
Ocrelizumab per al tractament de l'esclerosi múltiple en pacients adults

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
15 de gener de 2019

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Luís Brieva, Ester Moral.
- Experts clínics externs: Jordi Ríó (Servei de Neurologia-Neuroimmunologia. Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya. Hospital Universitari Vall d'Hebron), Cristina Ramo (Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) i Sergio Martínez-Yélamos (Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Núria Fonts, Anna Feliu.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Ocrelizumab per al tractament d'esclerosi múltiple en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1.	Descripció del problema de salut	6
2.2.	Tractament de la malaltia.....	7
3.	Àrea descriptiva del medicament	8
3.1.	Mecanisme d'acció	9
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	9
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	9
3.4.	Utilització en poblacions especials	10
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	11
4.	Evidència disponible	11
5.	Avaluació de l'eficàcia	12
5.1.	Assaigs clínics	12
	Característiques principals dels assaigs.....	12
	Variables utilitzades als assaigs.....	14
	Característiques dels pacients inclosos.....	15
	Resultats	16
6.	Avaluació de la seguretat.....	23
6.1.	Esdeveniments adversos	23
	Esdeveniments adversos més freqüents.....	23
	Esdeveniments adversos greus	24
	Discontinuations per esdeveniments adversos	25
	Altres esdeveniments adversos d'interès	25
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	26
	Contraindicacions:	26
	Precaucions:.....	26
	Interaccions:	27
6.3.	Pla de gestió de riscos.....	28
7.	Validesa interna i aplicabilitat.....	28

8. Àrea econòmica.....	33
8.1. Cost del tractament.....	33
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats.....	35
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	35
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	36
Annex 2. Informació sobre els comparador	39
Bibliografia.....	43

1. Punts clau

- Ocrelizumab és un anticòs monoclonal humanitzat que actua de forma selectiva contra limfòcits B que expressen l'antigen de superfície cel·lular CD20, un mecanisme d'acció diferent a tots els fàrmacs actualment aprovats per a l'EM.
- En els estudis OPERA I i OPERA II, en pacients amb esclerosi múltiple amb formes recidivants (EMR), ocrelizumab ha demostrat reduir en un 46% la taxa anualitzada de brotades a les 96 setmanes (HR agregada= 0,53 [IC 95%: 0,43-0,66]) i en un 40% el risc de progressió de la discapacitat (HR agregada= 0,60 [IC 95%: 0,45-0,81]) en comparació a interferó beta-1a sc, un dels fàrmacs utilitzats en la primera línia de tractament en l'EM. La magnitud de l'efecte observat amb ocrelizumab es considera clínicament rellevant.
- La població amb EMR inclosa en aquests estudis presentava majoritàriament esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR). Els resultats obtinguts en la població amb esclerosi múltiple secundària progressiva (EM-SP) amb brotades van ser consistents amb la població global de l'estudi però cal tenir en compte que el nombre de pacients amb EM-SP era baix (<10%) i que aquests es van identificar de forma retrospectiva en base a una definició no pre-especificada.
- Tot i la manca de comparacions directes amb altres teràpies modificadores de la malaltia (TMM) a part de l'interferó beta-1a sc i de les limitacions que això suposa, ocrelizumab sembla presentar una eficàcia superior a les TMM utilitzades en primera línia de tractament de l'EMR.
- Ocrelizumab és el primer fàrmac autoritzat en l'esclerosi múltiple primària progressiva (EM-PP).
- A l'estudi ORATORIO, que va incloure pacients amb EM-PP, ocrelizumab va demostrar una reducció del 24% en el risc de progressió de la discapacitat mantinguda ≥ 12 setmanes respecte placebo (HC 0,76 [IC 95%: 0,59-0,98]; $p=0,0321$) a les 120 setmanes de tractament. L'EMA ha considerat que la magnitud de l'efecte del fàrmac és modest.
- Pel que fa a la **seguretat**, ocrelizumab presenta un perfil d'efectes adversos conegut pel seu mecanisme d'acció. Els principals problemes són les reaccions infusionals, generalment manejables, i les infeccions. Hi ha incerteses en el risc infeccions oportunistes greus a llarg termini i en el risc potencial de carcinogenicitat.
- Les principals diferències respecte als altres fàrmacs autoritzats per al tractament de l'EMR o EM-RR activa o molt activa (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab i ocrelizumab), són el règim posològic i el tipus d'efectes adversos.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:
ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia crònica del sistema nerviós central (SNC) que es caracteritza per inflamació, desmielinització, cicatrització glial i degeneració neuroaxonal¹. La seva etiologia no és del tot coneguda, tot i que es creu que es tracta d'una malaltia autoimmunitària desencadenada per algun factor ambiental desconegut associat a una predisposició genètica.

S'estima que a nivell mundial l'EM afecta a 2,3 milions de persones². La prevalença a Espanya se situa al voltant de 80-100 casos per 100.000 habitants. Això implica que quasi 50.000 persones estan afectades d'EM a Espanya^{3,4,5}. És la causa més important de discapacitat no traumàtica en l'adult jove i també és una malaltia capaç de reduir significativament l'esperança de vida. Sol aparèixer entre la segona i quarta dècada de la vida i presenta un curs clínic variable i impredecible. L'EM causa símptomes des de lleus fins a discapacitants que comporten problemes de mobilitat, visió, de coordinació, de funció cognitiva, fatiga i dolor. És més freqüent en dones que en homes (dos terços dels pacients són dones), excepte en la forma primàriament progressiva on no hi ha diferència entre gèneres.

Clàssicament, l'EM s'ha classificat en 4 categories clíniques en funció de l'aparició i/o freqüència de brotades i el patró de la progressió de la malaltia (Lublin, 1996)⁶: esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR), esclerosi múltiple secundària progressiva (EM-SP), esclerosi múltiple primària progressiva (EM-PP), i esclerosi múltiple progressiva recidivant (EM-PR).

Recentment, s'ha revisat la classificació establerta per a l'EM i s'ha considerat necessària la seva modificació, adequant-la als coneixements actuals de la patologia⁷:

- L'EM-RR pot ser classificada en EM-RR activa i EM-RR no activa. Per ser classificada com a activa ha de presentar activitat clínica (brotades) o activitat radiològica (lesions captants de gadolini o lesions noves o augmentades en T2) amb avaluació mínima anual.
- L'EM progressiva, sigui primària o secundària, es subclassifica en 4 subcategories: activa i amb progressió, activa sense progressió, no activa però amb progressió, i no activa i sense progressió (EM estable). L'EM-PR com a tal desapareix i passa a ser categoritzada com a EM primària progressiva amb activitat.

En aproximadament el 85% dels pacients presenten inicialment el fenotip d'**EM-RR**, que es caracteritza per episodis aguts i impredecibles de disfunció neurològica (brotades) amb recuperació variable (completa o amb seqüeles i dèficit residual després de la recuperació), i un període d'estabilitat clínica (sense progressió de la malaltia). Més del 50% dels pacients amb EM-RR desenvolupa **EM-SP** després d'uns 10 anys aproximadament de l'inici de la malaltia, que es caracteritza per un empitjorament neurològic sostingut amb o sense brotades sobreafegides, després d'un període inicial d'EM-RR.

El terme EM recidivant (**EMR**) fa referència tant a l'EM-RR com a l'EM-SP que continua cursant amb brotades.

L'**EM-PP** és la forma clínica menys freqüent i representa el 10-15 % dels pacients. Es manifesta amb un empitjorament neurològic progressiu des de l'inici de la malaltia amb infreqüents brotades sobreafegides. La mitjana d'edat d'inici es situa al voltant dels 40 anys. La mediana de temps que aquests pacients necessiten ajuda per caminar es calcula d'uns 8 anys i menys de 20 anys per haver d'utilitzar cadira de rodes, el doble de ràpid que els pacients que debuten amb EM-RR².

Una proporció més elevada de pacients amb EM-PP presenten d'inici deteriorament motor, atàxia cerebel·losa i símptomes del tronc cerebral en comparació als pacients que debuten amb EM-RR. La taxa de progressió de la discapacitat, un cop s'estableix una progressió constant, no sembla que difereixi entre els diferents subtipus.

Els criteris McDonald (revisió 2017)⁸ són els acceptats actualment per confirmar un diagnòstic d'EM. Donat que fins el moment no existeix cap prova patognomònica, en pacients amb un quadre clínic suggestiu d'EM s'utilitzen aquests criteris per establir el diagnòstic amb certesa i es requereix la demostració de lesions al SNC disseminades en espai i temps i l'exclusió d'altres malalties neurològiques que puguin tenir una presentació similar a l'EM.

La ressonància magnètica (RM) és una prova reproduïble essencial per a la identificació de les plaques desmielinitzants que caracteritzen l'EM. Més enllà del seu paper clau per establir-ne el diagnòstic, també permet la monitorització de l'activitat de la malaltia ja que diversos paràmetres obtinguts de les imatges de la RM s'han relacionat amb l'activitat clínica de l'EM com, per exemple, les noves lesions en T2 o augment de la mida de les existents i les lesions realçades amb gadolini.

Les brotades es consideren l'expressió clínica de les lesions focals inflamatòries agudes mentre que la progressió de la discapacitat està més associada a la desmielinització, el deteriorament de la remielinització, la pèrdua axonal i la pèrdua neuronal. La progressió de la discapacitat independentment de les brotades és un fenomen comú tant en l'EMR com en l'EM-PP.

2.2. Tractament de la malaltia

No existeix un tractament curatiu per a l'EM. L'objectiu del tractament és el control de l'activitat de la malaltia per reduir la freqüència i la gravetat de les brotades i prevenir o retardar l'acumulació de la discapacitat. L'ideal del tractament de l'EM és la consecució del control clínic complet (absència de brotades i de progressió) i de neuroimatge (estabilització de les lesions en RM), la denominada NEDA (*no evidence of disease activity*)⁹.

Actualment, la presència d'activitat és un dels requisits per inicial tractament. Tot i que no existeix una definició unànime, pot definir-se com a malaltia activa l'existència de brotades o noves lesions en una RM al darrer any⁹.

El tractament de l'EM inclou tant el tractament simptomàtic de les complicacions, com el tractament de les brotades agudes (corticoides) i les teràpies modificadores de la malaltia (TMM) (veure annex 2).

Avui en dia, es disposa de les següents TMM per al tractament de l'**EM-RR**: quatre interferons beta (l'interferó beta-1a subcutani [sc] o intramuscular [im], l'interferó beta-1b sc i peginterferó beta-1a sc), l'acetat de glatiràmer sc i les teràpies orals teriflunomida i dimetil fumarat, que són considerats els fàrmacs de primera línia pel tractament de l'EM-RR i natalizumab, fingolimod i alemtuzumab, que s'utilitzen com a fàrmacs de segona línia o en EM d'inici ràpid. Pel que fa a les formes **EM-SP amb brotades**, els únics medicaments autoritzats són l'interferó beta-1b i 1a sc. A la pràctica clínica, tot i que no en té la indicació, també s'utilitza rituximab. La mitoxantrona en té l'aprovació però ha quedat pràcticament en desús per la seva toxicitat.

Recentment, s'ha aprovat dos nous fàrmacs, ocrelizumab, un anticòs monoclonal anti CD20, i cladribina, un anàleg nucleòsid de la desoxiadenosina, indicats per l'EMR activa i molt activa, respectivament, que amplien l'arsenal terapèutic per a aquesta indicació.

Pel que fa a l'**EM-PP**, s'han dut a terme estudis de fase III amb acetat de glatiràmer, mitoxantrona, interferó beta-1a im, interferó beta-1b, fingolimod, natalizumab i un estudi de fase II/III amb rituximab que no han demostrat disminuir significativament la discapacitat, que és l'objectiu principal del tractament en aquests pacients. És per això que el tractament de l'EM-PP es considera una necessitat mèdica no coberta². Ocrelizumab és el primer fàrmac que s'ha aprovat per a aquesta indicació. A la pràctica clínica s'utilitza, fora d'indicació, rituximab. Altres fàrmacs com són micofenolat de mofetil, ciclofosfamida o azatioprina s'utilitzen de forma marginal¹⁰.

3. Àrea descriptiva del medicament¹¹

Taula 1. Característiques d'ocrelizumab

Ocrelizumab (Ocrevus®)	
Laboratori	Roche Registration Limited
Presentacions	Ocrevus® 300 mg concentrat per a solució per a perfusió, 1 vial de 10 ml.
Excipients de declaració obligatòria	Lecitina de soja
Codi ATC	L04AA36: Immunosupressors. Immunosupressors selectius.
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de comercialització	01/01/2019
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (<https://goo.gl/NWrwU3>) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Ocrelizumab és un anticòs monoclonal humanitzat recombinant que actua de forma selectiva contra limfòcits B que expressen l'antigen de superfície cel·lular CD20.

El mecanisme exacte a través dels quals ocrelizumab exerceix els seus efectes en l'EM no està del tot clar, però es creu que està implicat en la immunomodulació mitjançant la reducció del nombre i funció dels limfòcits B que expressen CD20. Un cop el fàrmac s'uneix a la superfície cel·lular redueix de forma selectiva els limfòcits B que expressen CD20 a través de fagocitosi cel·lular dependent d'anticossos, citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos, citotoxicitat dependent del complement i apoptosi. Es conserva la capacitat de reconstitució dels limfòcits B i la immunitat humoral preexistent. A més, la immunitat innata i el número total de limfòcits T no es veuen afectats.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (08.01.2018):

- Tractament de pacients adults amb esclerosi múltiple amb formes recidivants (EMR) amb malaltia activa definida per característiques clíniques o d'imatge.
- Tractament de pacients adults amb esclerosi múltiple primària progressiva (EMPP) primerenca, en referència a la durada de la malaltia i al nivell de discapacitat, i que presenten activitat inflamatòria a les proves d'imatge.

FDA (28.03.2018)

- Tractament de pacients amb esclerosi múltiple amb formes recidivants o primària progressiva.

La indicació de l'FDA és menys restrictiva que l'aprovada per l'EMA.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi inicial d'ocrelizumab és de 600 mg s'administra en 2 perfusions iv separades: primer una perfusió de 300 mg seguida d'una segona perfusió de 300 mg dos setmanes més tard (veure taula 2).

Les dosis següents d'ocrelizumab s'administren en dosis úniques de 600 mg iv cada 6 mesos (veure taula 2). La dosi subsegüent de 600 mg s'ha d'administrar 6 mesos després de la primera perfusió de la dosi inicial. S'ha de mantenir un interval mínim de 5 mesos entre cada dosi d'ocrelizumab.

