ocrelizumab comparado con placebo, existe un mayor riesgo de reacciones relacionadas a la perfusión y de infecciones respiratorias en grupo de pacientes que recibió ocrelizumab. Además, debido a la mayor frecuencia de eventos adversos de tipo oncológico, sería necesario que se realicen estudios con un mayor tiempo de seguimiento que permita conocer los riesgos del uso de ocrelizumab a largo plazo.

Las dos GPC incluidas recomiendan el uso de ocrelizumab para pacientes adultos con EMPP basándose en los resultados del estudio ORATORIO.

Cinco informes de ETS, procedentes de instituciones del Reino Unido, Escocia, Canadá, Chile y EE. UU., coinciden en recomendar el uso de ocrelizumab para pacientes adultos con EMPP considerando los resultados del estudio ORATORIO y en algunos casos el uso está condicionado a un descuento en el precio de la tecnología. Por el contrario, en cuatro informes de ETS de Perú, Australia, Francia y Alemania, no se recomienda su financiamiento o se considera que ocrelizumab tendría un menor beneficio que el tratamiento de soporte; por lo que en Australia y Francia no se financia el uso de ocrelizumab en pacientes con EMPP dentro del sistema público de salud.

Finalmente, sería de interés conocer el impacto económico que demandaría el uso de ocrelizumab en la práctica clínica dentro del sistema de salud peruano debido a que a la fecha no se disponen de evaluaciones económicas para esta tecnología en el contexto peruano.

VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES



AAHV desarrolló/validó las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos y fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del informe de ETS-C. JAZL supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del informe de ETS-C. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del informe de ETS-C.

VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERESES



Los profesionales participantes de la presente ETS-C declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este informe.

IX. FINANCIAMIENTO



La presente ETS-C fue financiada por el Seguro Social de Salud – EsSalud.

X. REFERENCIAS

1. Cree BAC, Hauser SL. Multiple Sclerosis [Internet]. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine 21e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado 2022 may 19]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190507084
2. Cree BAC. Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases [Internet]. En: Brust JCM, editor. CURRENT Diagnosis & Treatment: Neurology, 3e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019 [citado 2022 may 19]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1159970097
3. Escobar Darwin V, Tipismana Barbarán M, Kawano Castillo J, Bernabé Ortiz A, Juárez Belaúnde A, Chereque Gutierrez A, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima – Perú. *Rev Médica Hered* 2009;20(3):146-50.
4. Gonzales-Gamarra O, C AD, K PB, W AQ, M M, J I, et al. Multiple sclerosis in Peru: National prevalence study using capture-recapture analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;55:103147.
5. Douglas VC, Aminoff MJ. Multiple Sclerosis [Internet]. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editores. Current Medical Diagnosis & Treatment 2021. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 2022 may 19]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175781997
6. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2018;391(10130):1622-36.
7. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, et al. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord* 2018;24:11-9.
8. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). 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. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cadth.ca/ocrelizumab-0>
9. Olek MJ. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. [citado 2022 jun 15]; Available from: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=esclerosis%20m%C3%BAltiple&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H605010272
10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162-73.
11. Ali ZK, Baker DE. Formulary Drug Review: Ocrelizumab. *Hosp Pharm* 2017;52(9):599-606.
12. The European Medicines Agency's (EMA). Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. 2018; Available from:



https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_es.pdf

13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). OCREVUS® (ocrelizumab) injection [Internet]. 2021;Available from: https://www.gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf
14. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ocrevus® [Internet]. 2021;Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_PB_BE01109_V01.pdf
15. World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22nd WHO model list of essential medicines and the 8th WHO model list of essential medicines for children) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 2022 may 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351172>
16. World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (including the 21st WHO model list of essential medicines and the 7th WHO model list of essential medicines for children) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [citado 2022 jun 16]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330668>
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2022 [citado 2022 may 20];Available from: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>
18. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc JMLA* 2016;104(3):240-3.
19. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [citado 2022 may 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>
20. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343(oct18 2):d5928-d5928.
21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2010;182(10):E472-478.
22. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):777-88.
23. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2018;24(2):96-120.



24. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209-20.
25. 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 [Internet]. 2021; Available from: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_001_DETS_2021.pdf
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis (TA585) [Internet]. 2019; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta585/resources/ocrelizumab-for-treating-primary-progressive-multiple-sclerosis-pdf-82607204950981>
27. Ministerio de Salud de Chile. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Esclerosis Múltiple [Internet]. 2018; Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/esclerosis_multiple-1.pdf
28. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Disease-Modifying Therapies for Relapsing- Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report [Internet]. 2017; Available from: http://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/10/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf
29. Australian Government Department of Health. Ocrelizumab. Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) [Internet]. 2020; Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ocrelizumab-psd-july-2020.pdf>
30. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®) [Internet]. 2019; Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4978/ocrelizumab-ocrevus-final-december-2019-for-website.pdf>
31. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). [A18-06] Ocrelizumab (multiple sclerosis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. 2018; Available from: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
32. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). General Methods [Internet]. 2017; Available from: https://www.iqwig.de/papierkorb/general-methods_version-5-0_alt.pdf
33. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Ocrelizumab (Ocrevus) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 [citado 2022 may 22]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PP_MS_Apr_30_18_e.pdf
34. Haute Autorité de Santé (HAS). OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppresseur [Internet]. 2018; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/ocrevus_summary_ct16833_en_def.pdf
35. Armoiry X, Späth HM, Henaine AM, Dussart C, Counsell C, Connock M. Ocrelizumab not recommended in France for patients with primary progressive multiple sclerosis while



recommended in England: a review comparing the assessment by HAS and NICE. *Expert Opin Biol Ther* 2021;21(6):741-7.

36. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66(4):460-71.
37. Hess KR. Graphical methods for assessing violations of the proportional hazards assumption in Cox regression. *Stat Med* 1995;14(15):1707-23.
38. EMA EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis [Internet]. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf
39. The Cochrane Collaboration. 8.13.2 Assessing risk of bias from incomplete outcome data [Internet]. 2011 [citado 2022 jun 21]; Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_13_2_assessing_risk_of_bias_from_incomplete_outcome_data.htm
40. Melamed E, Lee MW. Multiple Sclerosis and Cancer: The Ying-Yang Effect of Disease Modifying Therapies. *Front Immunol* 2020;10:2954.
41. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 1999;5(4):283-6.
42. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3):239-45.
43. Mollison D, Sellar R, Bastin M, Mollison D, Chandran S, Wardlaw J, et al. The clinico-radiological paradox of cognitive function and MRI burden of white matter lesions in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2017;12(5):e0177727.
44. Chard D, Trip SA. Resolving the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis. *F1000Research* 2017;6:1828.
45. Uher T, Krasensky J, Sobisek L, Blahova Dusankova J, Seidl Z, Kubala Havrdova E, et al. Cognitive clinico-radiological paradox in early stages of multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(1):81-91.
46. Van Schependom J, Nagels G. Targeting Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis—The Road toward an Imaging-based Biomarker. *Front Neurosci* 2017;11:380.
47. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostat Oxf Engl* 2000;1(1):49-67.
48. Molenberghs G, Geys H, Buyse M. Evaluation of surrogate endpoints in randomized experiments with mixed discrete and continuous outcomes. *Stat Med* 2001;20(20):3023-38.
49. Pike AR, James GA, Drew PD, Archer RL. Neuroimaging predictors of longitudinal disability and cognition outcomes in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;57:103452.
50. Hoffmann-La Roche. A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Adults With

Primary Progressive Multiple Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 [citado 2022 may 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035005>

51. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol* 2021;12:788830.
52. Ng HS, Rosenbult CL, Tremlett H. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19(9):1069-94.
53. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Giovannoni G, Vermersch P, Bernasconi C, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Ann Neurol* 2018;84(4):527-36.
54. Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S. Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5:CD013247.



XI. ANEXOS

Anexo A: Descripción de la estrategia de búsqueda

Para la búsqueda en la Base de Datos PubMed se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 26 de marzo de 2022.



Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive[Mesh] OR Multiple Sclerosis[tiab] OR Disseminated Sclerosis[tiab] OR Progressive Multiple[tiab] OR Relapsing Multiple[tiab] OR Remittent Progressive[tiab] OR Primary Progressive[tiab] OR MS[tiab] OR PRMS[tiab]) AND (Ocrelizumab[Supplementary Concept] OR Ocrelizumab[tiab] OR Ocrevus[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Clinical Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	86

Para la búsqueda en la Base de Datos Cochrane Library se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 26 de marzo de 2022.



Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	294
2	(Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	11169
3	(Disseminated NEAR/3 Sclerosis):ti,ab,kw	13
4	(Progressive NEAR/3 Multiple):ti,ab,kw	1101
5	(Relapsing NEAR/3 Multiple):ti,ab,kw	3205
6	(Remittent NEAR/3 Progressive):ti,ab,kw	0
7	(Primary NEAR/3 Progressive):ti,ab,kw	638
8	MS:ti,ab,kw	20503
9	PRMS:ti,ab,kw	24
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	25344
11	Ocrelizumab:ti,ab,kw	272
12	Ocrevus:ti,ab,kw	14
13	#11 OR #12	272
14	#10 AND #13	230

Para la búsqueda en la Base de Datos Web of Science se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 26 de marzo de 2022.

