

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

Lima 17 de enero del 2020

EVALUACION DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 001-2019

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE

RESUMEN EJECUTIVO

- I. INTRODUCCIÓN**
- II. OBJETIVO**
- III. MÉTODO**
 - 3.1 Pregunta PICO**
 - 3.2 Estrategia de búsqueda**
 - 3.3 Selección de evidencia y extracción de datos**
 - 3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia**
- IV. RESULTADOS**
 - 4.1 resultados de eficacia**
 - 4.2 resultados de seguridad**
 - 4.3 GPC**
 - 4.4 Evaluación de ETS**
 - 4.5 Evaluación Económica**
 - 4.6 Evaluación de riesgo de sesgo**
- V. CONCLUSIONES**
- VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**
- VII. DELCARACIÓN DE INTERÉS**
- VIII. FINANCIAMIENTO**
- IX. REFERENCIAS**
- X. ANEXOS**

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2



**OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS
MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA (EMPP)**

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

Equipo Evaluador de Tecnologías Sanitarias del INCN

2019

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza debido al requerimiento del área subespecializada de Enfermedades Desmielinizantes y Autoinmunes de la Dirección de Neurología Clínica del INCN.
- La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno autoinmune, inflamatorio, crónico, desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (SNC) y es la principal causa no traumática de discapacidad en la población adulta joven. Entre el 85 al 90% de los casos presentan la forma de Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR) mientras que el 10 y 15% restante presenta un curso progresivo de la enfermedad desde el inicio, Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP). Existen tratamientos efectivos para EMRR, pero no para EMPP. Recientemente, se ha aprobado el tratamiento de la fase activa de esta variante con Ocrelizumab que podría modificar el curso de la enfermedad disminuyendo la discapacidad sin la ocurrencia de eventos adversos serios en la EMPP.
- Ocrelizumab disminuye la infiltración de linfocitos patógenos en el SNC, reduciendo la inflamación y lesión del SNC a través de la depleción de las células B que expresan el antígeno CD20 y preservación de la capacidad reconstituida de las células B y la inmunidad humoral preexistente. La dosis recomendada es de 300 mg EV de inicio y 300 mg EV a las 2 semanas, seguidas de 600 mg EV cada 6 meses; cuenta con la aprobación de FDA, EMA y en el Perú con registro sanitario de DIGEMID.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso del Ocrelizumab en la EMPP.
- Se identificaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA), y un estudio observacional post-hoc del ECA seleccionado. Se seleccionaron dos ETS y tres GPC. No se encontraron evaluaciones económicas locales.
- La evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de Ocrelizumab en EMPP es de alta calidad metodológica. Se encontró que Ocrelizumab retarda la progresión de la discapacidad en pacientes adultos con EMPP temprana. No se encontraron eventos adversos serios asociados al uso de la tecnología, aunque en la actualidad no se puede determinar la magnitud y la duración de los efectos a largo plazo.
- Tres GPC y dos ETS recomiendan el uso de Ocrelizumab en esta población; sin embargo, mencionan las mismas limitaciones antes descritas. Es necesario disponer de estudios con mayor tamaño de muestra y mayor tiempo de seguimiento.

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCION

La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno inflamatorio, autoinmune que afecta al sistema nervioso central (SNC) y es la principal causa de discapacidad de la población adulta joven. La EM puede manifestarse con un cuadro de recaídas y con diferentes grados de recuperación (EM recurrente-remitente, EMRR) seguida o no por una fase con progresión de discapacidad (EM secundaria progresiva, EMSP); también puede comenzar directamente por una fase progresiva sin recaídas (EM primaria progresiva, EMPP). En Lima-Perú, un estudio local reportó una prevalencia 7.6 x 100000 habitantes. Según registro del Departamento de Neurología de la Conducta del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) entre los años 2010 a 2018 se identificaron 140 casos de EM y de éstos, 24 correspondieron a EMPP (datos no publicados).

Existen tratamientos efectivos para EMRR, pero desafortunadamente no para EMPP; sin embargo, recientemente se ha aprobado el tratamiento para la fase activa de esta última. Se postula que el uso de Ocrelizumab para el manejo de EMPP podría modificar el curso de la enfermedad disminuyendo la discapacidad, sin la ocurrencia de eventos adversos serios, comparado con el no tratamiento. Se decidió comparar la tecnología de interés con no tratamiento pues no existe alternativa terapéutica disponible.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Ocrelizumab (Ocrevus, Laboratorio Roche Farma) es un anticuerpo monoclonal humanizado que selectivamente depleta las células B que expresan el antígeno CD20, conduciendo a una menor formación de anticuerpos neutralizantes. La dosis recomendada de Ocrelizumab para el tratamiento de EMPP es de 300 mg EV de inicio y 300 mg EV a las 2 semanas, seguidas de 600 mg EV cada 6 meses. Ocrelizumab cuenta con autorización de FDA (2017 para EMRR y EMPP), EMA (2018 para EMRR con enfermedad activa y EMPP temprana) y Health Canada (2018). En el Perú tiene registro sanitario de DIGEMID, RS BE01109.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del Ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP, en base a la evidencia científica disponible.

METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda de las publicaciones realizadas hasta Octubre del 2019 en las principales bases de datos bibliográficos: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neurología, así como, de

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

revisiones sistemáticas (RS), Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), Guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas de la región latinoamericana.

RESULTADOS

Se identificaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA), y un estudio observacional post-hoc del ECA seleccionado. Además, se seleccionaron dos ETS y tres GPC. No se encontraron evaluaciones económicas locales.

Un ECA fase III (estudio ORATORIO, Montalvan et al, 2017) evaluó la eficacia y seguridad de Ocrelizumab en pacientes con EMPP. Se comparó Ocrelizumab (600 mg) versus placebo por al menos 120 semanas. El objetivo primario fue evaluar el porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas. Se randomizaron 732 pacientes (Ocrelizumab: n=488, edad media= 44.7 ±7.9 años y placebo: n=244, edad media 44.4 ±8.3 años). Para el desenlace primario, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas fue menor en el grupo con Ocrelizumab vs placebo. (32.9% (160/487) vs 39.3% (96/244) respectivamente; Hazard ratio (HR)=0.76; intervalo de confianza al 95% (IC95%) = 0.59 a 0.98; reducción relativa de riesgo 24%; p = 0.03). Para los objetivos secundarios, entre otros, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas fue menor con Ocrelizumab vs placebo (29.6% (144/487) vs 35.7% (87/244) respectivamente; HR=0.75; IC95%= 0.58 a 0.98; reducción relativa de riesgo, 25%; p = 0.04). En relación con la seguridad, el porcentaje de pacientes que tuvo al menos un efecto adverso con Ocrelizumab fue de 95.1% y con placebo fue del 90.0%. No se reportaron eventos adversos graves. En otra publicación del mismo estudio ORATORIO que evaluaba desenlaces de la función de los miembros superiores, se encontró que Ocrelizumab redujo significativamente el riesgo de progresión basada en una escala validada y el riesgo de progresión más severa en comparación a placebo. En general, se encontró que Ocrelizumab llegó a la mejora en la función de las extremidades superiores confirmada más frecuentemente que placebo.