Cal premedicació abans de cada perfusió d'ocrelizumab per tal de reduir les reaccions greus relacionades amb la perfusió (RRP): metilprednisolona 100 mg iv o equivalent (30 minuts abans de la perfusió) i un antihistamínic (30-60 minuts abans de la perfusió). Addicionalment, es pot considerar utilitzar un antipirètic com el paracetamol 30-50 minuts abans de la perfusió. S'ha de vigilar el pacient durant i fins, com a mínim, una hora després de finalitzar la perfusió.

Les mesures a seguir en cas de l'aparició d'RRP (finalitzar la perfusió, disminuir la velocitat, etc.) estan especificades a la fitxa tècnica: <https://goo.gl/NWrwU3>. No es recomana reduir la dosi d'ocrelizumab.

Taula 2. Dosis, calendari i instruccions d'administració d'ocrelizumab

Administració d'ocrelizumab		Instruccions per a la perfusió
DOSI INICIAL (600 mg) dividida en 2 perfusions	Perfusió 1: 300 mg en 250 mL de SF*	<ul style="list-style-type: none"> •Iniciar la perfusió a una velocitat de 30 ml/hora durant 30 minuts.
	Perfusió 2: 300 mg en 250 mL de SF* (2 setmanes més tard)	<ul style="list-style-type: none"> •Cada 30 minuts es pot augmentar la velocitat en 30 ml/hora, fins a un màxim de 180 ml/hora. •Cada perfusió ha d'administrar-se en 2,5 hores aproximadament.
DOSIS POSTERIORES (600 mg) Perfusió única cada 6 mesos	600 mg en 500 ml de SF*	<ul style="list-style-type: none"> •Iniciar la perfusió a una velocitat de 40 ml/hora durant 30 minuts. •Cada 30 minuts es pot augmentar la velocitat en 40 ml/h, fins a un màxim de 200 ml/hora. •Cada perfusió ha d'administrar-se en 3,5 hores aproximadament.

* La solució per a perfusió diluïda ha d'administrar-se mitjançant un equip de perfusió amb un filtre en línia de 0,2 o 0,22 micres.

El vial d'ocrelizumab s'ha de conservar a la nevera. Abans d'iniciar la perfusió iv, el contingut de la bossa de perfusió ha d'estar a temperatura ambient per evitar una reacció a la perfusió deguda a l'administració de la solució a temperatures baixes.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No es requereix ajust de dosi en pacients >55 anys segons es dedueix de les dades limitades de què es disposa. Els pacients inclosos en els assajos en marxa segueixen en tractament amb la dosi de 600 mg cada 6 mesos després de complir els 55 anys.
Pediatría	No s'ha establert la seguretat i eficàcia d'ocrelizumab en nens i adolescents <18 anys. No es disposa de dades.
Insuficiència renal i hepàtica	No s'ha estudiat formalment en pacients amb insuficiència renal o amb insuficiència hepàtica. Al assajos es van incloure pacients amb insuficiència renal i hepàtica lleu. No hi ha experiència en pacients amb insuficiència renal o insuficiència hepàtica moderada i greu. Ocrelizumab s'elimina per catabolisme, pel que no es preveu que sigui necessari realitzar un canvi de dosi en pacients amb insuficiència renal o amb insuficiència hepàtica.

Embaràs i lactància	<p>Existeixen poques dades sobre l'ús d'ocrelizumab en dones embarassades. S'han notificat depleció de linfòcits B perifèrics i linfocitopènia de caràcter transitori en nens nascuts de mares exposades a altres anticossos anti-CD20 durant l'embaràs. Els estudis en animals no indiquen efectes teratògens. Es va observar toxicitat per a la reproducció en estudis de desenvolupament pre i postnatal. S'ha d'evitar l'ús d'ocrelizumab durant l'embaràs a menys que el benefici potencial per a la mare superi el risc potencial per al fetus.</p> <p>Es desconeix si ocrelizumab o els seus metabòlits s'excreten en la llet materna humana. Les dades farmacodinàmiques disponibles en animals han demostrat l'excreció d'ocrelizumab en la llet. No es pot excloure el risc en els recent nascuts/lactants. S'ha d'indicar a les dones que interrompin la lactància durant el tractament amb ocrelizumab.</p>
----------------------------	---

3.5. Dades farmacocinètiques

L'àrea sota la corba (AUC) després de la quarta dosi de 600 mg d'ocrelizumab va ser de 3,510 µg/ml ·dia i la concentració màxima ($C_{m\grave{a}x}$) mitjana va ser de 212 µg/ml en l'EMR (perfusió de 600 mg) i 141 µg/ml en l'EMPP (perfusions de 300 mg).

El volum de distribució central va ser de 2,78 litres. No s'ha estudiat directament el metabolisme d'ocrelizumab ja que els anticossos s'eliminen principalment per catabolisme (p.ex. ruptura en pèptids i aminoàcids). Es va estimar un aclariment constant de 0,17 litres/dia i un aclariment inicial depenent del temps de 0,0489 litres /dia, que es va reduir amb una semivida de 33 setmanes. La semivida d'eliminació terminal va ser de 26 dies.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals d'abril de 2018. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'ocrelizumab per al tractament de l'esclerosi múltiple prové de 2 estudis pivot fase III per a l'EMR i 1 estudi pivot per a l'EM-PP.

Per a l'EMR (2 estudis de disseny idèntic i mateix objectiu):

- Estudi OPERA I (WA21092) (NCT01247324)¹²: respecte interferó beta-1a sc, de 96 setmanes de durada, amb una fase d'extensió oberta de fins a 4 anys.
- Estudi OPERA II (WA21093) (NCT01412333)¹²: respecte interferó beta-1a sc, de 96 setmanes de durada, amb una fase d'extensió oberta de fins a 4 anys

Per a l'EMPP:

- Estudi ORATORIO (WA25046) (NCT01194570)¹³: respecte placebo, d'un mínim de 120 setmanes de durada, amb una fase d'extensió oberta de 4 anys.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics inclosos.

	OPERA I i OPERA II	ORATORIO
Disseny	Fase 3, multicèntrica, aleatoritzats (1:1), doble cegament, doble simulació, controlats amb comparador actiu.	Fase 3, multicèntric, aleatoritzat (2:1), doble cegament, controlat amb placebo.
Nombre de pacients	OPERA I = 821 pacients; OPERA II = 835 pacients.	732 pacients
Criteris d'estratificació	<ul style="list-style-type: none"> - Localització: EEUU vs resta del món - EDSS (< 4,0 vs ≥ 4,0) 	<ul style="list-style-type: none"> - Localització: EEUU vs resta del món - Edat (≤ 45 anys vs >45 anys)
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb EM (segons criteris McDonald 2010) de 18-55 anys. (EM-RR o EM-SP amb brotades). - EDSS basal 0-5,5. - Almenys 2 brotades clínicament documentada en els últims 2 anys o una brotada en el darrer any (però no en els darrers 30 dies) - Estabilitat neurològica en els 30 dies anteriors a l'aleatorització. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb EM-PP (segons criteris McDonald 2005) de 18-55 anys. - EDSS basal 3-6,5. - Temps des de l'inici dels símptomes de l'EM < 15 anys si l'EDSS és > 5,0; < 10 anys si l'EDSS és ≤ 5,0. - Puntuació del component piramidal de la Functional Systems Scale de ≥ 2 (0-6; puntuacions més altes indicant major discapacitat). - Història documentada o presència al basal dels nivells d'IgG o almenys una banda d'IgG oligoclonal (BOC) detectada en els fluids cerebrospinals. - Estabilitat neurològica en els 30 dies anteriors a l'aleatorització.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb EM-PP - Durada de l'EM ≥ 10 anys amb EDSS ≤ 2 al basal. - Pacients amb contraindicació a l'RM - Trastorns neurològics similars a l'EM - Tractament crònic de corticoides sistèmics o immunosupressors durant l'estudi - Antecedents o presència actual de immunodeficiència primària o secundària. - Antecedents de al·lèrgia greu o reaccions anafilàctiques amb anticossos monoclonals murins o humanitzats. - Embaràs o lactància. - Infeccions actives o antecedents o presència actual d'infeccions cròniques o recurrents. - Antecedents de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). - Contraindicació/intolerància a corticoides orals o iv i interferó beta-1a sc - Tractament amb interferons beta, acetat de glatiràmer, plasmafèresis o altres teràpies immunomoduladores a les 4 setmanes prèvies a l'aleatorització. - Tractament previ amb alemtuzumab, anti-CD4, cladribina, mitoxantrona, daclizumab, teriflunomida, laquinimod, irradiació corporal total o trasplant de medul·la òssia; tractament amb fingolimod o altres moduladors del receptor de l'esfingosina, BG12, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolat, ciclosporina, metotrexat o natalizumab als 24 mesos previs. Els pacients prèviament tractats amb natalizumab eren elegibles només si la durada del tractament amb natalizumab era < 1 any; immunoglobulines en les 12 setmanes prèvies al basal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb EM-RR o EM-SP o EM-RP. - Pacients amb contraindicació a l'RM. - Altres trastorns neurològics. - Contraindicació o efectes adversos inacceptables dels corticoides oral o iv. - Tractament previ amb teràpies contra cèl·lules B o altres immunosupressors (natalizumab alemtuzumab, anti-CD4, cladribina, ciclofosfamida, mitoxantrona, azatioprina, micofenolat de mofetil, ciclosporina, metotrexat, irradiació corporal total o trasplantament de moll d'os). - Tractament amb interferons beta, acetat de glatiràmer, immunoglobulines iv, plasmafèresis o altres teràpies immunomoduladores a les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització. - Tractament amb corticoides a les 4 setmanes prèvies a l'aleatorització.

<p>Durada</p>	<p>Fase doble cec: 96 setmanes Fase d'extensió oberta (OLE): fins a 4 anys* Fase de seguiment de seguretat: mínim 48 setmanes**</p> <p>*Els pacients que completaven la fase de doble cec podien entrar en una <u>fase d'extensió oberta (OLE)</u> on tots els pacients rebien ocrelizumab.</p> <p>*+Els pacients que completaven o abandonaven prematurament la fase de doble cec o la d'extensió oberta podien entrar en una <u>fase de seguiment de seguretat</u> i en un període de monitoratge de limfòcits B. En aquest període no rebien tractament.</p>	<p>Fase doble cec: mínim de 120 setmanes* Fase d'extensió oberta (OLE): mínim de 4 anys** Fase de seguiment de seguretat: mínim 48 setmanes***</p> <p>* Els pacients, que rebien un mínim de 5 dosis de tractament en fase de doble cegament, podien rebre dosis addicionals dins d'aquesta fase ja que no s'obria el cegament fins que l'últim pacient inclòs assolís la setmana 120 de tractament i s'hagués arribat al nombre de pacients amb progressió confirmada de la discapacitat planejat (253 pacients).</p> <p>**Els pacients que completaven la fase de doble cec podien entrar en una <u>fase d'extensió oberta (OLE)</u> on tots els pacients rebien ocrelizumab. Els pacients continuaven tractament fins que l'últim pacient inclòs a la fase d'extensió completés 4 anys de tractament amb ocrelizumab en aquesta fase.</p> <p>***Els pacients que discontinuaven prematurament o no volien entrar a la fase OLE s'inclouïen en una <u>fase de seguiment de seguretat</u> i un període de monitoratge de limfòcits B, on no s'administrava ocrelizumab.</p>
<p>Grup intervenció</p>	<p>Ocrelizumab 600 mg iv cada 24 setm. (N =410 [OPERA I]; 417 [OPERA II])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primera dosi: infusió de 300 mg dies 1 i 15. - Dosis posteriors: 600 mg iv en una única infusió. <p>+ placebo d'interferó beta-1a sc 3 cops per setmana.</p> <p>-<u>Premedicació</u>: metilprednisolona 100 mg iv; ús d'analgèsic/antipirètic i antihistamínic recomanat però no obligatori -Els pacients que presentessin brotades podien rebre metilprednisolona 1g/d per 5d.</p>	<p>Ocrelizumab 600 mg iv cada 24 setm. en 2 infusions de 300 mg dies 1 i 15. (N = 486)</p> <p>En la fase d'OLE els pacient rebien els 600 mg iv en una única perfusió.</p> <p><u>Premedicació</u>: metilprednisolona 100 mg iv; ús d'analgèsic/antipirètic i antihistamínic recomanat però no obligatori</p>
<p>Grup control</p>	<p>Interferó beta-1a 44 µg 3 cops per setmana. (N = 411 [OPERA I]; 418 [OPERA II]) + placebo d'ocrelizumab iv cada 24 setmanes.</p> <p>-<u>Premedicació</u>: metilprednisolona 100 mg iv; ús d'analgèsic/antipirètic i antihistamínic recomanat però no obligatori. -Es podia disminuir la dosi a 22 µg 3 cops/setmana per problemes de tolerabilitat. -Els pacients que presentessin brotades podien rebre metilprednisolona 1g/d per 5d.</p>	<p>Placebo cada 24 setmanes en 2 infusions dies 1 i 15. (N = 239)</p> <p><u>Premedicació</u>: metilprednisolona 100 mg iv; ús d'analgèsic/antipirètic i antihistamínic recomanat però no obligatori</p>
<p>Variable principal i tipus d'anàlisi</p>	<p>Taxa anualitzada de brotades/ anàlisi ITT</p>	<p>Percentatge de pacients amb progressió confirmada de la discapacitat (anàlisi del temps fins a l'esdeveniment)/ anàlisi ITT</p>
<p>Càlcul de mida mostral</p>	<p>En base a assajos previs d'EM-RR, es va predir una taxa anualitzada de brotades del 0,165 (SD 0,6) amb ocrelizumab vs un 0,33 (SD 0,8) en els pacients tractats amb interferó beta-1a, representant una reducció relativa del 50% d'ocrelizumab respecte interferó beta-1a. Per a la variable principal, la taxa anualitzada de brotades, es va estimar que eren necessaris 400 pacients a cada grup per tenir una potència de 84%, mantenint la taxa d'error del 0,05 i assumint unes pèrdues del 20%. Assumint una taxa de progressió confirmada de la discapacitat als 2 anys del 18% amb ocrelizumab en comparació amb un 12,6% del grup d'interferó beta-1a (reducció relativa del 30%) i una taxa de pèrdues als 2 anys del 20%, eren necessaris 400 pacients per grup per tenir una potència del 80%, mantenint la taxa d'error del 0,05.</p>	<p>La mida mostral es va estimar en base a les dades obtingudes de l'assaig fase II/III de rituximab en pacients amb EM-PP. Es va predir una taxa de progressió als 2 anys del 30% en comparació al 43% dels pacients amb placebo. Amb una aleatorització de 2:1, un màxim de 3,5 anys de tractament i assumint unes pèrdues del 20% en 2 anys, és necessari una mostra de 630 pacients per tenir una potència del 80% mantenint un error de tipus I del 0,01 (del 92% si es considera un error de tipus I del 0,05). Són necessaris un total de 253 esdeveniments de progressió de la discapacitat per mantenir el poder estadístic per detectar les diferències planejades.</p>

Variables utilitzades als assaigs

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs d'EMR: OPERA I i OPERA II (segons l'ordre jeràrquic de l'anàlisi estadístic).