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	(TS=Multiple Sclerosis, Chronic Progressive OR TI=Multiple Sclerosis OR AB= Multiple Sclerosis OR TI=Disseminated Sclerosis OR AB= Disseminated Sclerosis OR TI=Progressive Multiple OR AB= Progressive Multiple OR TI=Relapsing Multiple OR AB= Relapsing Multiple OR TI=Remittent Progressive OR AB=Remittent Progressive OR TI=Primary Progressive OR AB= Primary Progressive OR TI=MS OR AB=MS OR TI=PRMS OR AB=PRMS) AND (TS=Ocrelizumab OR TI=Ocrelizumab OR AB= Ocrelizumab OR TI=Ocrevus OR AB= Ocrevus) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	130



Para la búsqueda en la Base de Datos LILACS se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 26 de marzo de 2022.

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	(MH Multiple Sclerosis, Chronic Progressive OR ((Multipl\$ OR Disseminat\$ OR Diseminad\$ OR Diseminad\$ OR Progressive OR Progresiv\$ OR Relapsing OR Recorrente OR Recurrente OR Remittent OR Progressive OR Primar\$) AND (Sclerosis OR Escleros\$)) OR MS OR PRMS) AND (Ocrelizumab OR Ocrevus) [Words]	6



Para la búsqueda en la Base de Datos PubMed de evaluaciones económicas se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 25 de mayo de 2022.

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive[Mesh] OR Multiple Sclerosis[tiab] OR Disseminated Sclerosis[tiab] OR Progressive Multiple[tiab] OR Relapsing Multiple[tiab] OR Remittent Progressive[tiab] OR Primary Progressive[tiab] OR MS[tiab] OR PRMS[tiab]) AND (Ocrelizumab[Supplementary Concept] OR Ocrelizumab[tiab] OR Ocrevus[tiab]) AND (Value of Life[Mesh] OR Economics, Dental[Mesh] OR Economics, Hospital[Mesh] OR Economics, Medical[Mesh] OR Economics, Pharmaceutical[Mesh] OR Economics, Nursing[Mesh] OR Fees and Charges[Mesh] OR Budgets[Mesh] OR Models, Economic[Mesh] OR Costs and Cost Analysis[Mesh] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costed[tiab] OR costly[tiab] OR economic*[ti] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR contingent valuat*[tiab] OR "willingness to pay"[tiab] OR conjoint analysis[tiab] OR DALY*[tiab] OR QALY*[tiab])	32

Para la búsqueda en la Base de Datos PubMed de estudios de validación del uso de imágenes de resonancia magnética en esclerosis múltiple se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 25 de mayo de 2022.



Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive[Mesh] OR Multiple Sclerosis[tiab] OR MS[tiab] OR PRMS[tiab]) AND (Regress*[tiab] OR Correlation*[tiab] OR Prognost*[tiab] OR Predict*[tiab] OR Associat*[tiab] OR Relationship[tiab] OR Endpoint*[tiab] OR End Point*[tiab] OR Surroga*[tiab] OR Valid*[tiab]) AND ("Magnetic Resonance Imaging"[mesh] OR "magnetic resonance"[tiab] OR MRI[tiab]) AND (systematic[sb])	86

Para la búsqueda en Google de GPC se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 26 de marzo de 2022.



Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	("primary progressive multiple sclerosis" OR PPMS) AND (guideline* OR GPC) AND (type:pdf)	Revisión de las 10 primeras páginas