Un estudio observacional (2017) post hoc de ORATORIO (antes descrito) siguió a los pacientes por 6 meses adicionales evaluando un desenlace compuesto (no evidencia de progresión o actividad de la enfermedad) a las 12 semanas. El grupo de Ocrelizumab tuvo mejores resultados, presentando 42.7% este desenlace comparado con placebo 29.1%. (RR [95% CI]: 3.15 [2.07–4.79]; p <0.001). Para el desenlace de disminución de la progresión, el grupo de Ocrelizumab tuvo mejores resultados con 29.1% versus el 9.4% en el grupo placebo (RR [95% CI]: 1.47 [1.17–1.84]; p <0.001).

Dos ETS (Canadá 2018 y Chile 2017) recomiendan el uso de Ocrelizumab en pacientes con EMPP. Una ETS (Canadá 2018) recomienda la tecnología en pacientes específicos de inicio temprano y que tienen evidencia de inflamación activa en la RMN cerebral.

Tres GPC (Reino Unido 2019, Europa 2018 y Estados Unidos 2018) recomienda el uso del Ocrelizumab como opción de tratamiento de pacientes adultos con EMPP temprana, con características de actividad inflamatoria en neuroimágenes. Una de estas (Estados Unidos 2018) añade a la recomendación que se debe usar Ocrelizumab a menos que los riesgos sean mayores que el beneficio.

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

No se encontraron evaluaciones económicas locales. El costo por cada ampolla de 300 mg es de 19000 soles, siendo la administración de dos ampollas cada seis meses. El costo anual por persona es de 76000 soles.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de Ocrelizumab en Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva es de alta calidad metodológica. En base a revisión se encuentra que Ocrelizumab retarda la progresión de la discapacidad en pacientes adultos con EMPP temprana. Además no se encontraron eventos adversos serios asociados al uso de la tecnología, aunque en la actualidad no se puede determinar la magnitud y la duración de los efectos a largo plazo. Tres GPC y dos ETS recomiendan el uso de Ocrelizumab en esta población; sin embargo, mencionan las mismas limitaciones antes descritas. Es necesario disponer de estudios con mayor tamaño de muestra y tiempo de seguimiento.

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP EQUIPO DE ETS DEL INCN	FOR-CNSP-326
		V2

I. INTRODUCCIÓN

CONTEXTO CLÍNICO

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, autoinmune que produce un disperso proceso desmielinizante en los tractos del Sistema Nervioso Central (SNC) y luego una progresiva degeneración neuro-axonal. Usualmente comienza entre los 20-40 años de vida, dos tercios de los pacientes son del género femenino (1). Es la principal causa de discapacidad no traumática de la población adulta joven. La prevalencia se puede clasificar en baja (menos de 5 casos por 100000 habitantes), intermedia (5-30 por 100000 habitantes) y alta (más de 30 por 100000 habitantes).(2). A nivel mundial se encuentra alrededor de 33 casos x 100000 habitantes, con variaciones en función a la latitud, región geográfica y grupos étnicos. Hay niveles muy altos en América del Norte y norte de Europa (140-108 por 100.000 hab. respectivamente) y muy bajos en África sub-sahariana y este de Asia (2.1 y 2.2 por 100.000 respectivamente) (3) En América del Sur, la prevalencia oscila entre 3.2 a 20,9 x 100.000 hab. (EMELAC). En Lima-Perú, Vizcarra en un estudio local reportó una prevalencia 7.6 x 100000 habitantes. (4) En un seguimiento a pacientes con EM en los últimos 8 años, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) reportó 180 casos, y de éstos, 10 correspondieron a EMPP.

La fisiopatología de la EM es mediada por el sistema inmune. Las células inflamatorias se localizan alrededor de los vasos sanguíneos, con infiltración difusa en el parénquima nervioso. Las lesiones contienen linfocitos y macrófagos que degradan la mielina. Se señala que principalmente hay linfocitos T, escasas células B y plasmáticas. Los linfocitos T se activan ante la presencia de un antígeno presentado por el complejo de histocompatibilidad clase II, lo que ocasiona liberación de sustancias coestimuladoras. La proliferación linfocítica produce linfocitos cooperadores (Th) y citotóxicos. Los Th pueden ser 1) TH1 que libera citocinas y inflamatorias que activan los linfocitos que destruyen la mielina; los Th2 que secretan citocinas antiinflamatorias y estimulan a los linfocitos B para producir anticuerpos. Los linfocitos Th1 producen la liberación de Interleucinas (IL) tales como IL 10, IL2, g IFN y TNF- α inhiben la de IL12 por los leucocitos mononucleares en la sangre periférica. También ocasionan aumento de receptores de ciertas citosinas en la membrana celular de las células inmunitarias especialmente en las zonas afectadas. Todo esto lleva a una mayor acción de los linfocitos CD8 en relación con la actividad de los linfocitos CD4, lo que se correlaciona con un daño axonal más severo. Los linfocitos Th2 también pueden contribuir al daño de mielina al mediar la producción de anticuerpos contra la proteína básica de mielina y la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos. (1, 5) La descripción gráfica de este proceso se encuentra en el **gráfico 1**.



