

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ocrelizumab (Ocrevus®) en esclerosis múltiple

IPT, 4/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de enero de 2019[†]

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su etiología no es bien conocida, aunque se piensa que existe una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto.

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM (2) según la evolución de la enfermedad: la esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), la esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP), la esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) y la progresiva remitente (EMPR). Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin actividad (episodios agudos de disfunción neurológica, y/o aparición de nuevas lesiones o captación de contraste y/o progresión).

La EM es una enfermedad frecuente que afecta a más de 2,5 millones de personas a nivel mundial, y es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad y también una enfermedad capaz de reducir significativamente la esperanza de vida (3). Habitualmente, la EM aparece en la segunda o tercera década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de los 30 años y apareciendo más frecuentemente en mujeres que en hombres. En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (3,4).

El manejo terapéutico de la EM recurrente (EMR) incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, como el tratamiento sintomático de las complicaciones/secuelas.

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios medicamentos modificadores de la enfermedad (FAME), indicados para el tratamiento de la EMRR. Entre ellos podemos encontrar agentes inmunomoduladores (beta-interferones [IFN], acetato de glatirámico) (5-8), análogos de esfingosina (fingolimod) (9), anticuerpos monoclonales, agentes inmunosupresores y citotóxicos. En los últimos años se han autorizado varios fármacos: un anticuerpo monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab), un derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (dimetil-fumarato), un inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas (teriflunomida), y un análogo nucleósido de la desoxiadenosina inductor de la apoptosis del Cd-ATP sobre los linfocitos B y T (cladribina). Otros tratamientos usados en el pasado, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran en desuso.

Con respecto a las formas secundariamente progresivas con brotes, los únicos medicamentos disponibles son INFβ-1b e INFβ1a. La autorización de comercialización de daclizumab ha sido suspendida por problemas de seguridad (10-12).

En el caso de la EMPP, ésta supone alrededor de un 10% de los casos de EM y se caracteriza por un deterioro neurológico progresivo, con recaídas infrecuentes y discretas. El objetivo del tratamiento es retrasar la progresión de la discapacidad. En ausencia de tratamientos autorizados para la EMPP, diferentes fármacos se utilizan fuera de indicación en práctica clínica incluyendo micofenolato mofetil, ciclofosfamida, mitoxantrona o rituximab.

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología para el tratamiento de la EM (3) recomienda utilizar las siguientes opciones en el tratamiento inicial de la EMRR: INFβ-1b subcutáneo (sc.), INFβ1a sc./im. o acetato de glatirámico. La teriflunomida y dimetil fumarato cuentan también con la indicación en primera línea. Los medicamentos de segunda línea natalizumab, fingolimod y alemtuzumab pueden asimismo ser utilizados inicialmente en casos de evolución rápida y agresiva. Para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento, se propone un cambio entre medicamentos de primera línea o el paso a segunda línea en función de factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros.

A pesar del tratamiento correcto con las opciones disponibles, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad. Teniendo en cuenta el amplio abanico de opciones terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de la EMR, es indispensable conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada una de ellas, con el fin de contextualizarlas correctamente y decidir cuál es la opción más adecuada para cada caso. En el caso de la EMPP, existe una necesidad médica no cubierta debido a la ausencia de tratamientos efectivos comercializados para este tipo de enfermedad.

OCRELIZUMAB (OCREVUS®)

Ocrevus® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. Ocrevus® también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen (13).

La posología recomendada es de 600 mg cada seis meses administrados en perfusión intravenosa. La primera dosis se administra repartida en dos perfusiones de 300 mg cada una, separadas entre sí dos semanas. Las dosis posteriores se administran en perfusiones únicas de 600 mg.

Antes de cada perfusión de ocrelizumab se debe administrar premedicación con corticoides y antihistamínicos para reducir la frecuencia y gravedad de las *reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)*. Además, también se puede considerar premedicación con un antipirético (p.ej. paracetamol). Es recomendable que el tiempo de administración de ocrelizumab no sea inferior a 2,5 horas para la dosis de 300 mg y de 3,5 horas para la de 600 mg.

Farmacología

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 dirigido selectivamente contra el antígeno de superficie CD20 expresado en células pre-B y células B maduras de memoria, causando una rápida depleción de las mismas, seguida de una repoblación lenta en los meses siguientes (14). La inmunidad innata y el número total de células T no se ven afectados.