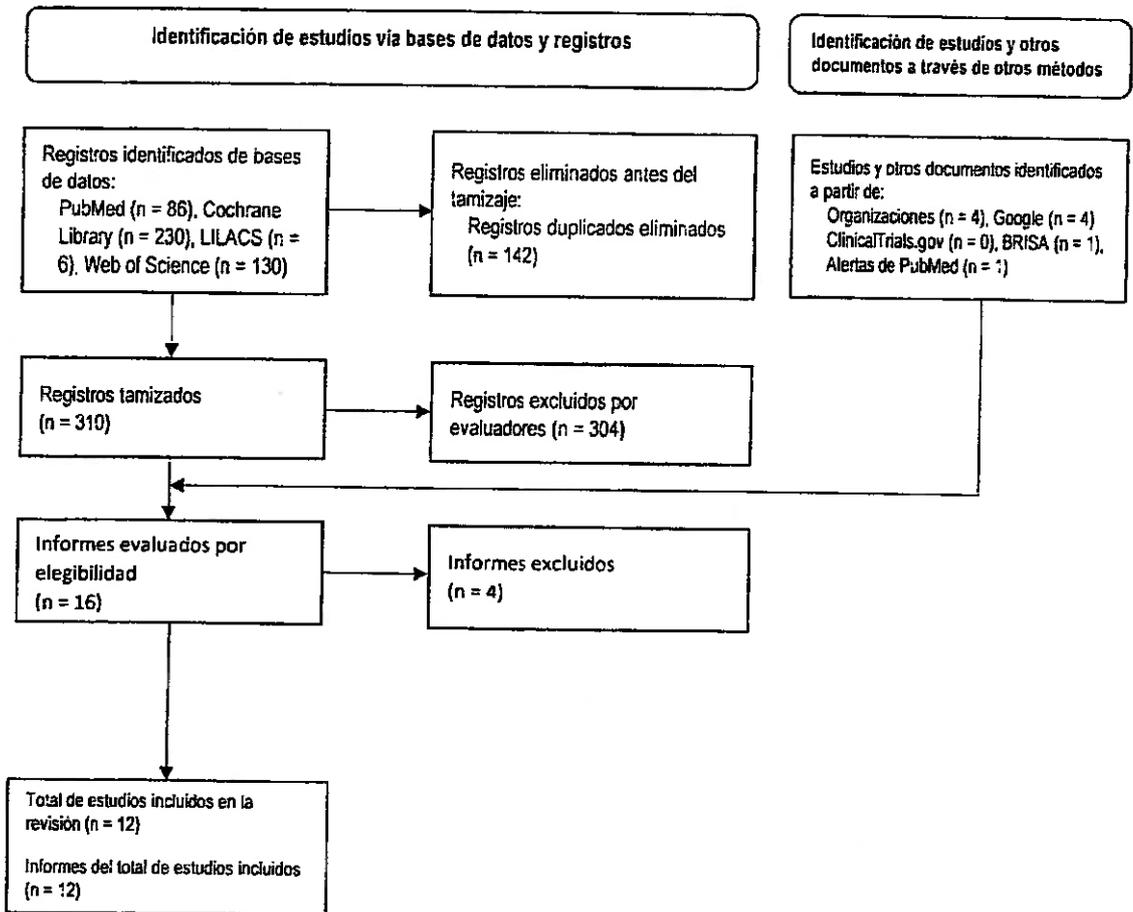


Para la búsqueda en Google de ETS se ha utilizado la siguiente estrategia:

Fecha: 26 de marzo de 2022.

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	("primary progressive multiple sclerosis" OR PPMS) AND ("health technology assessment" OR hta) AND (type:pdf)	Revisión de las 10 primeras páginas

Anexo B: Flujograma de selección de la evidencia



Anexo C: Estudios excluidos a texto completo

Autor/Año	Título	Razón de exclusión
Kaegi 2022 ^[51]	Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders	Revisión sistemática que incluyó al estudio ORATORIO como única evidencia de eficacia y seguridad para la población de interés de la ETC-C.
Ng 2020 ^[52]	Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review	Revisión sistemática que incluyó al estudio ORATORIO como única evidencia de eficacia y seguridad para la población de interés de la ETC-C.
Wolinsky 2018 ^[53]	Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial	Análisis pos-hoc del estudio ORATORIO.
Lin 2022 ^[54]	Ocrelizumab for multiple sclerosis	Revisión sistemática que incluyó al estudio ORATORIO como única evidencia de eficacia y seguridad para la población de interés de la ETC-C.



Anexo D: Resultados de las herramientas utilizadas para valoración de la calidad de la evidencia

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II

Título: 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.

Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	81.0%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	66.6%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	4
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	3
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6



	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	75.0%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	75.0%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85.7%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85.7%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		78.2%

Nota: evaluación realizada por un revisor.

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II

Título: ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis

Dominio	Ítems	Valoración
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6



	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	76.2%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	61.9%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	3
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	60.7%
	Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas
Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente		6
Las recomendaciones clave son fácilmente identificables		6
Puntaje promedio del dominio (%)		85.7%
	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5

	Dominio 5. Aplicabilidad	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5
		Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5
		La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	6
		Puntaje promedio del dominio (%)	75.0%
	Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5
		Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6
		Puntaje promedio del dominio (%)	78.6%
	Valoración global de la GPC		5
	Promedio global (%)		73.0%

Nota: evaluación realizada por un revisor.