Variable principal	Comentaris
1. Taxa anualitzada de brotades (setmana 96)	<p>Número total de brotades confirmades dividit pel nombre de pacients-any.</p> <p><u>Brotada</u> o exacerbació: consisteix en l'aparició de nous símptomes neurològics o l'empitjorament dels símptomes preexistents, no associats a febre o infecció, com a mínim de 24 hores de durada i amb un interval de 30 dies des de l'inici de la brotada anterior.</p> <p>Cada brotada requereix ser confirmada per un augment a l'<i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS)*. Es defineixen com a brotades confirmades i objectives les que presenten una de les següents característiques: augment de 0,5 punts en l'EDSS, augment d'1 punt en dos sistemes funcionals de l'EDSS o augment de 2 punts en un sistema funcional de l'EDSS.</p> <p>*L'escala EDSS es basa en un examen neurològic estandarditzat i focalitzat en els símptomes que apareixen habitualment a l'EM. La puntuació varia de 0,0 (normal) a 10,0 (mort a causa de l'EM). L'escala permet la quantificació de la incapacitat i assignar una puntuació funcional segons l'afectació de diferents sistemes: piramidal, cerebel·lar, sensorial, visual, cerebral entre altres.</p>
Variables secundàries* (setmana 96)	Comentaris
2. Temps fins a l'inici de la progressió de la discapacitat (mantinguda ≥ 12 setmanes)	<p>La progressió de la discapacitat es defineix com l'augment de ≥1,0 punts en pacients amb puntuació basal de l'EDSS ≤ 5,5 o l'augment ≥0,5 en pacients amb puntuació basal > 5,5.</p> <p>Els pacients de cada braç que no rebien cap tractament eren censurats al dia 0.</p>
3. Lesions captants amb gadolini en la RM cerebral en T1	<p>El nombre de lesions captants de gadolini s'obté mitjançant la realització d'una RM després de l'administració de gadolini, un agent de contrast.</p> <p>Mitjana del total de lesions realçades amb gadolini en la RM a les setmanes 24, 48 i 96.</p>
4. Lesions hiperintenses noves o augmentades en la RM cerebral T2	<p>Mitjana del total de lesions hiperintenses noves o augmentades en la RM cerebral T2 a les setmanes 24, 48 i 96.</p>
5. Millora de la discapacitat mantinguda durant ≥ 12 setmanes**	<p>Avaluada només en el subgrup de pacients amb EDSS basal ≥ 2,0.</p> <p>La millora de la discapacitat es defineix com la reducció de 1,0 punts en l'EDSS en pacients amb EDSS basal de 2-5,5 o la reducció de l'EDSS ≥0,5 quan l'EDSS basal ≥5,5.</p>
6. Temps fins a l'inici de la progressió de la discapacitat (mantinguda ≥24 setmanes)	<p>Temps, des de la data de l'aleatorització, de la progressió de la discapacitat sostingut en el temps durant almenys 24 setmanes (veure definició de la progressió de la discapacitat a la variable temps fins a l'inici de la progressió de la discapacitat mantinguda durant ≥ 12 setmanes).</p>
7. Lesions noves hipotenses en la RM cerebral T1	<p>Mitjana del total de lesions hipotenses en la RM cerebral en T1 a les setmanes 24, 48 i 96.</p>
8. Canvi a l'escala MSFC	<p>L'escala <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> (MSFC) està composta per mesures quantatives (escales) de 3 dimensions clíniques: la funció motora dels membres inferiors, la coordinació de moviments de les extremitats superiors i la funció cognitiva. Per a estandarditzar la puntuació de cada escala, s'utilitza el Z-score, que és el número de desviacions estàndards que la puntuació del pacient es troba per sobre o per sota de la mitjana de la població de referència. Els valors negatius indiquen empitjorament en les funcions i els positius millora.</p>
9. Canvi en el volum cerebral de la setmana 24 a la 96	<p>La pèrdua de volum cerebral total reflecteix la desmielinització inflamatòria i l'edema de lesions actives d'EM, així com la gliosi escleròtica i plaques d'EM en estadi terminal i és indicatiu d'una activitat acumulativa de la malaltia.</p>
10. Canvi en l'escala SF-36 PCS (Short Form 36 Health Survey Physical Component Score)	<p>SF-36 és una escala amb 36 ítems que avalua l'estat de salut general. La puntuació va de 0 a 100. L'SF-36 PCS avalua la vesant de funció física. Puntuacions més altes indiquen millor qualitat de vida relacionades amb l'estat físic del pacient.</p>
11. Proporció de pacients amb NEDA (no evidència de la malaltia)	<p>Avaluada només en el subgrup de pacients amb EDSS basal ≥ 2,0.</p> <p>Els pacients que completaven les 96 setmanes de tractament presentaven evidència de malaltia si: tenien ≥1 brotada, progressió confirmada de la discapacitat o ≥1 RM amb activitat (lesions captants de gadolini en T1, lesions en T2 noves o augmentades). Si el pacient no presentava cap de les situacions anteriors, es considerava que no hi havia evidència de malaltia (NEDA).</p>

*El disseny dels estudis OPERA I i OPERA II incloïa 10 variables secundàries ordenades jeràrquicament (en l'ordre que apareixen definides a la taula 5). Set d'aquestes variables havien de ser testades a cada estudi individualment, mentre que les 3 restants (variables número 2, 5 i 6) havien de ser avaluades en el conjunt de dades agrupades dels dos assaigs. A partir del primer valor de p per sobre de 0,05 tots els valors de p posteriors en la jerarquia predeterminada es van considerar com a no confirmatoris.

Taula 6. Variables utilitzades a l'assaig d'EM-PP: ORATORIO (segons l'ordre jeràrquic de l'anàlisi estadístic).

Variable principal	Comentaris
1. Temps fins a l'inici de la progressió de la discapacitat (mantinguda \geq 12 setmanes)	<p>Temps, des de la data de l'aleatorització, de la progressió de la discapacitat sostingut en el temps durant almenys 12 setmanes.</p> <p>La progressió de la discapacitat es defineix com l'augment de \geq1,0 punts en pacients amb puntuació basal de l'EDSS \leq 5,5 o l'augment \geq0,5 en pacients amb puntuació basal $>$ 5,5.</p> <p>Els pacients de cada braç que no rebien cap tractament eren censurats al dia 0.</p>
Variables secundàries* (setmana 120)	Comentaris
2. Temps fins a l'inici de la progressió de la discapacitat (mantinguda \geq 24 setmanes)	<p>Temps, des de la data de l'aleatorització, de la progressió de la discapacitat sostingut en el temps durant almenys 24 setmanes.</p> <p>Veure definició de la progressió de la discapacitat a la variable temps fins a l'inici de la progressió de la discapacitat mantinguda durant \geq 12 setmanes.</p>
3. Canvi en el temps necessari per caminar 25 peus (25-foot walk-T25W)	T25W: test que consisteix en registrar el temps que tarda el pacient en recorre 25 peus (7,62 metres). El resultat és la mitjana de realitzar 2 cops la prova en segons.
4. Canvi en el volum total de les lesions en RM enT2	Des del basal a la setmana 120
5. Canvi en el volum cerebral	Des del basal a la setmana 120
6. Canvi en l'escala SF-36 PCS	Veure comentari d'aquesta variable a la taula 5.

*A l'estudi ORATORIO, només s'analitzaven les variables secundàries si s'obtenia significació estadística en la variable principal. Les variables secundàries també s'avaluaven en l'ordre jeràrquic (en l'ordre que apareixen definides a la taula 6), de manera que cada variable secundària s'analitzava sempre que les variables precedents assolissin el nivell de significació de $<$ 0,05.

Característiques dels pacients inclosos

Població amb EMR (estudis OPERA I i OPERA II):

Els pacients eren majoritàriament blancs (aproximadament 90%) i dones (aproximadament dos terços), amb una mediana d'edat de 37-38 anys. La mediana de temps des de l'inici dels símptomes era de 4-5 anys.

Els pacients presentaven un estat de discapacitat relativament primerenc de l'EMR com s'evidencia per la mediana d'EDSS basal de 2,5. Al voltant de la meitat dels pacients havien estat diagnosticats en els 2 anys previs i gairebé tots (96-98%) havien presentat almenys 1 brotada durant l'any anterior a aleatorització. Aproximadament un 40% dels pacients tenia ≥ 1 lesió realçada amb gadolini al basal. El volum i nombre de lesions en T2, el nombre de lesions en T1, així com el volum cerebral normalitzat eren similars entre els grups de tractament.

Aproximadament un 27% dels pacients havien estat tractats prèviament amb una TMM en els 2 anys previs a aleatorització. Les TMM més freqüents eren acetat de glatiràmer i els interferons. No es van observar desequilibris entre els grups de tractament en el nombre de pacients tractats prèviament amb aquestes TMM.

Població amb EM-PP (estudi ORATORIO):

Els pacients eren majoritàriament blancs (>90%) amb una mediana d'edat de 46 anys i una proporció similar entre sexes (49% dones). La mediana de temps des de l'inici dels símptomes era de quasi 6 anys en ambdós grups i la mediana de temps des del diagnòstic era de 1,3 anys (placebo) i 1,6 anys (ocrelizumab).

La mediana d'EDSS al basal era de 4,7 (DE= 1,2) en ambdós grups. La majoria de pacients no presentava lesions realçades amb gadolini en T1 (placebo 75%; ocrelizumab 73%). El volum i nombre de lesions en T2, així com el volum cerebral normalitzat (1.467 cm^3) eren similar entre els grups de tractament. Cap pacient havia presentat brotades prèviament.

La majoria de pacients (placebo 88%; ocrelizumab 89%) no havien rebut cap tractament modificador de la malaltia en els 2 anys previs. Dels que n'havien rebut, els fàrmacs més freqüents eren els interferons i l'acetat de glatiràmer.

Resultats

Població amb EMR (estudis OPERA I i OPERA II):

Comentaris de la [taula 7](#):

- S'especifica l'ordre del pla estadístic jeràrquic de les variables (número davant de la variable).
- Els resultats de les variables amb poder estadístic s'han ombrejat en gris: la majoria corresponen als resultats individuals dels assaigs, excepte en les variables 2, 5 i 6 on els resultats amb poder estadístic i que es tenen en compte en el pla jeràrquic són els de l'anàlisi agrupada.
- Els valors de p no confirmatoris degut a la no significació de la p en la variable anterior en l'ordre jeràrquic apareixen enquadrats.

Taula 7. Resultats dels assaigs d'EMR: OPERA I i OPERA II.

Resultats	OPERA-I		OPERA-II		Anàlisi agrupada	
	OCR (n=410)	INF-β-1a (n=411)	OCR (n=417)	INF-β-1a (n=418)	OCR (n=827)	INF-β-1a (n=829)
VARIABLE PRINCIPAL:						
1. Taxa anualitzada de brotades a la setmana 96 (IC 95%)	0,156 (0,12-0,20)	0,292 (0,24-0,36)	0,155 (0,12-0,20)	0,290 (0,23-0,36)	0,156 (0,13-0,19)	0,291 (0,25-0,34)
Rate ratio (IC 95%); p	0,54 (0,40-0,72); p<0,001		0,53 (0,40-0,71); p<0,001		0,54 (0,43-0,66); p<0,001	
Discapacitat a la setmana 96						
2. Progressió de la discapacitat mantinguda durant ≥ 12 setmanes ‡ (% de pacients)	7,6%	12,2%	11,1%	17,5%	9,7%	15,2%
HR (IC 95%); p	0,57 (0,37-0,90); p=0,0139		0,63 (0,42-0,92); p=0,0169		0,60 (0,45-0,81); p=0,0006	
6. Progressió de la discapacitat mantinguda durant ≥ 24 setmanes ‡ (% de pacients)	5,9%	9,5%	8,6%	13,6%	7,6%	12,0%
HR (IC 95%); p	0,57 (0,34-0,95); p=0,0278		0,63 (0,40-0,98); p=0,0370		0,60 (0,43-0,84); p=0,0025	
5. Millora de discapacitat mantinguda durant ≥ 12 setmanes ‡ (% de pacients)	n=310 20,0%	n=306 12,4%	n=318 21,4%	n=308 18,8%	n=628 20,7%	n=614 15,6%
RR (IC 95%); p	1,61 (1,11-2,33); p=0,0106		1,14 (0,84-1,56); p=0,4019		1,33 (1,05-1,68); p=0,0194	
8. MSFC mitjana del canvi (DE)	n=360 0,213	n=359 0,174	n=358 0,276	n=342 0,169	n=630 0,248	n=577 0,171
Diferència de mitjanes (IC 95%); p	0,039 (-0,04 a 0,12); p=0,3		0,107 (0,003-0,18); p=0,0040		0,077 (0,02-0,13); p=0,004	
Variabls de RM a la setmana 96						
3. Lesions realçades amb gadolini en T1 (mitjana)	n=388 0,016	n=377 0,286	n=389 0,021	n=375 0,416	n=777 0,020	n=752 0,356
Rate ratio (IC 95%); p	0,058 (0,03- 0,12); p<0,0001		0,051 (0,03-0,09); p<0,0001		0,055 (0,04-0,008); p<0,001	
4. Lesions hiperintenses noves o augmentades en T2 (mitjana)	n=390 0,323	n=378 1,413	n=390 0,325	n=376 1,904	n=780 0,331	n=748 1,684
Rate ratio (IC 95%); p	0,229 (0,17- 0,30); p<0,0001		0,171 (0,13-0,22); p<0,0001		0,196 (0,16-0,24); p<0,001	
7. Lesions noves en T1 (mitjana)	n=388 0,420	n=377 0,982	n=389 0,449	n=375 1,255	n=777 0,437	n=752 1,140
Rate ratio (IC 95%); p	0,428 (0,33- 0,56); p<0,0001		0,357 (0,27-0,47); p<0,0001		0,384 (0,32-0,46); p<0,001	
9. Volum cerebral (mitjana del % de canvi de S24 a S96)	n=281 -0,572	n=267 -0,741	n=287 -0,638	n=259 -0,750	n=568 -0,604	n=526 -0,744
Diferència de mitjanes (IC 95%); p	0,168 (0,05- 0,28); p=0,0042*		0,112 (-0,02 a 0,24); p=0,09		NE; p=0,002	
Activitat de la malaltia a la setmana 96						
11. NEDA (proporció de pacients amb NEDA)	n=281 47,4%	n=291 27,1%	n=389 43,9%	n=375 24,1%	n=777 45,7%	n=752 25,7%
RR (IC 95%); p	1,74 (1,39- 2,17); p=0,0001*		1,81 (1,41- 2,32); p<0,0001*		NE; p<0,001	
Qualitat de vida (setmana 96)						
10. SF-36 PCS (mitjana del canvi)	n=331 0,036	n=309 -0,657	n=315 0,326	n=276 -0,833	n=646 0,152	n=585 -0,767
Diferència de mitjanes (IC 95%); p	0,693 (-0,41 a 1,80); p=0,22*		1,159 (0,05- 2,27); p=0,04*		0,918 (0,13- 1,70); p=0,02	

‡ Variables sense poder estadístic per als resultats dels estudis individuals.