Gráfico 1: Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple(1)

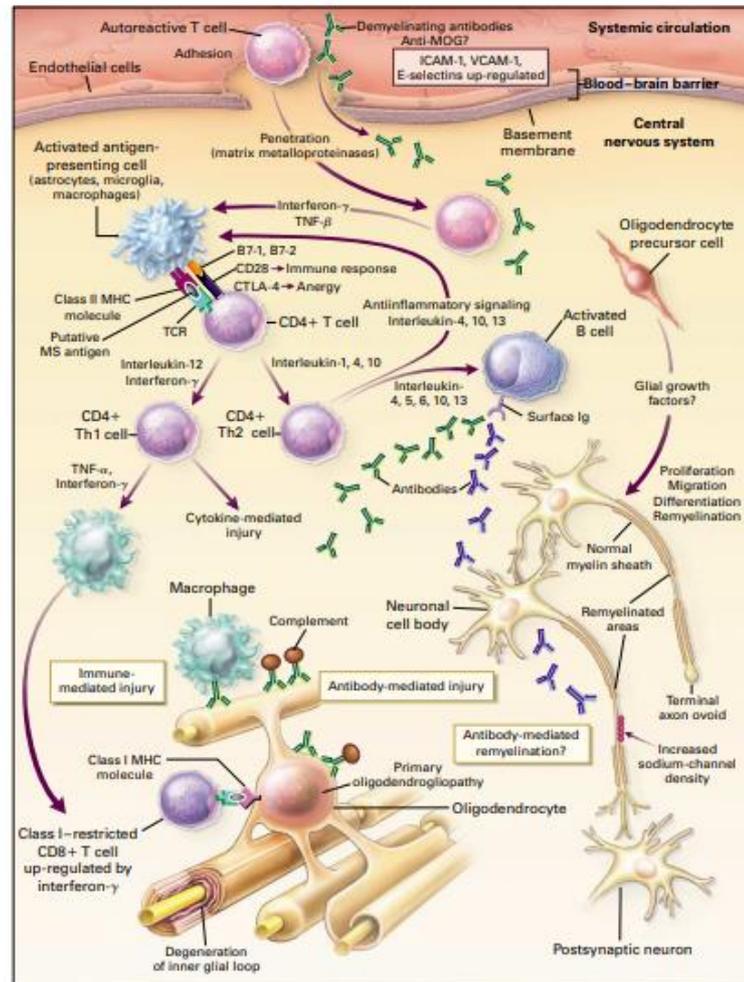


Imagen tomada del artículo Multiple Sclerosis. NEJM 2000

Las manifestaciones clínicas, según la zona afectada en la médula espinal o el encéfalo, pueden ser sensitivas, visuales (neuritis óptica), auditivas, motoras (oftalmoplejia, parálisis de las extremidades o de un hemisferio, ataxias), esfinterianas (retención urinaria y estreñimiento) y cognitivas. En la actualidad se considera que el curso clínico puede ser de tres tipos: 1) Episodios repetitivos de déficits neurológicos que se recuperan total o parcialmente en forma espontánea con el paso del tiempo, constituyendo la EM Recurrente Remitente (EMRR). Esta es la forma más frecuente, de 80-85%. 2) Un grupo en el que después de un tiempo de episodios recurrentes y remitentes, sigue una progresión con o sin brotes ocasionales, mínimas remisiones y brotes, lo que se denomina EM Secundariamente Progresiva (EMSP). 3) El último es de inicio insidioso y curso progresivo, con ocasionales mesetas y leves periodos de mejoría con un empeoramiento continuo y gradual, con mínimas fluctuaciones, se denomina EM Primaria Progresiva (EMPP); es la más difícil de diagnosticar y de tratar, constituye entre el 10-15%. Suele presentarse 10 años más tarde que la EMRR, a los 40 años en promedio, es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres (6)

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

El diagnóstico se basa en déficits neurológicos que no pueden ser explicados por otras patologías. Uno de los marcadores más importante es el estudio imagenológico por resonancia magnética que muestran lesiones desmielinizantes dispersas en la sustancia blanca periventricular, subcortical, del cuerpo calloso, del tronco encefálico, cerebelo, médula espinal, nervio óptico. Cuando son recientes o activas, captan el contraste. Estas lesiones se van sumando en el tiempo y acumulando en los órganos del SNC. También se puede apreciar compromiso cortical, especialmente en las lesiones tardías y formas progresivas. Todo ello puede conducir a la atrofia cerebral. La evaluación objetiva (numérica) de la evolución del cuadro clínico de la EM, más aún frente al tratamiento, es mediante la Escala de Estado de la Discapacidad Expandida (EED) que considera ocho sistemas funcionales (piramidal, tronco encefálico, cerebeloso, sensitivo, visual, esfínteres, cognitivo y otros), donde cero se considera una función normal y el máximo deterioro puede llegar hasta diez. (7, 8)

No hay tratamiento curativo hasta la actualidad. El tratamiento de la EM considera dos momentos, el proceso inflamatorio activo (brote) en el que se aplican infusiones de metilprednisolona 1 g endovenosa por periodos de 3-5 días. El segundo momento es tratar de modificar el curso natural de la enfermedad, con fármacos que actúen a nivel del sistema inmunológico y modulen su acción, estos son los llamados Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FME). Esta forma de tratamiento se inició en 1993 con los interferones y el arsenal terapéutico se ha incrementado notablemente en la última década a tal punto que existen más de once fármacos tanto en forma de inyectables y orales que se usan en los países de Europa, Estados Unidos, Canadá. Existen tratamientos efectivos para EMRR, pero no para EMPP. Sin embargo, recientemente se ha aprobado el tratamiento para la fase activa de EMPP con el uso de Ocrelizumab. Se postula que el uso de Ocrelizumab para el manejo de EMPP podría modificar el curso de la enfermedad disminuyendo la discapacidad, sin la ocurrencia de eventos adversos serios, comparado con el no tratamiento. (3)

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Ocrelizumab (Ocrevus, Laboratorio Roche Farma) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-CD20 tipo I que selectivamente depleta las células B que expresan el antígeno CD20. Estas células B representan una población celular altamente activada, caracterizada por un aumento de producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β), e interleucina-17 (IL-17), las cuales se encuentran en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y lesiones cerebrales crónicas de pacientes con EM. Asimismo, se preserva la capacidad reconstitutiva de las células B y la inmunidad humoral preexistente, por lo que es menos inmunogénico que otros anticuerpos monoclonales, lo que conduce a una menor formación de autoanticuerpos neutralizantes (9) Así, el Ocrelizumab agota las células pre-B, las células B inmaduras, las células B maduras y las células B de memoria por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Aunque una población de subgrupos de células T también expresa CD20, el Ocrelizumab no parece alterar esta población. El mecanismo de acción de Ocrelizumab se presenta en el **gráfico 2 y 3**

Gráfico. 2. Mecanismo de acción de Ocrelizumab (10)