Evaluación del riesgo de sesgo del estudio ORATORIO según la herramienta Cochrane risk of bias (RoB) tool

Título: Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.

Autor	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Montalvan et al		?					

Anexo E: Declaración de confidencialidad y conflicto de interés

YO, Akram Abdul Hernández Vásquez

En mi calidad de: (X) desarrollador () revisor en la evaluación de tecnología sanitaria corta (ETS-C) de "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

En conocimiento de la Ley N° 27815, Ley del Código de Ética de la Función Pública y su Reglamento, aprobado por D.S. N° 033-2005-PCM, que establece que el servidor público está prohibido de mantener relaciones o de aceptar situaciones en cuyo contexto sus intereses personales, laborales, económicos o financieros pudieran estar en conflicto con el cumplimiento de los deberes y funciones a su cargo; obtener o procurar beneficios o ventajas indebidas, para sí o para otros, mediante el uso de su cargo, autoridad, influencia o apariencia de influencia y participar en transacciones u operaciones financieras utilizando información privilegiada de la entidad a la que pertenece o que pudiera tener acceso a ella por su condición o ejercicio del cargo que desempeña, ni debe permitir el uso impropio de dicha información para el beneficio de algún interés, con la finalidad de mantener la objetividad, neutralidad y confidencialidad en el proceso de elaboración de ETS-C, declaro como servidor/ciudadano:



1. Empleo o consultoría

En el presente o en los últimos 5 años, recibo o he recibido algún tipo de remuneración de una institución privada alguna otra organización con interés en la ETS asignada.

Condición laboral	Declaración	
Contratado o contratada	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Consultor o consultora (incluye servicios de asesoría técnica entre otros)	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>



2. Apoyo e investigación

En el presente o en los últimos 2 años he prestado servicios o he recibido financiamiento en otra entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Apoyo	Declaración	
Apoyo en investigación: incluye financiamiento, colaboración, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Apoyo no monetario que incluye equipamiento, instalaciones, asistentes de investigación, pago de viajes a reuniones de trabajo, y otros.	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Apoyo (incluye honorarios) por pertenecer a un grupo de conferencistas, dar conferencias, o entrenamiento para instituciones comerciales u otras organizaciones con algún tipo de interés en la ETS.	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

3. Financiamiento en formación académica y capacitación

En el presente o en los últimos 5 años he recibido financiamiento para formación académica de una entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Financiamiento	Declaración	
Financiamiento de la formación de pre o post grado	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Capacitaciones y becas de cursos o congresos	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

4. Interés por inversión

Tengo actualmente o he tenido en los últimos 5 años inversión en otra institución que tiene algún interés en la ETS asignada (Por favor incluir inversiones indirectas (sociedad conyugal, familiar).

Intereses por inversiones	Declaración	
Acciones, bonos y otras opciones de manejo de valores	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Intereses en empresas comerciales (ejemplo: propiedades, asociaciones, empresas conjuntas, membresías o manejo de interés de empresas)	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

5. Propiedad Intelectual

Tengo derechos sobre alguna propiedad intelectual que pueda ser beneficiada o perjudicada por los resultados de la ETS asignada.

Propiedad Intelectual	Declaración	
Patentes, marcas o derechos de autor (incluyendo solicitudes de patentes)	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Propiedad sobre "conocimiento de cómo se produce" en una materia tecnológica o proceso	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

6. Posiciones o declaraciones públicas en los últimos cinco años

Posición o declaración	Declaración	
Como parte de un proceso regulatorio, legislativo o judicial, he emitido una opinión o testimonio de experto relacionado a la tarea asignada para una entidad comercial u otro tipo de organización con fines de lucro.	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
He ocupado algún cargo o puesto de trabajo en alguna entidad, de forma remunerada o no remunerada, en la cual he representado los intereses o defendido, alguna posición relacionada a la ETS asignada	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

.....

7. Que NO haré de conocimiento a terceros lo que durante el proceso de la elaboración de la ETS-C se discuta o acuerde.

8. Que he leído y comprendido los lineamientos sobre conflicto de interés mencionados en esta declaración y me comprometo a respetarlos y cumplirlos, así como mantener la confidencialidad durante el proceso de elaboración de la presente ETS-C.

