



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OCRELIZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE ACTIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad heterogénea, crónica, autoinmune, desmielinizante y degenerativa del sistema nervioso central (SNC), con características clínicas y patológicas variables que reflejan diferentes vías de lesión tisular. Los síntomas y signos de presentación más comunes en la EM son trastornos sensoriales, seguidos de debilidad y alteraciones visuales. También pueden aparecer trastornos de la marcha y equilibrio, signo de Lhermitte, vértigo, problemas urinarios y dolor.

Los principales fenotipos de la EM son la enfermedad remitente recurrente y la progresiva. El patrón y el curso de la EM se clasifican en varios subtipos clínicos de la siguiente manera:

- Síndrome clínico aislado (SCA), representando el primer ataque de EM.
- EM recurrente-remitente (EMRR)
- EM progresiva secundaria (EMSP)
- EM progresiva primaria (EMPP)

Según datos del 2015, en el mundo había alrededor de 2,3 millones de personas afectadas de EM. El 15% de los diagnósticos son de EMPP y el 85% de EMRR. Según datos del 2013, en España, la prevalencia se sitúa en 100 casos /100.000 habitantes (alrededor de 46.000 personas afectadas) y la incidencia en 4/100.000 habitantes. El ratio mujer/hombre es de 3:1 y la media de edad en el diagnóstico de 35 años, siendo la causa mas frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad.

Indicación clínica solicitada:

EMA y AEMPS: tratamiento de pacientes adultos con **formas recurrentes de EM activas**, definidas por características clínicas o de imagen, y para el tratamiento de pacientes adultos con **EM progresiva primaria temprana** (en términos de duración de la enfermedad y nivel de discapacidad) con características de imagen indicativas de actividad inflamatoria (08/01/2018)

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

La eficacia de ocrelizumab en pacientes con EM se ha demostrado en tres ensayos clínicos fase 3, pivotaes, randomizados y multinacionales: **dos ensayos clínicos idénticos frente a interferón beta-1a en EMR** (OPERA-I y OPERA-II) y un **ensayo clínico frente a placebo en EMPP** (ORATORIO). Además, se dispone de un ensayo clínico fase 2 frente a placebo en EMRR.

Estudios OPERA-I y OPERA-II: Se reclutaron entre los dos ensayos 1656 pacientes de 18-55 años de edad diagnosticados de EM (según criterio Mc Donald 2010, una puntuación EDSS entre 0-5,5 que tuvieran mínimo 2 brotes documentados en los últimos 2 años o 1 brote en el último año antes de la inclusión, con una RM cerebral compatible con EM y no empeoramiento neurológico en los últimos 30 días antes de la inclusión o basal).



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OCRELIZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE ACTIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

La *variable principal de eficacia* fue: Tasa anualizada de recaída a la semana 96. *Variables secundarias*: Progresión de discapacidad mantenida durante 12 semanas y 24 semanas, mejoría de la discapacidad mantenida durante 12 semanas, no evidencia de enfermedad a la semana 96, lesiones realizadas con gadolinio en T1 y T2 a la semana 96 y cambio en el volumen del cerebro de la semana 24 a la 96.

En el análisis estadístico combinado de los dos estudios (OPERA-I y OPERA-II) idénticos entre sí, Ocrelizumab logró disminuir la tasa anualizada de brotes en los pacientes con EMRR de manera significativa. Se observó una tasa anualizada de brotes 46 % menor con ocrelizumab respecto a interferón beta-1a en OPERA-I y un 47% en OPERA-II. La diferencia de la media de recaídas observadas en el periodo de estudio en el grupo de ocrelizumab fue significativamente menor respecto a los pacientes tratados con interferón en ambos estudios.

Estudio ORATORIO: aleatorizado, doble ciego, en 732 pacientes de 18-55 años diagnosticados de EMPP según los criterios Mc Donald 2005 revisados, EDSS entre 3 y 6,5 en el momento del screening, con historia documentada de presencia de un índice elevado de IgG en el screening o al menos una banda oligoclonal IgG en líquido cefalorraquídeo.

La *variable principal de eficacia* fue: Progresión de discapacidad mantenida a las 12 semanas. Análisis de tiempo hasta el evento. *Variables secundarias*: Progresión de discapacidad mantenida durante 24 semanas, cambio en el tiempo necesario para caminar 25 pies, cambio en el volumen total de lesiones cerebrales en RM ponderada en T2, cambio en el volumen cerebral, cambio en SF-36, pacientes con algún efecto adverso, evento adverso grave, ratio de eventos adversos por cada 100 pacientes, % pacientes que suspenden el tratamiento, % infección, neoplasias, % reacciones debido a la infusión.

Durante 120 semanas, el tratamiento con ocrelizumab muestra una reducción del 24% en el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas respecto a placebo (HR=0,76). En términos absolutos un 6% menos de los pacientes en tratamiento con ocrelizumab presentaron progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas, diferencia no estadísticamente significativa.