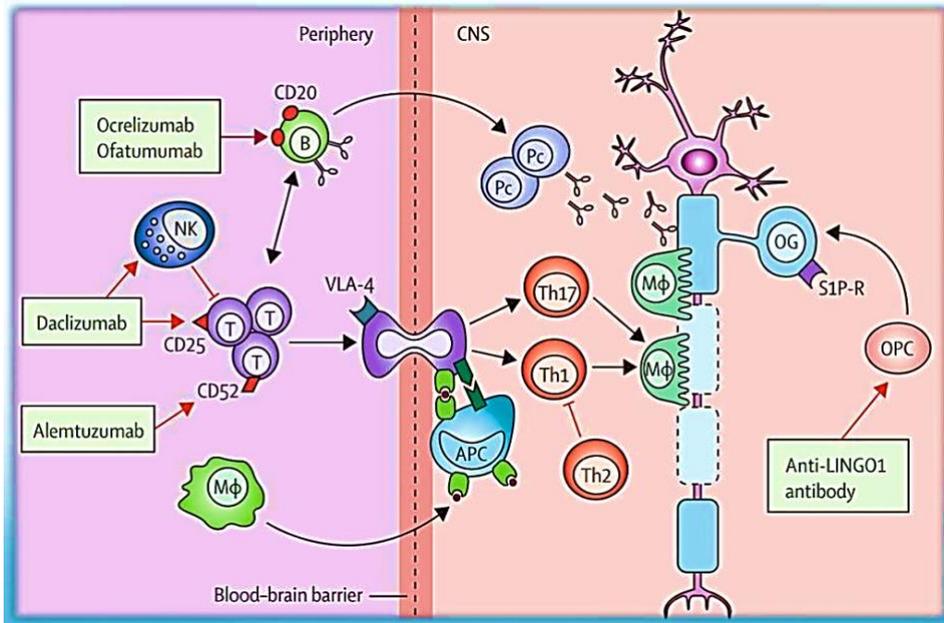


Imagen tomada del artículo “Emerging injectable therapies for multiple sclerosis”. Lancet Neurol 2013

Fig. 3. Estirpe celular depletada por Ocrelizumab (11, 12)

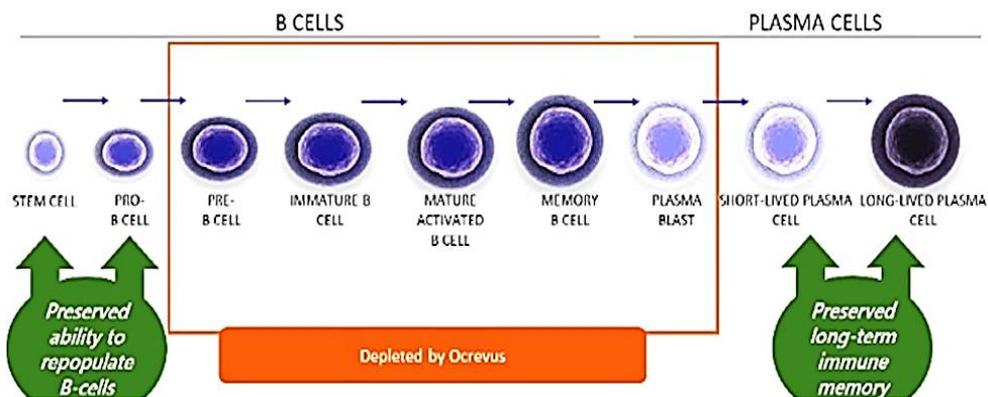


Imagen tomada del artículo “B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy”. Nature Reviews Neurology. 2012

La dosis recomendada de Ocrelizumab para el tratamiento de EMPP es de 300mg EV de inicio (30 mL/hr e incrementar 30 mL/hr c/30 minutos, según tolerancia, hasta un máximo de 180 mL/hr, por 2.5 horas o más) y 300 mg EV a las 2 semanas, seguidas de 600 mg EV a partir de los 6 meses (40 mL/hr e incrementar 40 mL/hr c/30 minutos, según tolerancia, hasta un máximo 200 mL/hr por 3.5 hours o más); sin embargo, se recomienda una premedicación con un antihistamínico (p.ej. difenhidramina) 30 to 60 minutes antes

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

y metylprednisolona (100 mg IV o un corticoesteroide equivalente) 30 minutos antes de cada infusión. Considerar un antipirético si es necesario. (13)

Ocrelizumab cuenta con autorización de la US Food and Drug Administration (FDA) (14) desde Marzo, 2017, para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR) y la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP) en adultos; recomendación clase IIa, fuerza de la evidencia, categoría B. Asimismo, Ocrelizumab cuenta con la aprobación de la European Medicines Agency (EMA), (15) desde enero, 2018, para Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con enfermedad activa y Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente temprana. Por otro lado, Health Canada aprueba el uso de Ocrelizumab para a esclerosis múltiple progresiva primaria temprana (EMPP), considerando: duración de la enfermedad, nivel de discapacidad y características de actividad inflamatoria en neuroimágenes, desde enero, 2018. Asimismo, cuenta con registro sanitario de DIGEMID, RS BE01109(16)

II. OBJETIVO

Evaluar la evidencia con respecto a eficacia y seguridad del Ocrelizumab en pacientes adultos con EMPP, en base a la evidencia científica disponible

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

En el caso de Ocrelizumab, debido a que no existe otra droga disponible para el manejo de EMPP, se consideró placebo como comparador.

Se presenta la pregunta de investigación en la tabla 1

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	Pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP)
Intervención	Ocrelizumab
Comparador	Placebo
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> ● Recurrencia ● Discapacidad ● Mortalidad ● Calidad de vida ● Progresión de enfermedad

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) • Revisiones Sistemáticas (RS) • Estudios de calidad de vida comparativos • Guías de Práctica Clínica (GPC) • Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) • Evaluaciones económicas (EE) de la región
-------------------	---

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neurología y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta octubre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

3.3 Selección de evidencia y extracción de datos

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (17). Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (18, 19)