9. Que es de mi responsabilidad declarar la existencia de cualquier conflicto de interés.

Confirmando que he revisado mis actividades y que he proporcionado toda la información pertinente en relación con una entidad u organización con la que yo podría ser capaz de encontrarme en una situación de conflicto de interés.

Convengo en informar cualquier cambio que pueda producirse en relación con mi declaración de forma inmediata.




.....
Firma

Nº DNI 40535630

Fecha 24/05/2022



Anexo E: Declaración de confidencialidad y conflicto de interés

YO, Vladimir Ernesto Santos Sanchez

En mi calidad de: () desarrollador (X) revisor en la evaluación de tecnología sanitaria corta (ETS-C) de "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

En conocimiento de la Ley N° 27815, Ley del Código de Ética de la Función Pública y su Reglamento, aprobado por D.S. N° 033-2005-PCM, que establece que el servidor público está prohibido de mantener relaciones o de aceptar situaciones en cuyo contexto sus intereses personales, laborales, económicos o financieros pudieran estar en conflicto con el cumplimiento de los deberes y funciones a su cargo; obtener o procurar beneficios o ventajas indebidas, para sí o para otros, mediante el uso de su cargo, autoridad, influencia o apariencia de influencia y participar en transacciones u operaciones financieras utilizando información privilegiada de la entidad a la que pertenece o que pudiera tener acceso a ella por su condición o ejercicio del cargo que desempeña, ni debe permitir el uso impropio de dicha información para el beneficio de algún interés, con la finalidad de mantener la objetividad, neutralidad y confidencialidad en el proceso de elaboración de ETS-C, declaro como servidor/ciudadano:



1. Empleo o consultoría

En el presente o en los últimos 5 años, recibo o he recibido algún tipo de remuneración de una institución privada alguna otra organización con interés en la ETS asignada.

Condición laboral	Declaración	
Contratado o contratada	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Consultor o consultora (incluye servicios de asesoría técnica entre otros)	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

2. Apoyo e investigación

En el presente o en los últimos 2 años he prestado servicios o he recibido financiamiento en otra entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Apoyo	Declaración	
Apoyo en investigación: incluye financiamiento, colaboración, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Apoyo no monetario que incluye equipamiento, instalaciones, asistentes de investigación, pago de viajes a reuniones de trabajo, y otros.	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Apoyo (incluye honorarios) por pertenecer a un grupo de conferencistas, dar conferencias, o entrenamiento para instituciones comerciales u otras organizaciones con algún tipo de interés en la ETS.	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

3. Financiamiento en formación académica y capacitación

En el presente o en los últimos 5 años he recibido financiamiento para formación académica de una entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Financiamiento	Declaración	
Financiamiento de la formación de pre o post grado	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
Capacitaciones y becas de cursos o congresos	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No

4. Interés por inversión

Tengo actualmente o he tenido en los últimos 5 años inversión en otra institución que tiene algún interés en la ETS asignada (Por favor incluir inversiones indirectas (sociedad conyugal, familiar).

Intereses por inversiones	Declaración	
Acciones, bonos y otras opciones de manejo de valores	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
Intereses en empresas comerciales (ejemplo: propiedades, asociaciones, empresas conjuntas, membresías o manejo de interés de empresas)	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No

5. Propiedad Intelectual

Tengo derechos sobre alguna propiedad intelectual que pueda ser beneficiada o perjudicada por los resultados de la ETS asignada.

Propiedad Intelectual	Declaración	
Patentes, marcas o derechos de autor (incluyendo solicitudes de patentes)	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
Propiedad sobre "conocimiento de cómo se produce" en una materia tecnológica o proceso	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No

6. Posiciones o declaraciones públicas en los últimos cinco años

Posición o declaración	Declaración	
Como parte de un proceso regulatorio, legislativo o judicial, he emitido una opinión o testimonio de experto relacionado a la tarea asignada para una entidad comercial u otro tipo de organización con fines de lucro.	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
He ocupado algún cargo o puesto de trabajo en alguna entidad, de forma remunerada o no remunerada, en la cual he representado los intereses o defendido, alguna posición relacionada a la ETS asignada	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

.....

7. Que NO haré de conocimiento a terceros lo que durante el proceso de la elaboración de la ETS-C se discuta o acuerde.

8. Que he leído y comprendido los lineamientos sobre conflicto de interés mencionados en esta declaración y me comprometo a respetarlos y cumplirlos, así como mantener la confidencialidad durante el proceso de elaboración de la presente ETS-C.

9. Que es de mi responsabilidad declarar la existencia de cualquier conflicto de interés.

Confirmando que he revisado mis actividades y que he proporcionado toda la información pertinente en relación con una entidad u organización con la que yo podría ser capaz de encontrarme en una situación de conflicto de interés.