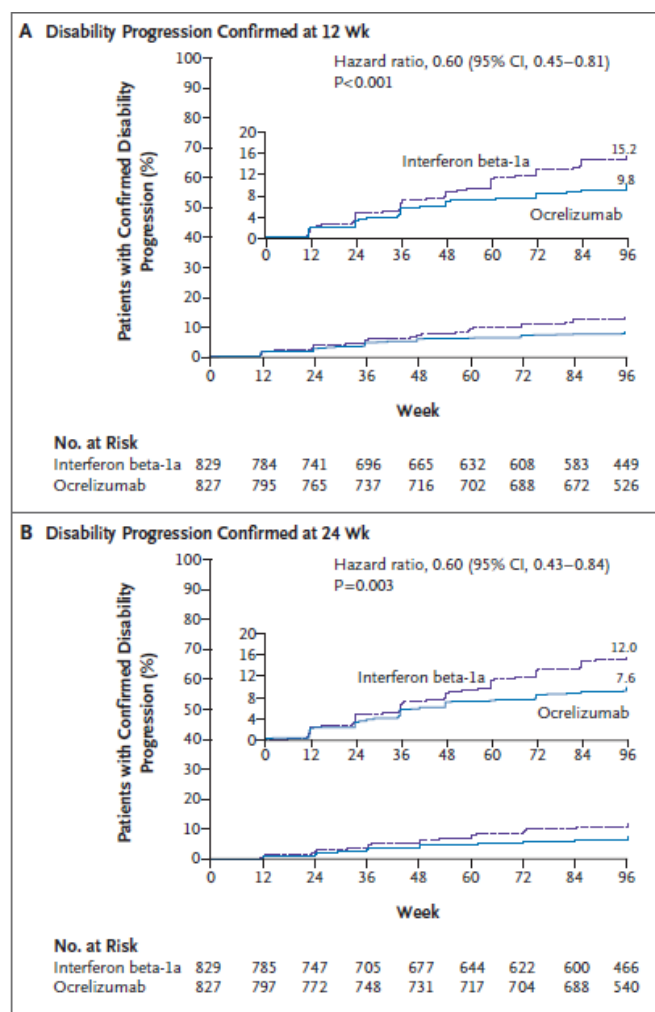
*Valors de p nominals però no són confirmatoris (només descriptius) per no haver assolit el pla d'anàlisi estadístic jeràrquic.

HR= hazard ratio; IC= interval de confiança; INF= interferó beta-1a; MSFC= Multiple Sclerosis Functional Composite; NEDA= no evidence of disease activity; NE= no especificat; OCR=ocrelizumab; PCS=physical component summary; RR= relative risk; SF-36= Short Form (26) Health Survey.

A l'estudi OPERA-I, a diferència de l'estudi OPERA-II, no es va assolir significació estadística en l'escala de funcionalitat MSFC, pel que, segons el pla d'anàlisi estadístic jeràrquic establert, els resultats positius obtinguts en les variables canvi en el volum cerebral ($p=0,0042$) i NEDA ($p<0,0001$) no eren confirmatoris. En el cas de l'OPERA-II, la significació estadística no es va assolir en el canvi de volum cerebral, pel què en aquest estudi, ni la variable de qualitat de vida (SF-35 PCS) ($p=0,04$) ni NEDA ($p<0,0001$) es podien considerar confirmatoris.

A continuació es mostren les corbes de Kaplan-Meier de la proporció de pacients amb progressió de la discapacitat mantinguda durant almenys 12 setmanes (figura 1A; primera variables secundària segons l'ordre jeràrquic) i 24 setmanes (figura 1B; cinquena variable secundària segons l'ordre jeràrquic) en l'anàlisi del temps fins a l'esdeveniment (*time-to-event*) durant el període de doble cec (ITT).

Figura 1A i 1B. Temps fins la progressió de la discapacitat mantinguda durant 12 (A) i 24 setmanes (B) en l'anàlisi agrupada OPERA I i OPERA II.



Subgrups:

L'efecte d'ocrelizumab va ser consistent en tots els subgrups avaluats (segons nivell d'activitat basal, naïf o prèviament tractats, segons la resposta a tractament previ, segons la durada de la malaltia des de l'inici dels símptomes i des del diagnòstic, entre altres).

Els pacients amb < 40 anys van mostrar una major reducció de la taxa anualitzada de brotades amb ocrelizumab respecte l'interferó beta-1a (rate ratio ajustada de 0,42 [IC95%: 0,28-0,63]) en comparació amb els pacients > 40 anys (rate ratio ajustada de 0,69 [IC95%: 0,45-1,07]). Així mateix, els pacients amb ≥ 1 lesió captant de gadolini en T1 van presentar una major reducció en les brotades amb ocrelizumab vs interferó beta-1a (rate ratio ajustada de 0,13 [IC95%: 0,20-0,50]) en comparació amb els pacients sense lesions captants de gadolini (rate ratio ajustada de 0,79 [IC95%: 0,54-1,15]). No obstant, la reducció de la taxa anualitzada de brotades es va observar independentment de l'edat i de la presència o absència de lesions captants de gadolini basals.

Pacients amb EM-SP:

Els estudis incloïen pacients amb EMR i, per tant, podien incloure pacients amb EM-RR i amb EM-SP que cursa amb brotades. La determinació de si els pacients presentava un curs d'EM-RR o EM-SP no es va realitzar en el moment de l'aleatorització sinó que es va dur a terme retrospectivament.

El deteriorament neurològic en l'EM-SP és independent de les brotades tot i que els pacients poden experimentar brotades que poden contribuir al increment de la discapacitat i al deteriorament neurològic. Els pacients que tenien progressió de la discapacitat confirmada independentment de les brotades, es van identificar establint un nou EDSS basal, el temps per caminar 25ft (7,62 m) i el test 9-hole¹ per a cada pacient després de cada brotada, requerint progressió en absència d'una nova brotada. També es va definir com a EM-SP, pacients amb progressió de la discapacitat independentment de les brotades, EDSS basal ≥ 4 i una puntuació en l'apartat de funcions piramidals de l'EDSS ≥ 2 .

En els pacients identificats amb EM-SP segons les 2 definicions anteriors (1,9-10,2% dels pacients en l'anàlisi ITT), es va observar una disminució del 24% i 22% del risc per a la progressió de la discapacitat independentment de les brotades confirmada a les 12 setmanes ($p=0,0098$) i 24 setmanes ($p=0,0456$), respectivament.

¹ Test 9-hole: prova per mesurar la funció de les extremitats superiors i mans. Es calcula la mitjana de temps necessari per introduir i retirar 9 bastonets en uns forats.

Població amb EM-PP (estudi ORATORIO):

L'ordre en què apareixen les variables a la taula 8 ja és l'ordre de les variables en pla jeràrquic establert.

Taula 8. Resultats de l'assaig d'EM-PP: ORATORIO

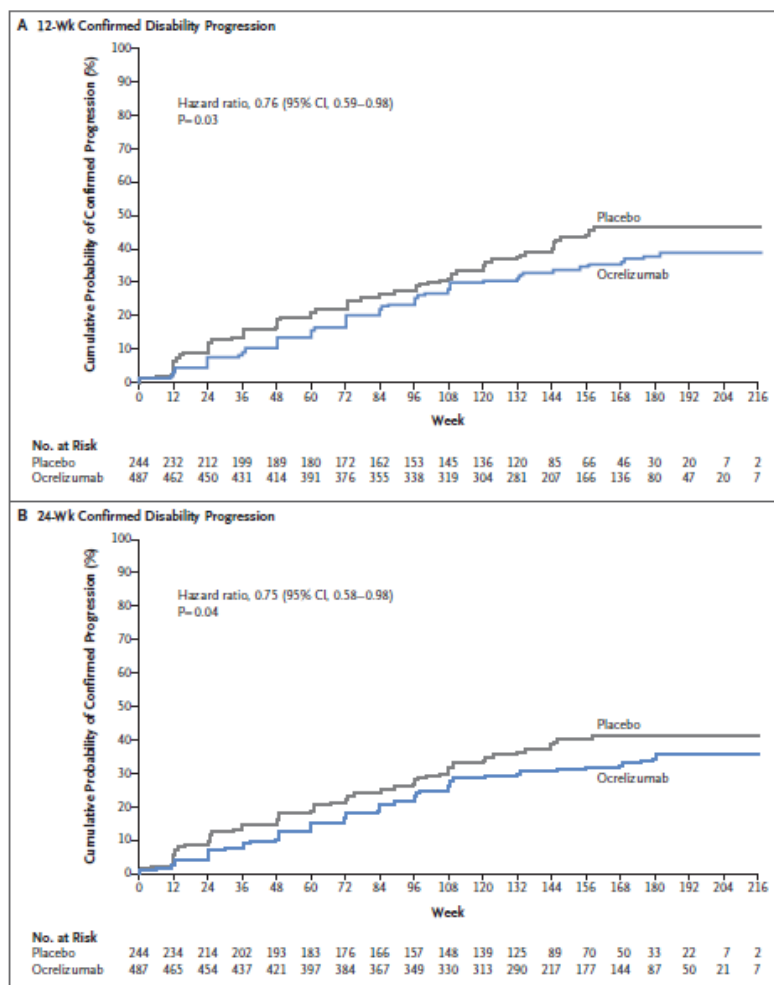
Resultats estudi ORATORIO (anàlisi primària: 24 juliol 2015)			
	OCR (n=488*)	Placebo (n=244)	HR o reducció relativa respecte placebo (IC95%); p
VARIABLE PRINCIPAL: Progressió de la discapacitat mantinguda durant t ≥ 12 setmanes (proporció de pacients)	0,302	0,340	0,76 (0,59-0,98); p=0,03
Variables secundàries clíniques (discapacitat)			
Progressió de la discapacitat mantinguda durant ≥ 24 setmanes (proporció de pacients)	0,283	0,327	0,75 (0,58-0,98); p=0,04
% del canvi en el temps per a recórrer 25-ft des del basal fins a la setmana 120(mitjana)	38,9%	55,1%	29,3% (-1,6 a 51,5)**; p=0,04
Variables secundàries radiològiques			
% del canvi en el volum total de les lesions en RM T2 des del basal a la setmana 120. Mitjana geomètrica ajustada (IC 95%)	-3,37% (-4,99 a -1,72)	7,43% (4,97 a 9,94)	0,90 (0,88-0,92); p<0,001
% del canvi en el volum cerebral des de la setmana 24 a la 120. Mitjana (IC 95%)	-0,90% (-1,00 a -0,80)	-1,09% (-1,24 a -0,95)	17,5% (3,2 -29,3)**; p=0,02
Canvi en l'escala SF-36 PCS des del basal a la setmana 120. Mitjana ajustada (IC 95%)	-0,73 (-1,66 a 0,19)	-1,11 (-2,39 a 0,18)	0,38 (-1,05 a 1,80); p=0,60

*Un pacient en el grup d'ocrelizumab va ser exclòs de l'anàlisi per no disposar de l'EDSS basal; **reducció relativa respecte placebo.

HR= hazard ratio; IC= interval de confiança; INF= interferó beta-1a; OCR=ocrelizumab; PCS=physical component summary; SF-36= Short Form (26) Health Survey.

A continuació es mostren les corbes de Kaplan-Meier del temps fins a progressió de la discapacitat mantinguda durant almenys 12 setmanes (figura 1A) i 24 setmanes (figura 1B) durant el període de doble cec (ITT).

Figura 2A i 2B. Temps fins a la progressió de la discapacitat mantinguda durant 12 (A) i 24 setmanes (B).



S'observa una separació a partir de les 12 setmanes en el temps per a presentar la progressió de la discapacitat. La separació no sembla augmentar a partir de llavors. No obstant, hi va haver una menor proporció de pacients en el grup d'ocrelizumab amb progressió de la discapacitat confirmada en comparació al grup placebo durant tot el període de tractament. Aquest patró s'observa tant per a les corbes de supervivència de Kaplan-Meier per a la progressió de la discapacitat confirmada a les 12 i a les 24 setmanes.

Es va realitzar diverses anàlisis de sensibilitat, els resultats dels quals van ser consistents amb l'anàlisi primària.

Es van analitzar les dades de l'extensió del període controlat de l'estudi² (a data de 20 de gener de 2016), on es va observar una reducció relativa del 24% (p=0,015) i del 30% (p=0,006) del risc a presentar progressió de la discapacitat confirmada a les 12 i 24 setmanes d'ocrelizumab respecte

² En l'extensió del període controlat de l'estudi es van incloure totes les dades d'eficàcia del període doble cec més les dades addicionals d'eficàcia recollides en el període controlat des de juliol del 2015 fins al gener de 2016 (des de la data de l'anàlisi primària fins a la data que tots els pacients, de forma gradual, havien sortit del cec) o fins al moment que el pacient rebia la seva primera dosi oberta d'ocrelizumab, el que succeís primer.

placebo, respectivament. Aquestes dades aporten de 2,5 a 6 mesos addicionals de tractament cec.