3.3 Evaluación de la calidad metodológica

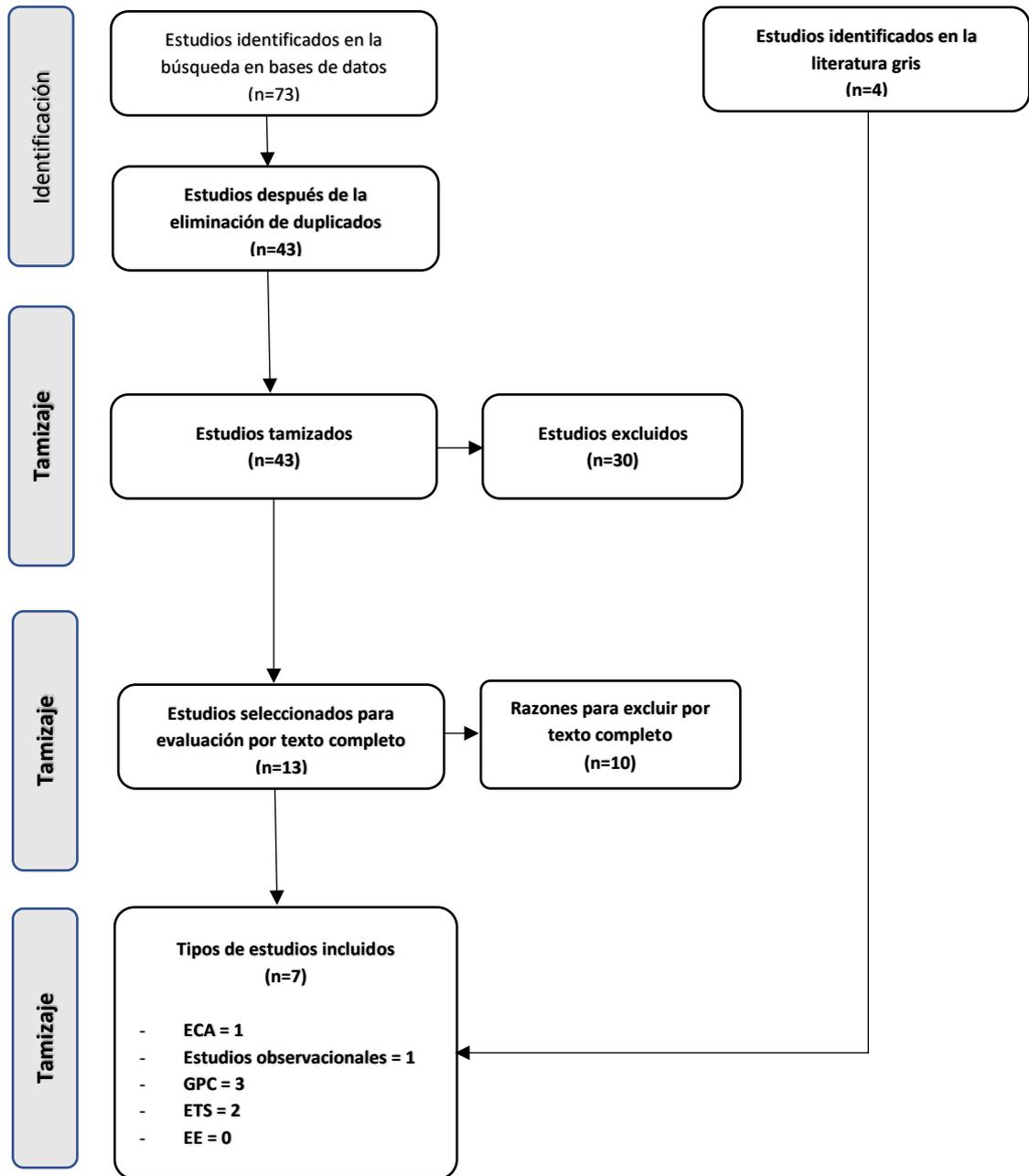
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews)(20). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

RESULTADOS

Se identificaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA), y un estudio observacional post-hoc del ECA seleccionado. Además, se seleccionaron dos ETS y tres GPC. No se encontraron evaluaciones económicas locales ni de la región latinoamericana

El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Grafico 4**.

Gráfico 4: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP EQUIPO DE ETS DEL INCN	FOR-CNSP-326
		V2

Estudios de eficacia y seguridad

En el año 2017, Montalban et al. (9) publicaron un ECA fase III (estudio ORATORIO) con el objetivo de evaluarla eficacia y seguridad de Ocrelizumab en pacientes con EMPP. El estudio se realizó de marzo 2011 a diciembre 2012. Se evaluó Ocrelizumab a 600mg/EV cada 24 sem por al menos 120 sem y el control fue placebo cada 24 sem por al menos 120 sem. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EMPP, EDSS 3-6,5 y duración moderada de la enfermedad (< 15 años si la EDSS > 5 o < 10 años si la EDSS ≤ 5). La aleatorización fue de 2:1. El objetivo primario fue evaluar el porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas con análisis tiempo a evento. La descripción de los desenlaces incluidos se presenta en el **Anexo 2**. Se randomizaron 732 pacientes (Ocrelizumab: $n=488$, edad media= 44.7 ± 7.9 y placebo: $n=244$, edad media 44.4 ± 8.3). Para el desenlace primario, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas fue de 32.9% (160/487) con Ocrelizumab y del 39.3% (96/244) con placebo, mostrándose mayor beneficio en el grupo que recibió Ocrelizumab. (hazard ratio (HR)=0.76; intervalo de confianza al 95% (IC95%)= 0.59 a 0.98; reducción relativa de riesgo 24%; $p = 0.03$). Este mismo beneficio fue demostrado para los objetivos secundarios, donde el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas fue de 29.6% (144/487) con Ocrelizumab y del 35.7% (87/244) con placebo. (HR=0.75; IC95%= 0.58 to 0.98; reducción relativa de riesgo, 25%; $p = 0.04$). Otros puntos finales secundarios incluyeron una prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW) (38.9% vs. 55.1%), carga de lesión T2 hiperintensa total (-3.4% vs. 7.4%) y cambio de volumen cerebral de la semana 24 a la semana 120 (-0.9% vs. -1.09%), que alcanzaron una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Ocrelizumab en comparación con placebo respectivamente. En relación con la seguridad, el porcentaje de pacientes que tuvo al menos un efecto adverso con Ocrelizumab fue de 95.1% y con placebo fue del 90.0%. No se reportaron eventos adversos severos entre los dos grupos(9). Los resultados gráficos de este ECA y un resumen de resultados se presentan en el **Anexo 3**. En el año 2018, Fox et al.(21) publicaron resultados complementarios del mismo estudio ORATORIO antes descrito. En este estudio se analiza la progresión y la mejora confirmadas en extremidades superiores de los pacientes del estudio ORATORIO. Para medir este resultado se utilizó la escala Nine-Hole Peg Test que es descrita en el **Anexo 3**. Se encontró que Ocrelizumab redujo significativamente el cambio en la escala Nine-Hole Peg Test a las 120 semanas, el riesgo de progresión confirmada $\geq 20\%$ en 9HPT y el riesgo de progresión más severa, en comparación a placebo. En general, se encontró que Ocrelizumab llegó a la mejora confirmada más frecuentemente que placebo. (21)