Convengo en informar cualquier cambio que pueda producirse en relación con mi declaración de forma inmediata.



[Handwritten signature]
.....

Firma

N° DNI 09908495

Fecha 17/08/2022



Anexo E: Declaración de confidencialidad y conflicto de interés

YO, Verónica Victoria Peralta Aguilar

En mi calidad de: () desarrollador (X) revisor en la evaluación de tecnología sanitaria corta (ETS-C) de "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

En conocimiento de la Ley N° 27815, Ley del Código de Ética de la Función Pública y su Reglamento, aprobado por D.S. N° 033-2005-PCM, que establece que el servidor público está prohibido de mantener relaciones o de aceptar situaciones en cuyo contexto sus intereses personales, laborales, económicos o financieros pudieran estar en conflicto con el cumplimiento de los deberes y funciones a su cargo; obtener o procurar beneficios o ventajas indebidas, para sí o para otros, mediante el uso de su cargo, autoridad, influencia o apariencia de influencia y participar en transacciones u operaciones financieras utilizando información privilegiada de la entidad a la que pertenece o que pudiera tener acceso a ella por su condición o ejercicio del cargo que desempeña, ni debe permitir el uso impropio de dicha información para el beneficio de algún interés, con la finalidad de mantener la objetividad, neutralidad y confidencialidad en el proceso de elaboración de ETS-C, declaro como servidor/ciudadano:

1. Empleo o consultoría

En el presente o en los últimos 5 años, recibo o he recibido algún tipo de remuneración de una institución privada alguna otra organización con interés en la ETS asignada.

Condición laboral	Declaración	
	Sí	No
Contratado o contratada	Sí	No
Consultor o consultora (incluye servicios de asesoría técnica entre otros)	Sí	No

2. Apoyo e investigación

En el presente o en los últimos 2 años he prestado servicios o he recibido financiamiento en otra entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Apoyo	Declaración	
	Sí	No
Apoyo en investigación: incluye financiamiento, colaboración, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos	Sí	No
Apoyo no monetario que incluye equipamiento, instalaciones, asistentes de investigación, pago de viajes a reuniones de trabajo, y otros.	Sí	No
Apoyo (incluye honorarios) por pertenecer a un grupo de conferencistas, dar conferencias, o entrenamiento para instituciones comerciales u otras organizaciones con algún tipo de interés en la ETS.	Sí	No

3. Financiamiento en formación académica y capacitación

En el presente o en los últimos 5 años he recibido financiamiento para formación académica de una entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Financiamiento	Declaración	
Financiamiento de la formación de pre o post grado	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
Capacitaciones y becas de cursos o congresos	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No

4. Interés por inversión

Tengo actualmente o he tenido en los últimos 5 años inversión en otra institución que tiene algún interés en la ETS asignada (Por favor incluir inversiones indirectas (sociedad conyugal, familiar).



Intereses por inversiones	Declaración	
Acciones, bonos y otras opciones de manejo de valores	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
Intereses en empresas comerciales (ejemplo: propiedades, asociaciones, empresas conjuntas, membresías o manejo de interés de empresas)	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No

5. Propiedad Intelectual

Tengo derechos sobre alguna propiedad intelectual que pueda ser beneficiada o perjudicada por los resultados de la ETS asignada.



Propiedad Intelectual	Declaración	
Patentes, marcas o derechos de autor (incluyendo solicitudes de patentes)	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
Propiedad sobre "conocimiento de cómo se produce" en una materia tecnológica o proceso	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No



6. Posiciones o declaraciones públicas en los últimos cinco años

Posición o declaración	Declaración	
Como parte de un proceso regulatorio, legislativo o judicial, he emitido una opinión o testimonio de experto relacionado a la tarea asignada para una entidad comercial u otro tipo de organización con fines de lucro.	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
He ocupado algún cargo o puesto de trabajo en alguna entidad, de forma remunerada o no remunerada, en la cual he representado los intereses o defendido, alguna posición relacionada a la ETS asignada	Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

.....
.....
.....

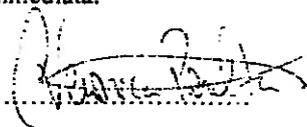
7. Que NO haré de conocimiento a terceros lo que durante el proceso de la elaboración de la ETS-C se discuta o acuerde.

8. Que he leído y comprendido los lineamientos sobre conflicto de interés mencionados en esta declaración y me comprometo a respetarlos y cumplirlos, así como mantener la confidencialidad durante el proceso de elaboración de la presente ETS-C.