Subgrups:

Es van realitzar anàlisis de subgrups segons l'edat, sexe, regió, IMC, pes corporal, EDSS basal, presència de lesions basals captants de gadolini, segons TMM prèvia i temps d'evolució de l'EM. En tots els subgrups es va observar una major resposta a ocrelizumab respecte a placebo. Cap de les diferències observades en la magnitud de l'efecte del tractament entre subgrups era estadísticament significativa (interacció $p > 0,05$) tot i que cal tenir en compte que l'estudi no estava dissenyat per detectar diferències entre aquests subgrups.

Diferències numèriques en l'efecte d'ocrelizumab es van observar en alguns subgrups com el sexe, lesions captants de gadolini al basal i l'edat (taula 9). Tot i no que no de manera significativa, els homes, els pacients amb lesions captants de gadolini al basal i els pacients ≤ 45 anys presentaven una aparent major reducció de la discapacitat confirmada a les 12 setmanes.

A continuació es detallen els resultats d'interès dels subgrups, respecte a la reducció de la progressió de la discapacitat mantinguda a les 12 setmanes:

Taula 9. Resultats de l'assaig d'EM-PP: ORATORIO

Subgrups			p d'interacció*
Sexe	Homes; n=371	HR 0,61 [IC95% 0,43-0,88], p=0,0717	p=0,0962
	Dones; n=361	HR 0,94 [IC95% 0,66-1,36], p=0,7573	
Lesions captants de gadolini en T1 basals	Presència de lesions; n=193	HR 0,65 [IC95% 0,40-1,06], p=0,0826	p=0,2076
	Absència de lesions; n=534	HR 0,84 [IC95% 0,62-1,13], p=0,2441	
Edat	>45 anys; n=nd	HR 0,88 [IC95% 0,62-1,26], p=0,4637	P=0,2278
	≤ 45 anys; n=nd	HR 0,64 [IC95% 0,45-0,92], p=0,0170	

*una p d'interacció $< 0,2$ va ser considerada una tendència; d'entre 0,2-0,3 va ser considerada una tendència feble.
nd: no disponible

No s'ha trobat cap justificació de l'aparent menor benefici d'ocrelizumab en les dones amb EM-PP respecte els homes. Aquesta tendència no es va observar en la població EMR.

Anàlisi exploratòria addicional i evidència d'altres assajos

Es disposa d'un assaig clínic similar fase II/III, OLYMPUS¹⁴, que va avaluar l'eficàcia de rituximab, un anticòs monoclonal quimèric que, com ocrelizumab, actua contra el CD-20 dels limfòcits B, en pacients amb EM-PP. L'estudi no va assolir el seu objectiu primari (reducció del temps fins a progressió de la discapacitat mantinguda ≥ 12 setmanes, a les 96 setmanes de tractament: HR= 0,77 [0,55-1,09]; p=0,1442) i no s'ha establert el benefici-risc de rituximab en EM-PP. No obstant, l'estudi proposa la hipòtesi que la teràpia selectiva anti-cèl·lules B podria ser més efectiva en pacients amb inflamació activa, mesurada per les lesions captants de gadolini en T1 i ≤ 51 anys (HR= 0,33 [0,14-0,79]; p=0,0124).

La mateixa tendència es van observar en una anàlisi post-hoc de l'estudi ORATORIO que suggeria que els pacients més joves amb lesions captants de gadolini al basal podrien presentar un major benefici al tractament amb ocrelizumab (≤ 45 anys: HR 0,52 [IC95% 0,27-1,00], ≤ 46 anys (mediana d'edat de l'estudi): HR 0,58 [IC95% 0,25-0,92], < 51 anys: HR 0,53 [IC95% 0,31-0,89]).

Cal tenir en compte que no es poden comparar aquests resultats entre els estudis, ja que es tracten d'anàlisis post-hoc, sense poder estadístic, amb diferents durades dels estudis i amb mètodes de RM diferents.

Tant a l'estudi ORATORIO com a l'OLYMPUS, més del 60% dels pacients amb lesions de gadolini en T1 basals tenien una edat inferior a la mediana d'edat de l'estudi respectiu, el que suggereix que una menor edat es correlaciona amb més activitat en la RM.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat d'ocrelizumab ha estat avaluada en 2.147 pacients amb EM en els estudis de fase 3 OPERA I, OPERA II, ORATORIO i en un estudi de fase 2, WA21493. D'aquests, almenys 1.173 han estat exposats al fàrmac a la dosi aprovada durant més de 95 setmanes. Addicionalment, es disposa de dades de seguretat de 2.926 pacients amb artritis reumatoide exposats a ocrelizumab (20 a 2000 mg) i d'un nombre reduït de pacients amb lupus. Els programes de desenvolupament del fàrmac per a artritis reumatoide i lupus es van aturar per problemes de seguretat (infeccions oportunistes greus) i eficàcia insuficient.

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica són: com a molt freqüents, reaccions relacionades amb la perfusió (RRP), infeccions de les vies respiratòries altes, nasofaringitis, grip i disminució d'immunoglobulina (Ig) M en sang, i com a freqüents, infeccions com sinusitis, bronquitis, herpes oral, gastroenteritis, infecció de les vies respiratòries, infeccions virals, herpes zòster, conjuntivitis, cel·lulitis, tos, refredat, disminució d'IgG en sang i neutropènia.

Esdeveniments adversos més freqüents

En la població amb EMR (anàlisi agrupada OPERA I i OPERA II), la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 83% tant en el grup d'ocrelizumab com en el grup interferó beta-1a. En la població amb EM-PP (estudi ORATORIO), la proporció de pacients amb algun EA va ser de 90% en el grup placebo vs 95% en el grup d'ocrelizumab.

Els efectes adversos més freqüents van ser RRP, mal de cap, síndrome pseudogripal, infeccions del tracte respiratori i nasofaringitis. El síndrome pseudogripal (21% vs 4%), mal de cap (15% vs 11%), eritema (16% vs <1%) al lloc d'injecció van ser més freqüents en el grup d'interferó beta-1a. Les RRP, infeccions del tracte respiratori superior i nasofaringitis van ser més freqüents en el grup d'ocrelizumab. Respecte placebo, aquests també van ser els efectes adversos freqüents del fàrmac d'estudi.

La incidència d'RRP va ser més elevada durant la primera perfusió (27%) i es va reduir amb el pas del temps fins a < 10% en la quarta dosi. La majoria van ser lleus a moderades.

Els EA associats amb ocrelizumab (en EMR o EM-PP) amb una incidència \geq 2% respecte al comparador es mostren a la taula 10.

Taula 10. EA associats a ocrelizumab amb una incidència \geq 2% respecte el comparador.

Resultats	Població EMR (agrupat OPERA-I i II)		Població EM-PP Estudi ORATORIO	
	OCR (n=825)	INF- β -1a (n=826)	OCR (n=486)	Placebo (n=239)
Reaccions relacionades amb la infusió (RRP)	34,3%	9,7%	39,9%	25,5%
Infeccions en general	58,5%	52,5%	72,2%	69,9%
Infeccions del tracte respiratori superior	15,2%	10,5%	10,9%	5,9%
Nasofaringitis	14,5%	10,2%	22,6%	27,2%
Sinusitis	5,6%	5,4%	3,9%	2,9%
Bronquitis	5,1%	3,5%	5,2%	5,0%
Herpes oral	2,9%	2,1%	2,3%	0,4%
Infeccions del tracte respiratori	2,3%	2,1%	2,3%	0,8%
Infeccions virals	2,2%	2,5%	3,1%	1,7%
Herpes zòster	2,1%	1,0%	1,2%	0,8%
Influenza	-	-	11,5%	8,8%
Tos	3,0%	1,5%	5,0%	3,3%
Refredat	-	-	2,1%	0,5%

Esdeveniments adversos greus

OPERA I i OPERA II: Es van produir un 8,7 % d'EA greus en el grup de pacients tractats amb interferó beta-1a vs un 6,9% en el grup d'ocrelizumab. Els EA greus més freqüents van ser infeccions i infestacions (1,3% ocrelizumab; 2,9% interferó beta-1a), alteracions del sistema nerviós (1,0% ocrelizumab; 1,3% interferó beta-1a) i RRP (2,4% ocrelizumab; <1% interferó beta-1a). Es van notificar més alteracions hepàtiques greu en el grup d'ocrelizumab (6 pacients) comparat amb el grup d'interferó beta-1a (3 pacients). Un total de 4 pacient (0,5%) en ocrelizumab i 2 (0,2%) en interferó beta-1a van presentar neoplàsies.

ORATORIO: Es van produir un 20% d'EA greus en el grup d'ocrelizumab vs un 22% en el grup placebo. En un 7,0% i 8,4% de pacients del grup d'ocrelizumab i placebo, respectivament, van presentar infeccions greus. Les RRP greus va presentar-se en un 1,7% (placebo) i 1,2% (ocrelizumab). Un total d'11 pacients (2,3%) en ocrelizumab i 2 (0,8%) en el grup placebo van presentar neoplàsies.

Es va observar una freqüència més elevada de neoplàsies malignes en el grup d'ocrelizumab en comparació a interferó i placebo (taxa de neoplàsies per 100 pacients-any en EMR: ocrelizumab: 0,28 [IC 95%: 0,08-0,71] vs interferó 0,14 [IC 95%: 0,02-0,52]; en EM-PP: ocrelizumab 0,92 [IC 95%: 0,49-1,57] vs placebo 0,30 [IC 95%: 0,04-1,10]). La diferència entre els grups sembla que

vingui donada per l'aparició de més casos de càncer de mama amb ocrelizumab (3 i 4 casos amb ocrelizumab en EMR i EM-PP, respectivament vs 0 casos en els grups d'interferó i placebo).

Tot i que el risc d'infeccions greus amb ocrelizumab va ser menor que amb interferó i similar a placebo, aquestes van tenir un pitjor desenllaç en els pacients tractats amb ocrelizumab en comparació amb els del grups control. Més pacients en el grup d'ocrelizumab van experimentar infeccions de grau 4 (que amenacen la vida) (1,6% vs 0,4%) i grau 5 (mort) (0,4% vs 0%). En les dades actualitzades a gener de 2016, aquestes van aparèixer en 12/1211 (0,9%) amb ocrelizumab vs 1/1065 (0,09%) amb placebo/interferó. En el subgrup de pacients amb limfòcits per sota del límit inferior de normalitat sí es van observar més infeccions greus en el grup d'ocrelizumab respecte interferó i placebo. L'1% dels pacients tractats amb ocrelizumab va presentar limfopènia grau 3 (entre 200-500 cèl./mm³). Cap pacient va experimentar neutropènia grau 4 (< 200 cèl./mm³).

Morts

S'han notificat 11 morts (3 pacients que rebien o havien rebut placebo o interferó i 8 que rebien o havien rebut ocrelizumab). En la població d'EMR, es van notificar 3 morts: 2 en el grup d'interferó (suïcidi, ili mecànic) i un pacient d'ocrelizumab (suïcidi). En la població d'EM-PP durant el període controlat, hi van haver 5 morts: 1 pacient en el grup placebo (accident de trànsit) i 4 en el grup d'ocrelizumab (embolisme pulmonar, pneumònia, carcinoma de pròstata metastàtic, pneumònia per aspiració).

Discontinuations per esdeveniments adversos

OPERA I i OPERA II: La incidència de discontinuacions per EA va ser més elevada en el grup d'interferó (6,2%) comparat amb el grup d'ocrelizumab (3,5%). L'RRP va ser l'EA que va produir una incidència més elevada de discontinuacions en comparació amb interferó, notificat en 11 pacients en el grup d'ocrelizumab i cap en el grup d'interferó.

ORATORIO: La proporció de pacients que van discontinuar el tractament per EA va ser similar en ambdós grups (placebo 3,3% i ocrelizumab 4,1%). Aquests EA van ser equilibrats entre els 2 grups excepte per neoplàsies (benignes, malignes o inespecífiques) (placebo: 1 pacient [0,4%] i ocrelizumab: 7 pacients [0,4%]). En el cas infeccions i infestacions: placebo: 3 pacients (1,3%) i ocrelizumab: 4 pacients (0,8%).

Altres esdeveniments adversos d'interès

Ig: El tractament amb ocrelizumab va produir una disminució de les Ig totals durant el període controlat dels estudis, motivat sobretot per la reducció d'IgM. Pot haver-hi una associació entre una disminució constant d'IgG, IgM o IgA i infeccions greus. No obstant, no es pot extreure conclusions definitives degut a l'exposició i el nombre de pacients limitats. En la població EMR, es va notificar un 0,5%, 1,5% i 0,1% de pacients amb un nivell a l'inici del tractament per sota del límit inferior de la normalitat (LIN) d'IgG, IgA i IgM, respectivament. Al cap de 96 setmanes de tractament la proporció de pacients va augmentar a 1,5%, 2,4% i 16,5%, respectivament.

En la població d'EM-PP, la proporció de pacients que van notificar nivells d'IgG, IgA i IgM < LIN en el grup d'ocrelizumab al basal van ser del 0,0%, 0,2% i 0,2%, respectivament. A les 120 setmanes, la proporció de pacients va augmentar a 1,1%, 0,5% i 15,5%, respectivament.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (<https://goo.gl/NWrwU3>) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients.
- Infecció activa.
- Pacients en un estat d'immunosupressió greu.
- Neoplàsies actives conegudes.

Precaucions:

- **RRP:** ocrelizumab s'associa a RRP, les quals poden estar relacionades amb l'alliberació de citoquines i/o altres mediadors químics.

Els símptomes d'RRP poden ocórrer durant qualsevol perfusió, però s'han notificat amb major freqüència durant la primera perfusió. Les RRP poden aparèixer dins de les 24 hores posteriors a la perfusió i poden presentar-se com a pruíja, erupció cutània, urticària, eritema, irritació de gola, dolor orofaríngic, dispnea, edema faríngic o laringi, envermelliment, hipotensió, pírèxia, cansament, mal de cap, mareig, nàusees i taquicàrdia.

S'ha de disposar dels recursos necessaris per al maneig de reaccions greus com les RRP greus, reaccions d'hipersensibilitat i/o reaccions anafilàctiques.

Com que es pot presentar hipotensió coma a símptoma d'RRP, s'ha de considerar la suspensió dels tractaments antihipertensius en les 12 hores prèvies i durant la perfusió. Ocrelizumab no s'ha estudiat en pacients amb antecedents d'insuficiència cardíaca congestiva (NYHA classe III i IV).