En el año 2018 , Wolinsky et al. (22) publicaron un estudio observacional post-hoc de ORATORIO (antes descrito). El estudio incluyó un seguimiento adicional de los participantes del estudio por 6 meses. El desenlace principal fue compuesto e incluía la no evidencia de progresión o la actividad de la enfermedad a las 12 semanas. El grupo de Ocrelizumab tuvo mejores resultados, presentando 42.7% este desenlace comparado con placebo 29.1%. (RR [95% CI]: 3.15 [2.07–4.79]; $p < 0.001$). Para el desenlace de disminución de la progresión, el grupo de Ocrelizumab tuvo mejores resultados con 29.1% versus el 9.4% en el grupo placebo (RR [95% CI]: 1.47 [1.17–1.84]; $p < 0.001$).

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

Evaluaciones de tecnología Sanitaria

En el año 2018, la Agencia de Drogas y Tecnologías de Canadá (CADTH, del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) publican un ETS. (3) En este documento se recomienda el uso de Ocrelizumab en pacientes con EMPP, de inicio temprano y que tienen evidencia de inflamación activa en la RMN cerebral, según los siguientes criterios: edad de inicio de enfermedad (18 a 55 años), diagnóstico confirmado de EMPP y score EDSS entre 3.0 y 6.5; el tratamiento debe suspenderse en pacientes con una puntuación EDSS ≥ 7.0). La ETS además, incluye un consenso de expertos clínicos, consultados por CADTH, que soportan la decisión de la recomendación, así como, un análisis de costos donde muestra no ser rentable en pacientes adultos con EMPP. Los eventos adversos más frecuentes fueron los relacionados con la perfusión y ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Ocrelizumab; sin embargo, tendieron a disminuir en el tiempo. Por otro lado, existe incertidumbre sobre los efectos de Ocrelizumab en la calidad de vida de los pacientes con EMPP. (3)

En el año 2017, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) publica una ETS analizando diferentes fármacos modificadores de enfermedad para Esclerosis múltiple incluyendo Ocrelizumab.(23) En este documento para el caso de EMPP, se incluyen los resultados del estudio ORATORIO (antes descrito en la presente ETS) y recomienda su uso resaltando el efecto favorable del Ocrelizumab sobre el número de lesiones activas en T2 o en el volumen cerebral.

Guías de Práctica Clínica

La Academia Europea de Neurología y el Comité Europeo de Tratamiento e investigación en Esclerosis Múltiple (ESTRIMS/EAN) publicaron la GPC para el manejo de EM. Esta GPC fue desarrollada con la metodología GRADE. En este documento se considera el uso de Ocrelizumab para pacientes con EMPP, con un grado de recomendación débil. En el análisis crítico del estudio lo consideran sin riesgo serio de sesgo o inconsistencia, siendo de calidad moderada con una importancia crítica, aunque no se dan mayores detalles del por qué la recomendación es débil. (3, 15)

La Academia Americana de Neurología (AAN) publicó la GPC sobre Terapias modificadoras de enfermedad para adultos con Esclerosis Múltiple, en abril del 2018. La recomendación es que los clínicos deberían ofrecer Ocrelizumab para pacientes con EMPP, a menos que los riesgos sean mayores que el beneficio. También se recomienda monitorizar la adherencia a la medicación, los eventos adversos, tolerabilidad, seguridad y efectividad de la terapia (nivel B). El nivel B significa que las recomendaciones son más comunes, los requisitos son menos exigentes pero aún basada en la evidencia y el perfil beneficio-riesgo. (24)

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés National Institute of Clinical Excellence) elabora una GPC para el manejo de Esclerosis Múltiple en adultos en el año 2019. (25) En este documento se recomienda el uso del Ocrelizumab como opción de tratamiento de pacientes adultos con EMPP temprana, con características de actividad inflamatoria en neuroimágenes. Hace referencia a

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

ORATORIO, que muestra disminución de la progresión de la discapacidad, aunque el tamaño y duración de este efecto es incierto. Para el contexto del Reino Unido, se consideró a la tecnología costo-efectiva y se autorizó su cobertura para esta población. (25)

EVALUACION DE CALIDAD

La evaluación de calidad de los ECAs y GPC se muestran en el **Anexo 4**. En el caso de los ECAs, se encontró que el estudio ORATORIO(9) demostró un bajo riesgo de sesgo. Si bien se encontró un alto riesgo de sesgo en un dominio, es poco probable que éste altere los resultados. En la mayoría de los otros dominios de la herramienta el estudio tuvo bajo riesgo de sesgo. De acuerdo a el puntaje de AGREE II, todas las GPC fueron consideradas de alta calidad metodológica y por lo tanto las probabilidades de sesgo son pequeñas.

V.CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de Ocrelizumab en esclerosis múltiple primaria progresiva es de alta calidad metodológica. En base a la evidencia revisada se encuentra que Ocrelizumab retarda la progresión de la discapacidad en pacientes adultos con EMPP temprano. Además, no se encontraron eventos adversos serios asociados al uso de la tecnología, aunque en la actualidad no se puede determinar la magnitud y la duración de los efectos a largo plazo. Tres GPC y dos ETS recomiendan el uso de Ocrelizumab en ésta población; sin embargo, mencionan las mismas limitaciones antes descritas. Es necesario disponer de estudios con mayor tamaño de muestra y mayor tiempo de seguimiento.

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

La presente ETS ha sido elaborada por el Comité de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas y el Instituto Nacional de Salud por medio de la Dra. María Calderón.