Durante el período de estudio, se observó una reducción del 25% en el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas respecto a placebo (HR=0,75). Sin embargo en esta variable secundaria tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa en la reducción absoluta del riesgo que fue del 6%. Respecto al tiempo para recorrer 25 pies y las pruebas de IRM, se apreció una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de ocrelizumab versus placebo.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OCRELIZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE ACTIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

En **EMR** ocrelizumab ha demostrado disminuir de manera estadísticamente significativa el número de brotes y la progresión de la discapacidad frente a interferón β -1a en EMRR y EMSP que curse con brotes. Este beneficio se demostró en los pacientes sin tratamiento previo y en los tratados previamente con interferón. No se identificaron subgrupos de pacientes con evidencia de eficacia diferente respecto a la población general, aunque se observó una tendencia a un mayor beneficio en los pacientes más jóvenes (menores de 40 años).

Los resultados obtenidos, no difieren de manera significativa respecto a los obtenidos con otras terapias modificadoras de la enfermedad actualmente utilizadas como segunda línea o en pacientes con enfermedad muy activa (alemtuzumab, natalizumab o fingolimod).

En **EMPP** ocrelizumab es el primer fármaco que ha demostrado superioridad frente a placebo, aunque el beneficio clínico es modesto. Inicialmente, se observa que el subgrupo de pacientes jóvenes con mayor número de lesiones captantes de Gd, puede obtener mayor beneficio del mismo. Sin embargo, debido al tamaño muestral de este subgrupo, las diferencias obtenidas no fueron significativas.

- **Criterio primario de seguridad:**

La frecuencia en la aparición de efectos adversos es similar a la observada con interferón β -1a. Se debe tener en cuenta, que con otros anti-CD20 se han comunicado casos de LMP por virus JC, aunque de momento no ha habido ningún caso relacionado con ocrelizumab. Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 10\%$) fueron: infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones debido a la infusión, infecciones de piel e infecciones del tracto respiratorio inferior.

- **Criterio secundario de conveniencia:**

El tratamiento se administra de forma crónica 1 vez cada 24 semanas, excepto la primera administración que se administra en forma de 2 inyecciones de 300 mg separadas entre sí por 15 días, por lo que aporta la comodidad de la posología. No se dispone de ninguna publicación que correlacione la pauta de administración con la mejora en efectividad del tratamiento

- **Criterio secundario de coste:**

El coste tratamiento de ocrelizumab supondría 17.948 € por paciente al año.

En una población como Asturias, con 1.042.628 habitantes en 2018, donde se estima que hay 1.043 pacientes diagnosticados de EM, aproximadamente 730 (70%) reciben tratamiento inmunomodulador y el 29% podrían estar tratados con interferones. Suponiendo un reemplazo parcial del tratamiento actual, pudiera ser esperable que 15-100 pacientes/año con EMR fueran



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OCRELIZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE ACTIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

candidatos al tratamiento. A esta población habría que añadir los pacientes con EMPP que actualmente no están en tratamiento, lo que supondría aproximadamente 150 pacientes para un millón de habitantes, potencialmente candidatos a recibir el tratamiento.

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

OCRELIZUMAB (Ocrevus®): en Esclerosis Múltiple Recurrente (EMR) activa, y EM progresiva primaria (EMPP) temprana

Categoría D-2- Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo.

Para EMR activa:

En pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad con alta actividad, definida en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, a pesar del tratamiento adecuado con fármacos de primera línea (por ejemplo interferon beta, glatirámico, dimetil fumarato o teriflunomida) en los que ocrelizumab sea una alternativa más adecuada a otros fármacos de segunda línea como *natalizumab*, *alemtuzumab*, *cladribina* o *fingolimod* teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como las consideraciones previas sobre su perfil de seguridad en la elección del tratamiento.

- La alta actividad puede definirse como ausencia de respuesta a un curso completo y adecuado de tratamiento (normalmente un año): al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética craneal o al menos 1 lesión realizada con gadolinio.

En pacientes adultos con esclerosis múltiple con curso rápido y agresivo definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, en los que ocrelizumab sea una alternativa más adecuada que *natalizumab*, *cladribina*, *alemtuzumab* o *fingolimod*.

- El curso rápido y agresivo puede definirse por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OCRELIZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE ACTIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Para EMPP temprana:

Se deberán seguir los criterios establecidos para la indicación financiada, recogidos en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS

En pacientes con EMPP en fase temprana definido como:

- a. Edad \leq 55 años
- b. Discapacidad: EDSS 3,0-6,5 puntos
- c. Duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas:
 - i. $<$ 10 años en pacientes con EDSS \leq 5,0 o
 - ii. $<$ 15 años si EDSS $>$ 5,0
- d. Presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen, definida como:
 - i. Nueva lesión captante de Gadolinio en T1, o
 - ii. Nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2.

Para los pacientes que no cumplan los criterios anteriores se solicitará el tratamiento de manera individualizada.

Actualmente y con la escasa experiencia de uso con ocrelizumab no se puede descartar el riesgo de LMP, por el momento precaución en pacientes positivos a virus JC.

Es esencial que los pacientes sean tratados en unidades que estén habituadas al manejo de agentes modificadores de la enfermedad y a la detección de las posibles complicaciones asociadas al tratamiento.