En cas de símptomes respiratoris greus, com broncoespasme o exacerbació de l'asma, s'ha d'interrompre la perfusió de forma immediata i permanent, cal administrar tractament simptomàtic i monitoritzar el pacient fins que els símptomes respiratoris s'hagin resolt, ja que la millora inicial dels símptomes clínics podria estar seguida d'un deteriorament.

S'ha de vigilar els pacients durant al menys una hora després de finalitzar la perfusió i informar als pacients que les RRP poden aparèixer dins de les 24 hores posteriors.

- **Reaccions d'hipersensibilitat:** les reaccions d'hipersensibilitat aguda tipus 1 (mediades per IgE) poden no diferenciar-se clínicament dels símptomes de les RRP. Poden produir-se durant qualsevol perfusió tot i que és habitual que no ocorri durant la primera perfusió. Si en perfusions posteriors es presenten símptomes greus nous, o més greus que els experimentats prèviament, s'ha de considerar que es tracti d'una possible reacció d'hipersensibilitat. No s'ha de tractar els pacients amb hipersensibilitat coneguda a ocrelizumab mediada per IgE.

- **Infeccions:** cal retardar l'administració d'ocrelizumab en pacients amb infecció activa fins que es resolgui. Es recomana verificar l'estat immunitari del pacient abans de l'administració del fàrmac.
En EMPP, els pacients amb problemes de deglució tenen un major risc de pneumònia per aspiració. El tractament amb ocrelizumab pot augmentar més el risc de pneumònia greu en aquests pacients.
- No es pot descartar el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) amb ocrelizumab. Cal vigilar l'aparició de símptomes i signes primerencs de LMP, que poden ser similars a l'EM. Si hi ha sospita d'LMP, cal suspendre el fàrmac, fer una avaluació clínica i radiològica i proves confirmatòries. Si es confirma l'LMP, el tractament s'ha d'interrompre permanentment. Només es va detectar un cas de LMP amb l'ús d'ocrelizumab si bé cal tenir en compte que el pacient havia estat tractat prèviament amb natalizumab.
- S'han detectat alguns casos de reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB), amb hepatitis fulminant, insuficiència hepàtica i mort, en pacients tractats amb altres anticossos anti-CD20. Cal dur a terme la detecció del VHB en tots els pacients abans d'iniciar el tractament. Els pacients amb VHB activa no han de rebre el tractament. Els pacients amb serologia positiva i els portadors del VHB han de ser supervisats i tractats d'acord amb la pràctica clínica local per a evitar la reactivació del VHB.
- **Neoplàsies malignes:** Als assajos clínics, s'ha observat un augment en el número de casos de neoplàsies malignes (inclòs càncers de mama) en pacients tractats amb ocrelizumab, en comparació amb els grups control. No obstant, la incidència es trobava dins de l'índex de referència previsible per a una població amb EM. Cal analitzar el benefici/risc individual en pacients amb factors de risc conegut de neoplàsies i en pacients en seguiment actiu de la recurrència d'una neoplàsia maligna. Els pacients han de seguir un cribratge de càncer de mama estàndard segons les guies locals.

Interaccions:

- No s'han realitzat estudis d'interaccions farmacològiques ja que no es preveu interaccions farmacològiques per la via des enzims del citocrom P450, altres enzims metabolitzadors o transportadors.
- No s'ha estudiat la seguretat de la immunització amb vacunes víriques vives o atenuades amb el tractament amb ocrelizumab. No es recomana la vacunació amb vacunes vives o atenuades durant el tractament i fins que es produeixi la replecció de limfòcits B. Els pacients que requereixin vacunació han de completar la seva immunització almenys 6 setmanes abans d'iniciar el tractament.
- No es recomana l'ús concomitant amb altres immunosupressors excepte corticosteroides per al tractament simptomàtic de les recaigudes.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: reaccions relacionades amb la perfusió i infeccions (identificats), reaccions d'hipersensibilitat, neoplàsies malignes incloent càncer de mama, resposta immunològica alterada, LMP, infeccions greus relacionades al descens d'immunoglobulines (sobretot en pacients prèviament exposats a fàrmacs immunosupressors o immunomoduladors o amb hipogammaglobulinèmia preexistent) (potencials).

Es considera que falta informació o que les dades són limitades en l'ús en l'embaràs i lactància, població pediàtrica, majors de 55 anys, seguretat a llarg termini, l'ús concomitant amb fàrmacs immunosupressors o immunomoduladors (que no siguin corticoides), seguretat d'ocrelizumab després de l'ús de fàrmacs immunosupressors o immunomoduladors (que no siguin IFN i AG) així com a la inversa, la seguretat d'aquests fàrmacs després de l'ús d'ocrelizumab.

A més, com a part del pla de gestió de riscos d'ocrelizumab es troben en marxa diversos estudis que permetran obtenir informació sobre l'ús del fàrmac en l'embaràs i lactància, el seu efecte en la resposta immune (data de finalització prevista: 2024 i 2023, respectivament) i la seva seguretat a llarg termini. També s'avaluarà el fàrmac en pacients en estadis més avançat d'EM-PP, on s'inclouran pacients de 55-65 anys i amb alta discapacitat (EDSS 6,5 a 8) (data de finalització prevista: juny 2024).

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència que dona suport a l'eficàcia d'ocrelizumab en el tractament de l'EMR prové de 2 estudis idèntics fase III, OPERA-I i OPERA-II. Són estudis multicèntrics, aleatoritzats, de doble cegament, doble simulació i controlats amb interferó beta-1a. Per a la indicació d'EM-PP, l'evidència prové de l'estudi ORATORIO, de fase III, multicèntric, aleatoritzat, de doble cegament i controlat amb placebo. El **disseny** i la durada dels estudis es consideren adequats.

L'ús d'un fàrmac actiu, l'interferó beta-1a, com a **comparador** en els estudis OPERA-I i OPERA-II, és correcte. A l'estudi que es van incloure pacients tractats prèviament amb interferó beta-1a. Cal tenir en compte que el 19 % dels pacients del braç d'interferó beta 1a sc ja havien estat tractats prèviament amb alguna forma d'interferó beta i el 8 % dels pacients ja havia rebut interferó beta-1a sc. Aquest fet podria haver afectat negativament a l'eficàcia obtinguda en aquest grup. Pel que fa a l'estudi ORATORIO, la utilització de placebo com a comparador es considera adequat ja que, fins el moment, cap fàrmac ha obtingut l'aprovació en la indicació d'EM-PP.

Les **variables** d'eficàcia dels estudis van ser escollides d'acord amb els requeriments estipulats en la guia de l'EMA per a l'avaluació de fàrmacs per a l'EM¹⁵. La variable principal per a la població d'EMR, als estudis OPERA-I i OPERA-II, va ser la taxa anualitzada de brotada i el temps fins a progressió de la discapacitat era una variable secundària. Pel que fa a la població d'EM-PP, a l'estudi ORATORIO, la variable principal va ser el temps fins a l'aparició de la progressió de la discapacitat. Els estudis avaluen tant variables clíniques, com radiològiques i de qualitat de vida.

Les variables secundàries en tots els estudis es consideren apropiades. L'EMA considera adequat el mètode estadístic jeràrquic per a l'avaluació de les variables en els tres estudis.

Les **característiques demogràfiques i de la malaltia dels pacients** inclosos en els 3 estudis pivot eren similars entre els grups de tractament i reflecteixen la població d'EMR activa (OPERA I i OPERA II) i EMPP (ORATORIO).

Els pacients inclosos als estudis OPERA I i OPERA II havien de presentar EMR amb un EDSS entre 0-5,5. Si bé és un criteri habitual en els assajos clínics en què s'avalua TMM per l'EM, aquest fet exclou pacients amb una major discapacitat que podrien ser elegibles a rebre ocrelizumab a la pràctica clínica. A més, cal tenir en compte, també a similitud d'altres assajos clínics, que només un 27% dels pacients havien estat tractats amb una TMM prèviament. Actualment s'estan duent a terme 2 estudis fase IIIb, oberts i no controlats per a avaluar l'eficàcia i seguretat d'ocrelizumab en pacients amb EM-RR amb resposta inadequada a TMM, CHORD (NCT02637856) i CASTING (NCT02861014), dels que s'esperen dades a finals de 2019 i inicis de 2021, respectivament.

La majoria dels pacients amb EMR presentaven EM-RR. Menys d'un 10% dels pacients dels estudis OPERA I i II presentaven EM-SP.

Els pacients inclosos a l'estudi ORATORIO eren principalment joves (mediana de 46 anys) i amb un EDSS d'entre 3-6,5 que exclou pacients amb major discapacitat. Per tant, no es pot considerar representativa de tota la població d'EM-PP.

En aquests assajos, tant en la població d'EMR com d'EM-PP, s'exclouen els pacients majors de 55 anys, pel que no es disposa d'informació en aquesta població candidata a rebre ocrelizumab. No obstant, els pacients inclosos en els assajos en marxa segueixen rebent el fàrmac cada 6 mesos després de complir els 55 anys. L'EMA considera que no es poden extrapolar els resultats dels ≤ 55 anys als > 55 anys ja que la malaltia canvia amb el temps i l'efecte del fàrmac podria ser menor.

Seguiment dels pacients: En els estudis OPERA I i OPERA II, la taxa d'abandonament en la fase de doble cegament estava desequilibrada, més pacients van discontinuar el tractament amb interferó beta-1a (17,3 i 23,4%, respectivament) en comparació amb ocrelizumab (10,7 i 13,7%, respectivament). Pel que fa a l'estudi ORATORIO, s'observa una alta proporció d'abandonaments en ambdós grups com també un desequilibri entre ells en la fase de doble cegament (20,7% en el grup d'ocrelizumab vs el 33,6% en el grup placebo). La diferència observada es deu principalment pels abandonaments per falta d'eficàcia (11% vs 4%) i per decisió del pacient (9% vs 5%) en el grup placebo vs el grup d'ocrelizumab. Aquestes circumstàncies creen incerteses respecte els resultats que s'haurien obtingut.

- **Població amb EMR:**

Ocrelizumab va demostrar la superioritat en la reducció de brotades i en la prevenció de la discapacitat respecte l'interferó beta-1a sc, un dels tractaments estàndards en la primera línia d'EM. En els estudis, es va observar una reducció del 46% en la taxa anualitzada de brotades a les 96 setmanes (HR agregada=0,53 [IC 95%: 0,43-0,66]) i del 40% en el risc de progressió de la discapacitat mantinguda ≥ 12 i 24 setmanes en comparació amb interferó beta-1a sc (HR agregada=0,60 [IC 95%: 0,45-0,81] i 0,60 [IC 95%: 0,43-0,84], respectivament). La magnitud de l'efecte observat amb ocrelizumab es considera clínicament rellevant.

Els resultats obtinguts en les proves d'imatge també van mostrar superioritat a interferó beta-1a sc a les 96 setmanes, observant-se una reducció en les lesions en la RM ponderades en T1 i en T2 amb el tractament amb ocrelizumab respecte interferó beta-1a.

En general, la resta de variables secundàries van ser consistents amb la variable principal. No obstant, es van obtenir resultats contradictoris en el canvi en les escales de funcionalitat MSFC i de la qualitat de vida SF-36 i en el canvi en el volum cerebral, ja que no es van obtenir diferències estadísticament significatives en un dels dos estudis.

La proporció de pacients amb absència de malaltia (NEDA) a la setmana 96 va ser estadísticament superior en el grup d'ocrelizumab (46%) en comparació amb el grup d'interferó beta-1a sc (26%) ($p < 0,001$). No obstant, degut al pla jeràrquic de l'anàlisi estadística, aquests resultats no es poden considerar confirmatoris.

En general, les anàlisis de subgrups no van identificar grups de pacients amb una evident major o menor eficàcia respecte a la població general (segons nivell d'activitat basal, pacients naïf vs prèviament tractats, segons resposta a glatiràmer i/o interferó, duració de la malaltia). No obstant, es va observar una tendència a una major reducció de la taxa anualitzada de brotades en pacients joves (< 40 anys) i en pacients amb lesions captants de gadolini basals.

Els resultats obtinguts en la població amb EM-SP van ser consistents amb la població general de l'estudi. Tanmateix, hi ha certes limitacions en l'anàlisi d'aquests resultats ja que, entre altres aspectes, es tracta d'una anàlisi post-hoc, la identificació d'aquests pacients es va fer de forma retrospectiva en base a una definició no pre-especificada i el nombre de pacients era baix ($< 10\%$). No obstant això i tot i que la majoria de pacients inclosos presentaven EM-RR, la indicació va estendre's a pacients amb EM amb brotades (EMR), incloent pacients amb EM-SP amb brotades. Per plausibilitat biològica, és esperable que el fàrmac tingui el mateix efecte sobre les brotades i la discapacitat associada a aquestes en aquests pacients. Amb les dades disponibles, no es pot discriminar si l'efecte d'ocrelizumab en la discapacitat ve donat únicament pel seu efecte sobre la discapacitat acumulada associada a les brotades o si també té efecte sobre la discapacitat relacionada purament amb la neurodegeneració. Això fa que hi hagi incerteses sobre l'efecte del fàrmac en l'EM-SP sense brotades.

Respecte el seu perfil de seguretat, ocrelizumab presenta un perfil d'efectes adversos conegut pel seu mecanisme d'acció i en general ben tolerat. Els principals problemes són les reaccions infusionals i les infeccions. No obstant, degut al risc d'infeccions oportunistes a llarg termini i, sobretot, a les incerteses sobre el potencial risc de carcinogenicitat, la indicació d'ocrelizumab s'ha restringit per a pacients per a les formes actives d'EMR. Per a aquest grup de població, l'EMA ha considerat que ocrelizumab presenta un benefici-risc favorable.

No es disposa de comparacions directes amb cap altra TMM a part de l'interferó beta-1a. Essent conscients d'aquesta limitació, en base de les dades disponibles fins al moment, l'eficàcia d'ocrelizumab sembla ser més elevada que la dels altres fàrmacs utilitzats en la primera línia de tractament.

- **Població amb EM-PP:**

Actualment no es disposa de cap tractament aprovat per a l'EM-PP, pel que existeix una necessitat mèdica no coberta.