Los miembros del Comité evaluador del INCN son (RDN°181-2019- DGJNCN):

- Med. Cir. Rosa Ecos Quispe (Presidenta): selección de prioridades, búsqueda bibliográfica, selección de estudios, redacción de los resultados, análisis de los estudios, resumen, conclusiones, bibliografía y revisión del documento final
- Med. Cir. Yrma Quispe Zapana (secretaria técnica): búsqueda bibliográfica, redacción de las preguntas clave, introducción, resultados, análisis de los estudios, resumen, conclusiones
- Med. Cir. María Meza Vega: búsqueda bibliográfica, redacción de la introducción, marco teórico, resultados, análisis de los estudios, conclusiones
- Med. Cir. Isidro Gonzales Quispe: búsqueda bibliográfica, redacción de los resultados, resumen, conclusiones, bibliografía y revisión del documento final.
- Cir. Dentista. Daniel Blanco Victorio: búsqueda bibliográfica, redacción de los resultados, análisis de los estudios y GPC, resumen, conclusiones.
- Med. Cir. Leonel Mario Lozano Vásquez: búsqueda bibliográfica, redacción de los resultados, conclusiones.
- Med. Cir. Mao Vásquez Pérez: participación en las reuniones y aportes al documento
- Q.F. Marian Angeles Legua Bautista: participación en las reuniones

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

VII.DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los integrantes del Comité de Tecnologías Sanitarias del INCN declara no tener conflicto de intereses

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

VIII.FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP EQUIPO DE ETS DEL INCN	FOR-CNSP-326
		V2

IX. REFERENCIAS

1. Noseworthy J, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. NEJM. 2000;343(13):938-52. Epub 938.
2. Kurtzke JF. Multiple sclerosis from an epidemiological viewpoint. Multiple sclerosis: Springer; 1977. p. 83-142.
3. 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. Multiple Sclerosis Journal. 2018;24(2):96-120.
4. Vizcarra Escobar D, Kawano Castillo J, Castañeda Barba C, Chereque Gutierrez A, Tipismana Barbarán M, Bernabé Ortiz A, et al. Prevalencia de esclerosis múltiple en Lima-Perú. Revista Medica Herediana. 2009;20(3):146-50.
5. Porras-Betancourt M, Núñez-Orozco L, Plascencia-Álvarez N, Quiñones-Aguilar S, Sauri-Suárez S. Esclerosis múltiple. Rev Mex Neuroci. 2007;8(1):57-66.
6. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. The Lancet Neurology. 2007;6(10):903-12.
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-.
8. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. Multiple sclerosis and related disorders. 2015;4(2):95-103.
9. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. New England Journal of Medicine. 2017;376(3):209-20.
10. Oh J, Calabresi PA. Emerging injectable therapies for multiple sclerosis. The Lancet Neurology. 2013;12(11):1115-26.
11. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. Nature Reviews Neurology. 2012;8(11):613.
12. von Büdingen H-C, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. European neurology. 2015;73(3-4):238-46.
13. Product Information: OCREVUS (TM) intravenous injection, Ocrelizumab intravenous injection. Genentech, Inc (per manufacturer). South San Francisco, CA2017. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>.
14. FDA. 2017.
15. Agency EM. Resumen del EPAR para el público general. Ocrelizumab. EMA/807544/2017 EMEA/H/C/004043. 2017.
16. DIGEMID. FICHA TECNICA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS. 2016.
17. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100. Epub 2009/07/22.

19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. Epub 2009/07/22.

20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj. 2017;358:j4008. Epub 2017/09/25.

21. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. Mult Scler. 2018;24(14):1862-70. Epub 2018/11/13.

22. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Giovannoni G, Vermersch P, Bernasconi C, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. Ann Neurol. 2018;84(4):527-36. Epub 2018/08/30.

23. de Salud Pública S, en Evidencia SB. Tecnología Sanitaria Evaluada: Alemtuzumab, Ocrelizumab.

24. Level B, Level A. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis. 2018.

25. Update: Multiple Sclerosis In Adults: Management. Reino Unido: National Institute of Clinical Excellence (NICE); 2019.

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP EQUIPO DE ETS DEL INCN	FOR-CNSP-326
		V2

X.ANEXOS

Anexo 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Fuente	Estrategia	Resultado
Pubmed	(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive[Mesh] OR Primary Progressive Multiple Sclerosis[tiab]) AND ("Ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR Ocrelizumab [tiab] OR PR070769 [tiab])	39
Lilacs	(MH:"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR "Primary Progressive Multiple Sclerosis" OR "esclerosis multiple primaria progresiva") AND (ti:Ocrelizumab OR Ocrelizumab OR PR070769)	33
Cochrane Library	Ocrelizumab in Title Abstract Keyword	1
Búsqueda literatura gris		
TRIPDATABA SE, Google Scholar	"Ocrelizumab", "Health Technology Assessment", "Evaluación de Tecnologías Sanitarias", "primary progressive multiple sclerosis", "esclerosis multiple primaria progresiva", "guías de práctica clínica", "clinical guidelines"	6

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP EQUIPO DE ETS DEL INCN	FOR-CNSP-326
		V2

ANEXO 2: DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO ORATORIO (9)

EFICACIA	Nomenclatura	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Progresión de discapacidad mantenida a las 12 semanas. Análisis de tiempo hasta el evento.	Se define progresión de la discapacidad como aumento en EDSS de al menos 1 punto respecto al valor basal y que se mantiene durante al menos 12 semanas si el EDSS basal era $\leq 5,5$ o aumento de al menos 0,5 puntos cuando EDSS basa $> 5,5$ El tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada se define como el tiempo desde la randomización (independientemente de cuando recibe la primera dosis) hasta la primera progresión de la discapacidad confirmada.	Subrogada
Variables secundarias	Progresión de discapacidad mantenida durante 24 semanas	Se aplica la misma definición de progresión y también se realiza el análisis del tiempo hasta el evento.	Subrogada
	Cambio en el tiempo necesario para caminar 25 pies.	Se compara el valor basal con el valor a la semana 120	Subrogada
	Cambio en el volumen total de las lesiones cerebrales en IRM ponderada en T2	Se compara el basal y a la semana 120	Subrogada
	Cambio en el volumen cerebral	Se compara el basal y a la semana 120	Subrogada
	Cambio en SF-36	Se compara el basal y a la semana 120. El rango de la escala va de 0 a 100 y puntuación mayor indica mejor calidad de vida relacionada con la salud física.	Subrogada
	La prueba de clavija de nueve agujeros (9HPT)	Ésta prueba es parte de la prueba funcional compuesta para Esclerosis Múltiple (MSFC), y es frecuentemente usada en ensayos clínicos porque tiene una adecuada sensibilidad para detectar diferencias en la función de miembros superiores por medio de varios niveles de compromiso o daño. Tiene una alta confiabilidad interobservador y test-retest. Aunque no evalúa todos los aspectos esenciales del movimiento del antebrazo, la prueba se correlaciona con otras medidas de la función del miembro superior que incluye una gama de manipulaciones y movimientos mano/brazo. Se compara el basal y a la semana 120	Subrogada
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	
Variables secundarias	% pacientes con algún evento adverso	Pacientes con al menos un evento adverso	Final
	% Evento adverso grave	Cualquier evento adverso grave	Final
	Ratio de eventos adversos por cada 100 pacientes	Cualquier evento adverso grave	Final
	% pacientes que sufren eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento	Cualquier evento adverso que hace que se suspenda el fármaco de investigación	Final