Aunque el mecanismo preciso de acción a través del cual el ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos en la EM no ha llegado a aclararse por completo, se presume que la inmunomodulación provocada por la reducción en el número y función de las células B interfiere con la cascada de eventos inmunitarios implicados en la patogenia de la esclerosis.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de abril de 2018.

Debido a este efecto deplecionante de las células B, la administración de ocrelizumab se encuentra contraindicada en casos de infección activa, inmunosupresión grave o neoplasia maligna activa y debe realizarse el cribado correspondiente antes de iniciar el tratamiento.

Eficacia

Las dosis propuestas para los estudios pivotaes se seleccionaron a partir de los resultados del estudio WA21493: un estudio fase II de búsqueda de dosis y prueba de concepto en pacientes con EMRR. La eficacia de la dosis de 2.000 mg, sobre el número de lesiones captantes de gadolinio en RMN, así como en la TAR, fue comparable a la dosis más baja de 600 mg, por lo que se seleccionó la dosis de ocrelizumab 600 mg cada 24 semanas para continuar el programa de desarrollo fase III (EMR y EMPP).

Esclerosis Múltiple con Recaídas

La evaluación de la eficacia de ocrelizumab en el tratamiento de la EMR se basa fundamentalmente en los estudios pivotaes WA21092 (OPERA I) y WA21093 (OPERA II): dos ensayos clínicos fase III de diseño idéntico, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (821 en WA21092 y 835 en WA21093) a razón 1:1 a recibir durante 96 semanas INFβ-1a (Rebif®) 44 µg, 3 veces por semana, por vía subcutánea o bien ocrelizumab 600 mg por vía intravenosa cada 6 meses.

La variable principal de eficacia fue la tasa anualizada de recaídas (TAR), definida por protocolo a las 96 semanas. Las variables secundarias más relevantes fueron el tiempo hasta la aparición de progresión confirmada de la discapacidad sostenida ≥12 semanas -medido por los cambios en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale de Kurtzke*) y con el test de los 25 pies a las 12 y 24 semanas-, la proporción de pacientes con mejoría de la discapacidad (MCD) ≥12 semanas y el cambio en variables de neuroimagen indicadoras de actividad de la enfermedad y en la puntuación de MSFC y SF-36 a la semana 96.

Las características basales demográficas y de la enfermedad estuvieron bien balanceadas entre los dos grupos de tratamiento (ver Tabla 1).

Resultados

En lo referente a los resultados obtenidos en el análisis combinado de WA21092 y WA21093, el tratamiento con ocrelizumab se asoció a una reducción estadísticamente significativa en la TAR de un 46,4% en comparación con INFβ-1a a las 96 semanas ($p < 0,0001$).

Asimismo, el tratamiento con ocrelizumab resultó en una reducción significativa del riesgo de progresión de la discapacidad confirmada tras 12 y 24 semanas del 40% en relación con INFβ-1a (HR 0,60 [IC del 95%: 0,45, 0,81], $p = 0,0006$ y HR 0,60 [IC del 95%: 0,43, 0,84], $p = 0,0025$ respectivamente) y en un incremento relativo de la proporción de pacientes con MCD a las 12 semanas del 33% ($p=0,0194$). La reducción relativa en el número de lesiones realizadas en T1-Gd fue del 94,9% ($p < 0,0001$). Los principales resultados de eficacia se resumen a continuación en la tabla 2 y figura 1.

Tabla 1: Características basales de la población a estudio

	Estudio I		Estudio I	
Nombre del estudio	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Diseño del estudio				
Población del estudio	Pacientes con formas recurrentes de EM			
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Al menos dos recaídas en los dos años anteriores o una recaída en el año anterior; EDSS* entre 0 y 5,5, ambos incluidos.			
Duración del estudio	2 años			
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: interferón beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Características basales	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Edad media (años)	37,1	36,9	37,2	37,4
Rango de edad (años) en la inclusión	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacientes naive a tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número medio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporción de pacientes con lesiones en T1 captantes de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* media	2,82	2,71	2,73	2,79

* Escala ampliada del estado de discapacidad (Expanded Disability Status Scale)

** Pacientes que no habían recibido tratamiento con ningún fármaco para la EM en los 2 años anteriores a la aleatorización.