9. Que es de mi responsabilidad declarar la existencia de cualquier conflicto de interés.

Confirmando que he revisado mis actividades y que he proporcionado toda la información pertinente en relación con una entidad u organización con la que yo podría ser capaz de encontrarme en una situación de conflicto de interés.

Convengo en informar cualquier cambio que pueda producirse en relación con mi declaración de forma inmediata.



Firma

Nº DNI 43610701

Fecha 17/08/2022



Anexo E: Declaración de confidencialidad y conflicto de interés

YO, José Alfredo Zavala Loayza

En mi calidad de: () desarrollador (X) revisor en la evaluación de tecnología sanitaria corta (ETS-C) de "Eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva"

En conocimiento de la Ley N° 27815, Ley del Código de Ética de la Función Pública y su Reglamento, aprobado por D.S. N° 033-2005-PCM, que establece que el servidor público está prohibido de mantener relaciones o de aceptar situaciones en cuyo contexto sus intereses personales, laborales, económicos o financieros pudieran estar en conflicto con el cumplimiento de los deberes y funciones a su cargo; obtener o procurar beneficios o ventajas indebidas, para sí o para otros, mediante el uso de su cargo, autoridad, influencia o apariencia de influencia y participar en transacciones u operaciones financieras utilizando información privilegiada de la entidad a la que pertenece o que pudiera tener acceso a ella por su condición o ejercicio del cargo que desempeña, ni debe permitir el uso impropio de dicha información para el beneficio de algún interés, con la finalidad de mantener la objetividad, neutralidad y confidencialidad en el proceso de elaboración de ETS-C, declaro como servidor/ciudadano:



1. Empleo o consultoría

En el presente o en los últimos 5 años, recibo o he recibido algún tipo de remuneración de una institución privada alguna otra organización con interés en la ETS asignada.

Condición laboral	Declaración	
	Sí	No
Contratado o contratada	Sí	No
Consultor o consultora (incluye servicios de asesoría técnica entre otros)	Sí	No

2. Apoyo e investigación

En el presente o en los últimos 2 años he prestado servicios o he recibido financiamiento en otra entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Apoyo	Declaración	
	Sí	No
Apoyo en investigación: incluye financiamiento, colaboración, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos	Sí	No
Apoyo no monetario que incluye equipamiento, instalaciones, asistentes de investigación, pago de viajes a reuniones de trabajo, y otros.	Sí	No
Apoyo (incluye honorarios) por pertenecer a un grupo de conferencistas, dar conferencias, o entrenamiento para instituciones comerciales u otras organizaciones con algún tipo de interés en la ETS.	Sí	No

3. Financiamiento en formación académica y capacitación

En el presente o en los últimos 5 años he recibido financiamiento para formación académica de una entidad comercial u otro tipo de organización relacionada con la ETS asignada.

Financiamiento	Declaración	
Financiamiento de la formación de pre o post grado	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Capacitaciones y becas de cursos o congresos	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

4. Interés por inversión

Tengo actualmente o he tenido en los últimos 5 años inversión en otra institución que tiene algún interés en la ETS asignada (Por favor incluir inversiones indirectas (sociedad conyugal, familiar).



Intereses por inversiones	Declaración	
Acciones, bonos y otras opciones de manejo de valores	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Intereses en empresas comerciales (ejemplo: propiedades, asociaciones, empresas conjuntas, membresías o manejo de interés de empresas)	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>



5. Propiedad Intelectual

Tengo derechos sobre alguna propiedad intelectual que pueda ser beneficiada o perjudicada por los resultados de la ETS asignada.



Propiedad Intelectual	Declaración	
Patentes, marcas o derechos de autor (incluyendo solicitudes de patentes)	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
Propiedad sobre "conocimiento de cómo se produce" en una materia tecnológica o proceso	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

6. Posiciones o declaraciones públicas en los últimos cinco años

Posición o declaración	Declaración	
Como parte de un proceso regulatorio, legislativo o judicial, he emitido una opinión o testimonio de experto relacionado a la tarea asignada para una entidad comercial u otro tipo de organización con fines de lucro.	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
He ocupado algún cargo o puesto de trabajo en alguna entidad, de forma remunerada o no remunerada, en la cual he representado los intereses o defendido, alguna posición relacionada a la ETS asignada	Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

.....

7. Que NO haré de conocimiento a terceros lo que durante el proceso de la elaboración de la ETS-C se discuta o acuerde.