A l'estudi ORATORIO, ocrelizumab va demostrar una reducció del 24% en el risc de progressió de la discapacitat mantinguda ≥ 12 setmanes respecte placebo (HC 0,76 [IC 95%: 0,59-0,98]; $p=0,0321$) a les 120 setmanes de tractament. En termes absolut, la reducció entre ocrelizumab i placebo va ser del 4% (s'esperava un 13%). Les corbes de supervivència de Kaplan-Meier per al temps fins a l'inici de la progressió mantinguda de la discapacitat van mostrar una separació de les corbes des de la setmana 12, amb una menor proporció de pacients que van mostrar progressió en el grup d'ocrelizumab.

Les variables secundàries de discapacitat i de la neuroimatge van ser consistents amb el resultat de la variable principal. No obstant, no es van observar diferències estadísticament significatives en l'última variable secundària de l'anàlisi jeràrquica, els canvis en la puntuació de domini físic de l'escala de qualitat de vida SF-36.

Es van detectar 157 desviacions majors del protocol en 68 pacients (75 desviacions dels criteris d'inclusió i exclusió i 82 desviacions durant el desenvolupament de l'estudi). En l'anàlisi per protocol (PP) duta a terme excloent tots els pacients amb una desviació major, la reducció del risc d'ocrelizumab respecte a placebo pel que fa a la progressió de la discapacitat era menor i la significació estadística no assolía els nivells estàndards de 0,05.

L'EMA va considerar que, al disposar d'un únic estudi pivot, seria necessari requerir d'una evidència molt més robusta que la d'una $p < 0,05$ per a la variable principal. Tot i que l'estudi va assolir el seu objectiu primari (temps fins a progressió), el resultat estadístic obtingut ($p=0,0321$) no era convincent.

El mecanisme patogènic de l'EM-PP és molt complex. Ocrelizumab actua sobre el procés inflamatori i cal tenir en compte que altres processos a part de la inflamació poden ser responsables de la neurodegeneració en l'EM-PP. A més, mecanismes diferents als que impliquen les cèl·lules B, on ocrelizumab actua, poden participar en la inflamació crònica. En aquest sentit, hi ha incerteses de si ocrelizumab és capaç d'actuar sobre tota la cascada patogènica de l'EM-PP. El procés de neurodegeneració pot ser predominant en estadis avançats de la patologia, pel que ocrelizumab podria no tenir efecte en aquest context. És necessari un major coneixement de la patogènia de la malaltia.

Durant l'avaluació científica, es va modificar la indicació d'EM-PP en general a EM-PP primerenca, per tal d'alinejar la indicació amb les característiques de la població inclosa a l'assaig (mediana d'edat: 46 anys (18-56), mediana de temps des de l'inici de la malaltia: 5,5-6 anys i des del diagnòstic: 1,3-1,6 anys).

Identificar la població de pacients amb EM-PP que podria beneficiar-se del tractament amb ocrelizumab va resultar especialment difícil, sobretot tenint en compte que l'estudi no tenia prou potència per demostrar diferències en els diferents subgrups. Tanmateix, amb l'evidència disponible i després de consultar amb els experts, el CHMP va considerar raonable concloure que els pacients en fases primerenques de la malaltia, en base a la durada de la malaltia i el nivell de discapacitat, i amb activitat inflamatòria en la RM (definida per exemple per lesions captants de gadolini i/o lesions actives [lesions noves o augmentades en T2]) podrien presentar un major benefici del tractament amb ocrelizumab. En aquest sentit, la indicació finalment aprovada per l'EMA ha estat el tractament de l'EMPP primerenca, en referència a la durada de la malaltia i al nivells de discapacitat, i que presenten activitat inflamatòria a les proves d'imatge.

Les dades de subgrups obtingudes a l'estudi OLYMPUS de rituximab, anticòs anti-CD20 com ocrelizumab, en població amb EM-PP també van en la mateixa línia i van ser considerades de suport per a la identificació de la subpoblació que pogués obtenir un major benefici amb ocrelizumab. En aquest estudi, que no va aconseguir demostrar diferències estadísticament significatives en la variable principal (temps fins a progressió) però sí que es va observar un major efecte en la reducció del temps fins a progressió de la discapacitat mantinguda ≥ 12 setmanes en pacients joves (< 51 anys) amb lesions captants de gadolini al basal (HR=0,3; p=0,0124). No obstant, es tracta d'una anàlisi post-hoc.

El CHMP va considerar que la magnitud de l'efecte d'ocrelizumab en l'EM-PP era modesta i inferior a la calculada en el disseny de l'estudi (reducció absoluta obtinguda del 6% vs esperada del 13%), però suficient tenint en compte que avui en dia no hi ha cap altre tractament disponible aprovat per l'EM-PP. Actualment no hi ha cap definició acceptada sobre el que constitueix el benefici clínic mínim pel que qualsevol retard en la progressió de la discapacitat en aquest context es podria considerar important.

El CHMP va tenir en compte el perfil de seguretat del fàrmac, incloent les incerteses en el risc de neoplàsies i d'infeccions greus amb resultat fatal amb ocrelizumab. Es va considerar que l'aparent pitjor resultat en les infeccions greus estava basat en un baix nombre de casos i que, en el subgrup de pacients amb EM-PP primerenca els beneficis superaven els riscos.

Pel que fa el risc de neoplàsies malignes, l'EMA comenta que els valors de taxa estandarditzada de càncer de mama en pacients amb ocrelizumab (0,227 [IC 95%: 0,096-0,498]), estan dins de l'IC del 95% d'aquesta taxa en la població general. A més, després d'11 anys de seguiment amb rituximab, que també és un antiCD20, no s'ha observat un increment del risc de neoplàsies. No obstant, no es pot emetre cap conclusió en base a resultats de rituximab perquè, tot i compartir diana terapèutica, són molècules diferents que poden tenir un perfil de seguretat diferent.

Són necessàries dades a més llarg termini que permetin avaluar el risc de neoplàsies i d'infeccions greus amb el tractament amb ocrelizumab. Estan en marxa estudis de seguretat que permetran emetre conclusions al respecte.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 11, es presenten els costos del tractament amb ocrelizumab davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

El cost de tractament acumulats calculats es fan tenint en compte que tots els pacients completen 4 anys de tractament, i que no es produeixen modificacions de preu dels tractaments durant aquests 4 anys.

Taula 11. Cost d'ocrelizumab i dels seus comparadors

	OCRELIZUMAB (Ocrevus®)		NATALIZUMAB (Tysabri®)		FINGOLIMOD (Gilenya®)		ALEMTUZUMAB (Lemtrada®)		CLADRIBINA (Mavenclad®)	
Presentació	Vial solució per a perfusió 300 mg		Vial solució per a perfusió 300 mg		Càpsules 0,5 mg		Vial solució per a perfusió 12 mg en 1,2 ml (10 mg/ml)		Comprimits 10 mg	
Preu unitari†	5.531,5 €/vial 300mg		1.446,97 €/vial 300 mg		54,97 €/càpsula 0,5 mg		7.215 €/vial 12 mg		2.183,74 €/comprimet 10 mg	
Cost mes* (28 dies)	11.063 € (mes 1 i mes 7)		1.446,97 €		1539,16 €		1r cicle: 36.075 € 2n cicle: 21.645 €		13.960,70€ (mes 1 i 2)	
Cost anual (52 setmanes, 365 dies)	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>
Any 1	22.126 €	22.126,00 €	18.811 €	18.811 €	20.064 €	20.064 €	36.075 €	36.075 €	27.920 €	27.920 €
Any 2	22.126 €	44.252,00 €	18.811 €	37.621 €	20.064 €	40.128 €	21.645 €	57.720 €	27.920 €	55.840 €
Any 3	22.126 €	66.378,00 €	18.811 €	56.432 €	20.064 €	60.192 €	0 €	57.720 €	0 €	55.840 €
Any 4	22.126 €	88.504,00 €	18.811 €	75.243 €	20.064 €	80.256 €	0 €	57.720 €	0 €	55.840 €
Cost incremental respecte cost acumulat*										
Any 1	Avaluat		3.315,32 €		2.062,00 €		-13.949,00 €		-5.794,14 €	
Any 2	Avaluat		6.630,64 €		4.124,00 €		-13.468,00 €		-11.588,27 €	
Any 3	Avaluat		9.945,96 €		6.186,00 €		8.658,00 €		10.537,73 €	
Any 4	Avaluat		13.261,28 €		8.248,00 €		30.784,00 €		32.663,73 €	

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juny 2018 (PVL notificat + IVA4%) – RD% .

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

* Per al càlcul dels costos de cladribina s'ha tingut en compte el cost ponderat per la distribució de pes de la població CLARITY EXT (n=289, dades aportades pel laboratori).

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

S'estima una prevalença a Catalunya d'entre 5.982-7.477 pacients amb EM (veure taula 12).

Taula 12. Estimació de la població diana

Població global de Catalunya (2017)¹⁶		7.477.131
Prevalença de l'EM a Catalunya ³	80-100/100.000	5.982-7.477

Considerant una prevalença del 85% per a l'EMR, s'estimen uns 5.085-6.355 pacients amb EMR. Segons dades del registre de pacients i tractament (RPT) del CatSalut, a data de 22 de maig de 2018, el nombre de pacients amb EMR amb tractament actiu amb una TMM amb indicació aprovada és de 4.157 pacients (4.010 per a la indicació de EM-RR i 147 per a la indicació de EM-SP).

Per a la indicació d'EM-RR, 3.101 pacients (77%) estan en tractament amb un fàrmac de primera línia i 909 (23%) amb un fàrmac de segona línia. Es considera que ocrelizumab podria utilitzar-se en un context similar als fàrmacs de segona línia. Actualment, dels 909 pacients en tractament amb un fàrmac de segona línia, un 50% estan en tractament amb fingolimod, el 40% amb natalizumab i el 10% alemtuzumab. Per a l'EM-SP, els pacients tractats actualment amb interferons podrien passar en algun moment a rebre ocrelizumab per manca d'eficàcia.

Pel que fa a la indicació d'EM-PP, tenint en compte dades epidemiològiques a nivell espanyol (prevalença d'EM-PP 7-11%)^{17,18,19,20,21}, s'estima una prevalença a Catalunya de 419-822 pacients. Es fa molt difícil estimar quants d'aquests malalts serien candidats a rebre el fàrmac segons indicació de fitxa tècnica (EM-PP primerenca i amb activitat inflamatòria).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. 2016.⁹

En el moment de l'elaboració de la guia, ocrelizumab no tenia l'aprovació per a EM.

- **EM-RR:**
 - ✓ Teràpia inicial o primera línia: interferó beta-1b, interferó beta-1a sc o im, acetat de glatiràmer, teriflunomida, dimetil fumarat, peginterferó beta-1a.
 - ✓ Formes agressives d'inici: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab.
 - ✓ Resposta inadequada a primera línia: canvi entre medicaments de primera línia o pas a segona línia en funció de les característiques de cada pacient.
 - ✓ Resposta inadequada a segona línia: considerar altres fàrmacs de segona línia.
 - ✓ Fracàs als anteriors: fàrmacs no aprovats: rituximab, ciclofosfamida, autotrasplant.
- En cas de EM-SP amb brotades: interferó beta-1b, interferó beta-1a sc, mitoxantrona (rarament per toxicitat).
- **EM-PP:** No es disposa de teràpia per no haver-se observat resultats clínicament significatius als estudis realitzats. En aquells moments ocrelizumab havia comunicat resultats positius per a aquesta indicació però encara era prematur emetre conclusions al respecte.

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN). 2017²²

- **EM-RR activa:** Escollir entre una àmplia varietat de fàrmacs, des del més modest en eficàcia al més eficaç (interferó beta-1b, interferó beta-1a sc o im, peginterferó beta-1a, acetat de glatiràmer, teriflunomida, dimetil fumarat, cladribina, fingolimod, daclizumab [actualment suspès per toxicitat], natalizumab, ocrelizumab i alemtuzumab) en funció dels següents factors: característiques i comorbiditats del pacient, activitat/gravetat de la malaltia, perfil de seguretat i accessibilitat del fàrmac. L'elecció ha de ser compartida amb el pacient (recomanació per consens).

- EM-SP activa:
 - Considerar tractament amb interferó beta-1a sc o 1b (compartint la decisió amb el pacient) tenint en compte, l'eficàcia dubtosa, així com el perfil de seguretat i tolerabilitat d'aquest fàrmacs (recomanació feble).
 - Considerar tractament amb mitoxantrona (compartint la decisió amb el pacient) tenint en compte, l'eficàcia i, especialment, el perfil de seguretat i tolerabilitat d'aquest fàrmac (recomanació feble).
 - Considerar tractament amb ocrelizumab o cladribina (recomanació feble).
- EM-PP: Considerar tractament amb ocrelizumab (recomanació feble).

Informe de posicionament terapèutic (15.01.2019) ²³

La Direcció General de Cartera Bàsica de Serveis del SNS i Farmàcia ha finançat Ocrevus® (ocrelizumab) en les següents indicacions:

- **Esclerosi múltiple recurrent:** finançat només com a alternativa a altres fàrmacs de segona línia com natalizumab, o fingolimod, o cladribina, o alemtuzumab quan sigui procedent, tenint en compte tant el seu perfil d'eficàcia com les consideracions prèvies sobre el seu perfil de seguretat en l'elecció del tractament, així com criteris d'eficiència.
- **Tractament de pacients amb esclerosi múltiple primària progressiva en fase primerenca:** definit com a pacients menors de 55 anys, EDSS 3,0-6,5 punts, durada de la malaltia des de l'inici dels símptomes <10 anys en pacients amb EDSS ≤5,0 o <15anys si EDSS> 5,0, així com presència d'activitat inflamatòria en les proves de neuroimatge (definida com a nova lesió captante de Gadolini en T1, o bé noves lesions o lesions que augmenten de mida en T2, i presència de bandes oligoclonals (BOC) en líquid cefaloraquidi (LCR)).