Tabla 2: Resultados clínicos de los estudios WA21092 y WA21093

Variables	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas (ARR) (variable principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ³	9,8% Ocrevus frente a 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ³	7,6% Ocrevus frente a 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ⁴	20,7% Ocrevus frente a 15,6% IFN 33% (p=0,0194)			
Aumento relativo (análisis combinado ¹)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Aumento relativo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes sin recaídas a las 96 semanas ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Proporción de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Aumento relativo ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Variables de RM				
Número medio de lesiones en T1 captantes de Gd por RM	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas por RM	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducción relativa en la pérdida de volumen cerebral	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Datos combinados de forma prospectiva de los Estudios 1 y 2

² Análisis no confirmatorio del valor de p; no forma parte de la jerarquía analítica preespecificada

³ Definido como un aumento de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96

⁴ Definida como una reducción de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. Los pacientes con una puntuación inicial < 2 no se incluyeron en el análisis.

⁵ NEDA se define como la ausencia de recaídas definidas según el protocolo, progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a las 12 semanas, y cualquier actividad en la RM (lesiones en T1 captantes de Gd, o lesiones en T2 nuevas o aumentadas) durante la totalidad del periodo de tratamiento de 96 semanas. Resultado exploratorio basado en la población ITT completa.

⁶ Valor de p no confirmatorio; procedimiento analítico jerárquico finalizado antes de alcanzar la variable

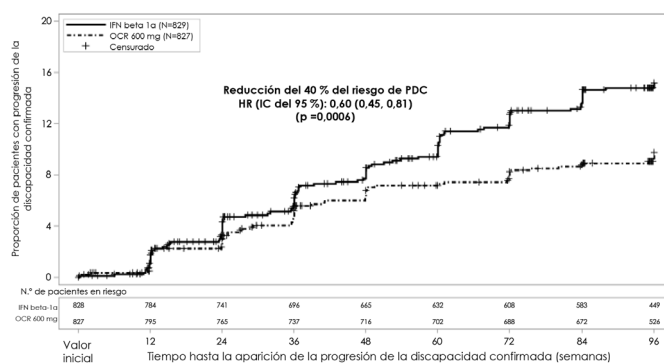
⁷ Prueba de rangos logarítmicos

En general, los análisis por subgrupos no identificaron grupos de pacientes con una evidente mayor o menor eficacia respecto de la población general de estudio y el efecto del tratamiento se consideró clínicamente relevante en todos los grupos analizados (según el nivel de actividad basal, pacientes naïve vs. previamente tratados, según respuesta a acetato de glatiramer o y/o IFN, duración de la enfermedad desde inicio síntomas y desde el diagnóstico).

El número de pacientes de los estudios con formas recurrentes secundariamente progresivas fue bajo ($\leq 10\%$). Los resultados fueron consistentes con los de la población general, favoreciendo a

ocrelizumab vs. IFN beta-1a en todas las variables estudiadas, aunque no siempre se alcanzó la significación estadística.

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento neurológico se produce durante el periodo de tratamiento doble ciego (población ITT combinada en los estudios WA21092 y WA21093)*



Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

La eficacia de ocrelizumab como tratamiento en la EMPP ha sido demostrada en el estudio pivotal WA25046 (ORATORIO): un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron 732 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a razón 2:1 a recibir cada 6 meses, durante las 120 semanas de duración del estudio, ocrelizumab 600 mg iv. (488 pacientes) o placebo (244 pacientes).

La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de progresión de la discapacidad confirmada (≥ 12 semanas), medido por los cambios en la escala EDSS. Las variables secundarias más relevantes fueron el tiempo hasta la progresión confirmada (> 24 semanas) de discapacidad, cambio medio en el test de los 25 pies (T25-FW) a la semana 120, cambios en variables de RMN (volumen lesiones T2, volumen cerebral), y cambios en la puntuación del dominio físico (PDF) de la escala de calidad de vida SF-36 a la semana 120.