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

	% infección	% pacientes con infección y % pacientes con infección grave	Final
	% reacciones debido a la infusión	Pacientes con al menos una reacción debido a la infusión y su gravedad	Final
	Neoplasias	% pacientes que desarrollan neoplasias	Final

En el estudio se menciona que solamente se analizaban las variables secundarias cuando se obtenía significación estadística en la variable principal y se analizaban en un orden jerárquico siempre que la diferencia obtenida en la variable anterior fuera estadísticamente significativa.



ANEXO 3: RESULTADOS GRÁFICOS DEL ESTUDIO ORATORIO

Figura 1. Objetivo primario del ensayo clínico ORATORIO de Ocrelizumab en la esclerosis múltiple primariamente progresiva (tomado de Montalvan et al. (9)): Curva de Kaplan Meier para progresión confirmada de la discapacidad durante 12 semanas.

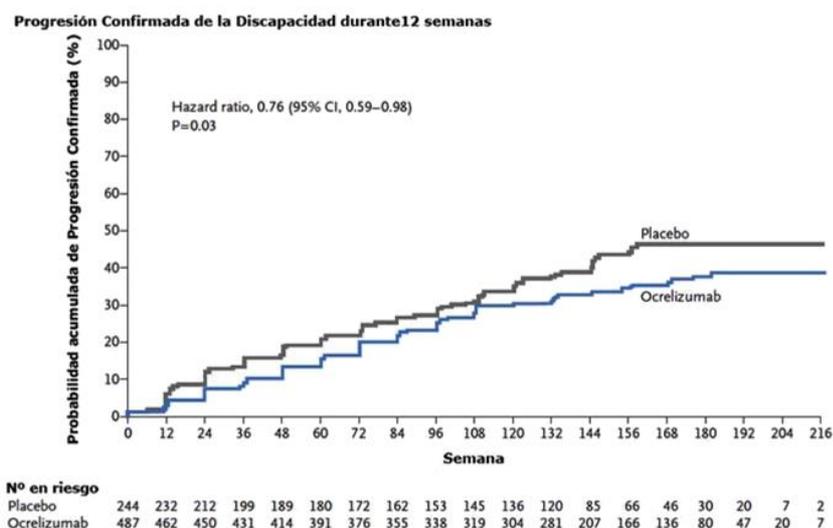
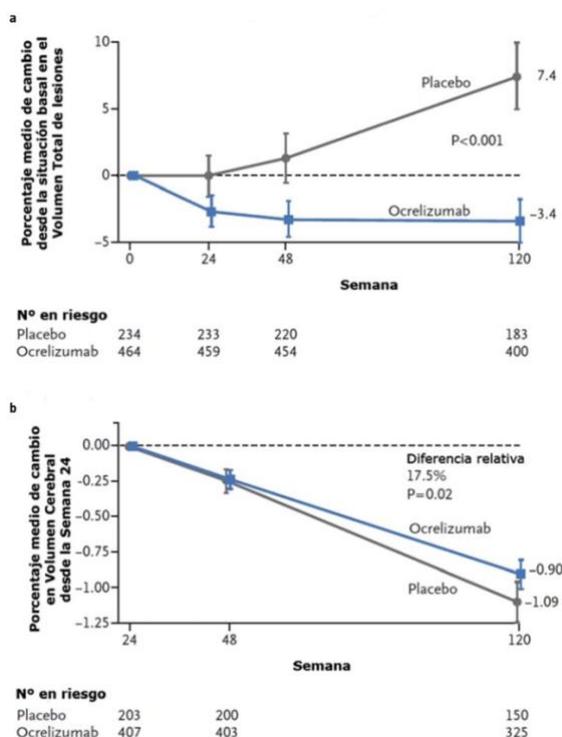


Figura 2. Objetivos radiológicos del ORATORIO en la esclerosis múltiple primariamente progresiva por intención de tratar ((tomado de Montalvan et al. (9)): a) Volumen total de lesiones cerebrales en secuencias potenciadas en T₂; b) Volumen cerebral.



	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

ANEXO 4: EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según herramienta Risk of Bias Cochrane.

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
Montalbam X. et. al (2017)	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
	+	+	+	+	+	+	- Pérdidas en el grupo control durante el seguimiento

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo.

La evaluación de la calidad: alto riesgo de sesgo

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP EQUIPO DE ETS DEL INCN	FOR-CNSP-326
		V2

Evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica (GPC)

DOMINIO	ÍTEMS	ECTRIMS/EAN	NICE (2019)	AAN
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	7
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	7	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	90.48%	95.24%	100.00%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	4	4
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	4	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	76.19%	61.90%	66.67%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	6	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	6	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	6	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	6	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	5	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	7
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	4	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	3	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	83.93%	76.79%	80.36%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	5	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	90.48%	80.95%	80.95%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	4	6
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5	5	6

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP EQUIPO DE ETS DEL INCN	FOR-CNSP-326
		V2

	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4	4	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	6	3	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	67.86%	57.14%	75.00%
Dominio 6.	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	5	6
Independencia editorial	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	64.29%	71.43%	85.71%
Valoración global de la GPC		6	6	6
Promedio global (%)		78.87%	73.91%	81.45%

GPC: Guía de Práctica Clínica

ECTRIMS/EAN: Academia Europea de Neurología y el Comité Europeo de Tratamiento e investigación en Esclerosis Múltiple

NICE: Instituto Nacional de Excelencia Clínica

AAN: Academia Americana de Neurología

	INFORME DE ETS RÁPIDA: OCRELIZUMAB PARA PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EMPP <i>EQUIPO DE ETS DEL INCN</i>	FOR-CNSP-326
		V2

EQUIPO ELABORADOR

Rosa L. Ecos Quispe

Isidro Gonzales Quispe

Yrma Quispe Zapana

María Meza Vega

Daniel Blanco Victorio

Leonel Lozano Vásquez

Carlos Vásquez Pérez