Avaluacions per altres organismes

Taula 13. Recomanacions d'altres organismes sobre ocrelizumab

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	<p><u>Per a la indicació d'EM-RR:</u>²⁴ 25.07.2018: recomanat com a opció de tractament en pacients adults amb EM-RR activa definida per característiques clíniques o d'imatge, només si:</p> <ul style="list-style-type: none">- alemtuzumab està contraindicat o no és adequat, i- s'estableix un acord econòmic amb el laboratori fabricant. <p><u>Per a la indicació d'EM-PP:</u> en avaluació.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	<p><u>Per a la indicació d'EMR</u>²⁵: 08.06.2018: No recomanat ja que la companyia responsable no ha presentat una anàlisi econòmica suficientment robusta.</p> <p><u>Per a la indicació d'EM-PP:</u> no s'ha localitzat.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	<p><u>Per a la indicació d'EM-RR:</u> 21.11.2017: Recomana ocrelizumab per al tractament de l'EM-RR amb malaltia activa definida per característiques clíniques o d'imatge, si es compleixen les següents condicions:</p> <ul style="list-style-type: none">• El pacient està en seguiment per un especialista amb experiència amb el diagnòstic i maneig de la malaltia• Reducció del 50% del preu d'ocrelizumab <p><u>Per a la indicació d'EM-PP:</u> no s'ha localitzat</p>

Annex 2. Informació sobre els comparador ²⁶

Taula 14. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

	INTERFERÓ β 1B (Betaferon®, Extavia®)	INTERFERÓ β 1A		PEGINTERFERÓ β 1A (Plegridy®)	ACETAT DE GLATIRÀMER (Copaxone®)	DIMETIL FUMARAT (Tecfidera®)	TERIFLUNOMIDA (Aubagio®)
		(Rebif®)	(Avonex®)				
Presentació	Vial amb pols + xeringa precarregada 250 μ g (8 UI)	Solució injectable en cartutx de 22 l 44 μ g	Ploma precarregada de 30 μ g	Xeringa precarregada de 63, 94, 125 μ g	Xeringa precarregada 20 i 40 mg	Càpsules dures gastroresistents 120 mg i 240 mg	Comprimits recoberts amb pel·lícula 14 mg
Posologia	250 μ g (8M UI)/48 horas	22-44 μ g 3 cops per setmana	30 μ g/setmana	1 ^a dosi: 63 μ g; 2 ^a dosi: 94 μ g; 3 ^a dosi: 125 μ g; interval·s de 2 setmanes. Manteniment: 125 μ g / 2 setmanes	20 mg/dia o 40 mg 3 cops per setmana	Dosi d'inici: 120 mg/12h Dosi de manteniment: 240 mg/12h	14 mg/dia
Via d'administració	subcutània	subcutània	intramuscular	subcutània	subcutània	oral	oral
Indicació	SCA EM-RR (\geq 2 brotades en els últims 2 anys). EM-SP activa (amb aparició de brotades).	SCA EM-RR o EM-SP amb brotades (\geq 2 brotades en els últims 2 anys).	SCA EM-RR (\geq 2 recaigudes en els últims 3 anys sense progressió)	EM-RR	EMR	EM-RR	EM-RR
Efectes adversos	Síntomes pseudogripals, reaccions en el lloc d'injecció.	Neutropènia, limfopènia, leucopènia, trombocitopènia, anèmia, elevació de transaminases, depressió, insomni, cefalea, diarrees, vòmits, reacció en el lloc d'injecció, símpt. pseudogripals	Síntomes pseudogripals, episodis transitoris d'hipertonia i/o debitat muscular. Neutropènia, limfopènia, leucopènia, trombocitopènia, anèmia, cefalea, diarrea, vòmits, nàusees.	Síntomes pseudogripals, reaccions en el lloc d'injecció, pirèxia, cefalea, miàlgia, calfreds, astènia i artràlgia, nàusees, vòmits	Reaccions en el lloc d'injecció. Reacció immediata post- injecció: (vasodilatació, dolor toràcic, dispnea, palpitacions o taquicàrdia, mal d'esquena	Rubefacció, dolor abdominal, diarrea i nàusees	Augment d'ALT, alopècia, diarrea, síntomes pseudogripals i parestèsies

Taula 14. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari (continuació)

	OCRELIZUMAB (Ocrevus®)	CLADRIBINA (Mavenclad®)	NATALIZUMAB (Tysabri®)	FINGOLIMOD (Gilenya®)	ALEMTUZUMAB (Lemtrada®)
Presentació	Vial solució per a perfusió 300 mg	Comprimits 10 mg	Vial solució per a perfusió 300 mg	Càpsules 0,5 mg	Vial solució per a perfusió 12 mg en 1,2 ml (10 mg/ml)
Posologia	600 mg cada 6 mesos (primera dosi en 2 infusions de 300 mg separades en 2 setmanes)	Un curs de tractament de 1,75mg/kg per any durant 2 anys. Cada curs consisteix en 2 setmanes de tractament, una al mes 1 i l'altra al mes 2. Cada setmana consisteix en 4-5 dies que rep 10 mg o 20 mg/dia, segons pes	300 mg/4 setmanes	0,5 mg/dia	12 mg/24 h durant 5 dies al mes 0 i 12 mg/24h durant 3 dies al mes 12
Via d'administració	intravenosa	intravenosa	intravenosa	intravenosa	oral
Indicació	EMR activa i EM-PP	EMR molt activa	EM-RR molt activa per: • Pacients amb elevada activitat de la malaltia tot i estar en tractament amb INF beta o AG • Pacients amb ER-RR greu d'evolució ràpida.	EM-RR molt activa per: • Pacients amb elevada activitat de la malaltia tot i estar en tractament amb almenys un TMM • Pacients amb ER-RR greu d'evolució ràpida.	EM-RR amb malaltia activa definida per manifestacions clíniques o d'imatge (RM)
Efectes adversos	Reaccions relacionades amb la infusió, infeccions, disminució d'Ig sèriques, disminució de neutròfils,	Herpes, limfopènia, neutropènia, alopecïa, erupció.	Infeccions, urticària, cefalea, mareig, vòmits, nàusees, tremolors, febre i fatiga	Bradiarítmia, Prolongació interval QT, infeccions, Edema macular, augment transaminases	Reaccions infusionals, limfopènia, trastorns tiroïdals, malalties autoimmunes

A continuació es mostren els resultats de les variables taxa anualitzada de brotades i progressió de la discapacitat dels estudis pivot aleatoritzats, controlats amb placebo de les TMM pel tractament de l'EM-RR (EMR per a cladribina). Només es mostren els braços de tractament amb dosis de fàrmacs aprovades per fitxa tècnica.

Taula 15. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació (assajos controlats amb placebo)

Fàrmac actiu (estudi)	Braços de tractament	N	TAB als 2 anys (reducció relativa) [p vs placebo]	Progressió de la discapacitat ^a (reducció relativa) [p vs placebo]
INF beta-1b (INFB MS)	INF beta-1b 8 MUI (250 µg)/48h sc	124	0,84(33,9%) [p=0,0001]	0,20 (28,6%) [p=0,16]
	Placebo	123	1,27	0,28
INF beta-1a im (MSCRG)	INF beta-1a 30 µg setmanal im	158	0,67(18,3%) [p=0,03]	0,22(37,2%) [p=0,02] ^b
	Placebo	143	0,82	0,35
INF beta-1a sc (PRISMS)	INF beta-1a 44 µg/3 cops setm. sc	184	0,87(32,4%) [p=0,0001]	0,26(30,0%) [p=0,03]
	INF beta-1a 22 µg/3 cops setm. sc	189	0,91 (28,9%) [p<0,005]	0,29(22,0%)[p=0,07]
	Placebo	187	1,28	0,38
AG (CMSSG)	AG 20 mg/dia sc	125	0,59 (29,2%) [p=0,007]	0,22 [12%] (P>0.05)
	Placebo	126	0,84	0,25
DMF (DEFINE)	DMF 240 mg 2 cops al dia oral	410	0,17 (52,7%) [p<0,001]	0,16 (38%) [p=0,005]
	Placebo	408	0,36	0,27
DMF (CONFIRM)	DMF 240 mg 2 cops al dia oral	359	0,22 (44%) [p<0,001]	0,13 (21%) [p=0,25]
	AG 20 mg/dia sc *	350	0,29 (29%) [p=0,01]	0,16 (7%) [p=0,70]
	Placebo	363	0,40	0,17
Teriflunomida (TEMSSO)	Teriflunomida 14 mg/dia oral	358	0,37 (31,5%) [p<0,001]	0,20 (29,8%) [p=0,03]
	Placebo	363	2,56	0,27
Teriflunomida (TOWER)	Teriflunomida 14 mg/dia oral	370	0,32 (36,3%) [p<0,001]	0,16 (32,5%) [p>0,044]
	Placebo	388	0,50	0,21
PEG INF-1a (ADVANCE)	PEG INF-1a 125 ug/ 2 x setm sc	512	0,26 (36%) [p=0,007]	0,07 (38%) [p=0,0383]
	Placebo	500	0,40	0,10
Fingolimod (FREEDOMS)	Fingolimod 0,5 mg/d	425	0,18 (55%) [p<0,001]	0,17 (30%) [p=0,03]
	Placebo	431	0,40	0,23
Natalizumab (AFFIRM)	Natalizumab 300 mg/4 setm IV	627	0,23 (68%) [p<0,001]	0,17 (42%) [p<0,001]
	Placebo/4 setm IV	315	0,73	0,29
Cladribina (CLARITY)	Cladribina 3,5 mg/kg oral (dosi acumulada)	433	0,14 (58%) [p<0,001]	0,14 (33%) [p=0,02]
	Placebo	437	0,33	0,20

AG: acetat de glatiràmer; DMF: dimetil fumarat; INF: interferó; PEG INF beta-1a: peginterferó; TAB: taxa anualitzada de brotades^a progressió confirmada als 3 mesos amb la puntuació EDSS. ^b progressió confirmada als 6 mesos amb la puntuació EDSS *l'estudi no va ser dissenyat per mostrar diferències entre DMF i AG.

A la taula següent s'especifiquen els resultats clínics (taxa anualitzada de brotades i la progressió de la discapacitat) d'assajos clínic de TMM que tenen com a comparador actiu l'interferó. Només es mostren els braços de tractament amb dosis de fàrmacs aprovades per fitxa tècnica.

Taula 16. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació (assajos amb comparador actiu)

Fàrmac actiu (estudi)	Braços de tractament	N	TAB als 2 anys (reducció relativa) [p vs placebo]	Progressió de la discapacitat ^a (reducció relativa) [p vs placebo]
AG (CombiRX)	AG 20 mg/dia sc	448	0,34 (6%) [p=0,79]	20% [p=0,68]
	INF beta-1b 8 MUI(250 mcg)/48sc	897	0,36	21%
AG (BEYOND)	AG 20 mg/dia sc	259	0,23 (25%) [p=0,008]	25% (12%) [p>0,05]
	INF beta-1a 30 µg setmanal im	250	0,32	22%
Teriflunomida (TENERE)	Teriflunomida 14 mg/dia oral	111	0,26	-
	INF beta-1a 44 µg/3 cops set sc	104	0,22 (3,8%) [p=0,59]	-
Fingolimod (TRANSFORMS)	Fingolimod 0,5 mg/d	431	0,16 (52%) [p<0,01]	0,06 ^a (25,3%) [p=0,25]
	INF beta-1a 30 µg/ set IM	435	0,33	0,08
Alemtuzumab (CAMMS323)	Alemtuzumab 12 mg/d x 5 i 3 dies x 2 cicles	373	0,18 (55%) [<0,0001]	0,08 ^a (30%) [p=0,22]
	INF beta-1a 44 µg/3 cops set sc	187	0,39	0,11 ^a
Alemtuzumab (CAMMS324)	Alemtuzumab 12 mg/d x 5 i 3 dies x 2 cicles	426	0,26 (49%) [p<0,001]	0,13 ^a (42%) [p=0,008]
	INF beta-1a 44 µg/3 cops set sc	202	0,52	0,23 ^a

AG: acetat de glatiràmer INF: interferó; TAB: taxa anualitzada de brotades.

^a progressió confirmada als 3 mesos amb la puntuació EDSS.

Bibliografia

- ¹ García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosi múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurol.* 2017; 32(2): 113-9.
- ² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Ocrevus® (ocrelizumab). EMA/790835/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); novembre 2017 [citad maig 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf
- ³ AIAQS i FEM/Cemcat, coordinadors. Guia de pràctica clínica sobre l'atenció a les persones amb esclerosi múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012. [citad maig 2018]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosi_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf
- ⁴ Otero- Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler.* 2013; 19(2):245-8.
- ⁵ Carreon-Guarnizo E, et al. Multiple sclerosis prevalence in southeaster Spain (p 3378). *Neurology.* 2017; 88 (16 S):3378.
- ⁶ Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–911.
- ⁷ Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurol.* 2014; 83: 278–286.
- ⁸ Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnostic of multiple sclerosis: 2017 revisions to the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
- ⁹ García A, Ara JR, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosi múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurol.* 2017; 32(2): 113-9.
- ¹⁰ Olek MJ. Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. *Treatment of progressive multiple sclerosis in adults*In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018.
- ¹¹ Fitxa tècnica de Ocrevus® (ocrelizumab). UCB Pharma SA. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citad maig 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf
- ¹² Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing múltiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (3): 221-34.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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; 460-71.

-
- ¹⁵ European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. [citad maig 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf
- ¹⁶ IDESCAT. Institut d'Estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya [citad octubre 2017]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/?lang=es>
- ¹⁷ Bártulos M, Marzo ME, Estrella LA, Bravo Y. Estudio epidemiológico de la esclerosi múltiple en La Rioja. *Neurología* 2015; 30 (9): 552-60.
- ¹⁸ Carreon-Guarnizo E, Andreu-Reinon E, Cerdan-Sanchez M, Carrasco-Torres R, Hernandez-Clares R, Prieto-Valiente L, et al. Prevalencia de la esclerosi múltiple en la Región de Murcia. *Rev Neurol.* 2016; 62 (9):396-402.
- ¹⁹ Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of múltiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 111-7.
- ²⁰ Candelieri-Merlicco A, Valero-Delgado F, Martínez-Vidal S, Lastres-Arias MC, Aparicio-Castro E, Tolerdo-Romero F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Heath District III, Murcia, Spain. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; (9): 31-5.
- ²¹ Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult Scler.* 2017; 23(2_suppl):166-178.
- ²² 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.* 2018; 24(2):96-120.
- ²³ Informe de Posicionamiento Terapéutico de ocrelizumab (Ocrevus®) en esclerosi múltiple. AEMPS. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ocrelizumab-Ocrevus-esclerosis-multiple.pdf>
- ²⁴ Ocrelizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis (TA533). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juliol2018 [citad juliol 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533>
- ²⁵ Ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®) (1344/18). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2018 [citad juliol 2018]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3559/ocrelizumab-ocrevus-final-june-2018-for-website.pdf>
- ²⁶ Fitxes tècniques de: Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Avonex®, Plegridy®, Copaxone®, Tecfidera®, Aubagio®, Mavenclad®, Tysabri®, Gilenya®, Lemtrada® [citad juny 2018]. Disponibles a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124