El ensayo clínico incluyó una población seleccionada, bien balanceada entre los grupos de estudio, de pacientes entre 18-56 años (mediana 46 años), con diagnóstico de EMPP según criterios revisados de McDonald 2005, una puntuación en la escala EDSS de 3,0 a 6,5 (media 4,7, desviación estándar 1,2) y elevación previa del índice IgG, y/o presencia de al menos una banda oligoclonal (BOC) en LCR. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas de EM fue de casi 6 años en ambos grupos, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 1,3 años (placebo) y 1,6 años (ocrelizumab). La mayoría de los pacientes no tenían lesiones captantes de Gd T1 en la RMN (placebo 75% vs. OCR 73%). El volumen y el número de lesiones T2 fueron similares entre los grupos. El volumen cerebral normalizado también fue similar entre los dos grupos y tampoco hubo desequilibrios en las puntuaciones de otras escalas. Se excluyó a los pacientes con otros trastornos neurológicos y a los previamente tratados con otras terapias dirigidas contra células B, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribina, anti-CD4, mitoxantrona, IS clásicos, RT generalizada, trasplante de médula ósea, corticosteroides sistémicos en el último mes o con otras terapias inmunomoduladoras en las 12 semanas previas a la aleatorización. Así, la mayoría de los pacientes (placebo 88% vs. OCR 89%) no habían recibido ningún FAME en los últimos 2 años. Los FAME más comúnmente empleados por el 11 y 12% restantes fueron los interferones y el acetato de glatiramer. El diseño del estudio y las características basales de la población se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas y basales del estudio WA25046.

Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n=732)	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes con forma primaria progresiva de EM	
Duración del estudio	En función de los acontecimientos (un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad) (Mediana del tiempo de seguimiento: Ocrevus 3,0 años, Placebo 2,8 años)	
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrevus 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización 2:1	
Características basales	Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Edad media (años)	44,7	44,4
Rango de edad (años) en la inclusión	20 - 56	18 - 56
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	51,4/48,6	49,2/50,8
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS media	4,7	4,7

Resultados

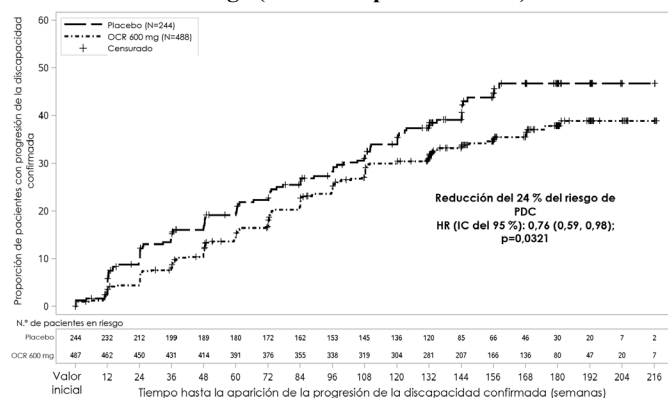
El tratamiento con ocrelizumab demostró superioridad frente a placebo en la variable primaria de evaluación y se asoció con una reducción en la proporción de pacientes con progresión confirmada de discapacidad a las 12 semanas del 4% en comparación con placebo (HR 0,76 [IC del 95%: 0,59, 0,98], $p = 0,0321$) (Tabla 4 y Figura 2). Los resultados de las variables secundarias de discapacidad (EDSS 24 semanas) y de neuroimagen, fueron consistentes con los resultados de la variable primaria. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la puntuación del dominio físico de la escala SF-36.

Tabla 4. Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

Variables	Estudio 3	
	WA25046 (Oratorio) Ocrevus 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Variables clínicas		
Variable principal de eficacia	30,2 %	34,0 %
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ (variable principal)		
Reducción del riesgo	24 % ($p=0,0321$)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ¹	28,3 %	32,7 %
Reducción del riesgo	25 % ($p=0,0365$)	
Cambio porcentual en la marcha cronometrada de 25 pies desde el inicio hasta la semana 120	38,9	55,1
Reducción relativa en la tasa de progresión del tiempo de marcha	29,4 % ($p=0,0404$)	
Variables de RM		
Cambio porcentual en el volumen de la lesión hiperintensa en T2 desde el inicio hasta la semana 120	-3,4	7,4
	$(p<0,0001)$	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 120	-0,902	-1,093
Reducción relativa en la tasa de pérdida de volumen cerebral	17,5 % ($p=0,0206$)	

¹ Definido como un aumento $\geq 1,0$ punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 120.

Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento neurológico se produce durante el periodo de tratamiento doble ciego (WA25046 población ITT)*



* Todos los pacientes de este análisis tenían un seguimiento mínimo de 120 semanas. El análisis principal se basa en todos los acontecimientos acumulados.

La solidez de los resultados se analizó mediante diversos análisis de sensibilidad, cuyos resultados fueron consistentes con el análisis primario.

Se efectuó un análisis por subgrupos según edad, sexo, región, IMC, peso corporal, EDSS basal, presencia de lesiones basales captadoras de gadolinio en la RMN, FAME previos y tiempo de evolución de la EM.

El análisis por subgrupos mostró consistencia prácticamente en todos ellos. Los pacientes varones podrían presentar una mayor reducción en la progresión confirmada (12 semanas) de la discapacidad en los grupos OCR versus placebo (HR 0,61 [IC 95% 0,43, 0,88], $p = 0,0071$) en comparación con las pacientes mujeres (HR 0,94 [IC del 95%: 0,66; 1,36]; $p = 0,7573$, si bien la interacción resultó dudosa (p de interacción = 0,0962). Los pacientes con lesiones captantes de Gd T1 presentaron una aparentemente mayor reducción en la progresión confirmada (12 semanas) de discapacidad en los grupos OCR versus placebo (HR 0,65 [IC 95% 0,40, 1,06], $p = 0,0826$) en comparación con los pacientes sin lesiones captantes de Gd a nivel basal (HR 0,84 [IC del 95%: 0,62; 1,13]; $p = 0,2441$), pero la interacción no fue significativa (p de interacción = 0,2076). Lo mismo ocurrió para los pacientes ≤ 45 años de edad con la progresión confirmada (12 semanas de discapacidad) en los grupos OCR versus placebo (HR 0,64 [IC 95% 0,45; 0,92]; $p = 0,0170$) en comparación con los pacientes > 45 años (HR 0,88 [IC del 95%: 0,62; 1,26]; $p = 0,4937$; p de interacción = 0,2278).

Seguridad

La evaluación del perfil de seguridad de ocrelizumab se basa en los datos recogidos de un total de 2147 pacientes con EM en los cuatro estudios clínicos anteriormente detallados (WA21493, WA21092, WA21093 y WA25046). Además, se dispone de datos adicionales de seguridad de 2926 pacientes con artritis reumatoide (AR) expuestos a ocrelizumab (20 a 2000 mg) y de un número limitado de datos en lupus. Las dosis de ocrelizumab oscilaron entre 600 mg y 2000 mg, aunque en los estudios pivotaes fase III sólo se utilizó la dosis de 600 mg.

La proporción de pacientes con efectos adversos (EA) en los estudios de EMR fue del 83,4% tanto en OCR como en IFN, la frecuencia de EA graves fue del 6,9% OCR vs. 8,7% IFN, discontinuaciones por EAs 3,5% OCR vs. 6,2% IFN, mientras que el número de pacientes con eventos mortales fue del 0,1% OCR vs. 0,2% IFN. En pacientes con EMPP, la proporción de pacientes con EA fue del 95,1% en OCR vs. 90,0% en placebo, la frecuencia de

EA graves fue del 20,4% OCR vs. 22,2% placebo, discontinuaciones por EAs 4,1% OCR vs. 3,3% placebo, mientras que el número de pacientes con eventos mortales fue del 0,8% OCR vs. 0,4% placebo.

Los efectos adversos (EA) más comunes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión, las infecciones del tracto respiratorio superior, la nasofaringitis, la cefalea y los cuadros pseudogripales. Los tres primeros fueron más frecuentes en el grupo del ocrelizumab, mientras que los dos últimos lo fueron con el IFN.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Para reducir el riesgo de RRP, todos los pacientes recibieron 100 mg de metilprednisolona iv. antes de la perfusión. La adición de antihistamínicos orales redujo ≥ 2 veces la incidencia de RRP en comparación con la administración sólo del corticoide. Aun así, las RRP fueron el EA más común entre los pacientes tratados con ocrelizumab (incidencia del 34,3% vs. 9,9% con IFN β -1a en EMR; 39,9% vs. 25,5% con placebo en EMPP) y el que supuso más casos de retirada del ensayo. La mayoría fueron reacciones leves o moderadas y no retardadas. El porcentaje de pacientes con EMR tratados con ocrelizumab con RI graves y RRP que comprometen la vida del paciente fue del 2,4% y del 0,1%, respectivamente. En pacientes con EMPP, la frecuencia de RI graves fue del 0,1%; no se observaron RRP con compromiso vital. Los síntomas asociados más comunes incluyeron prurito, rash cutáneo, irritación de la garganta y rubefacción. Además, la incidencia fue mayor en la primera perfusión (27,5% vs. 6,5% con IFN en EMR) y decreciente con las dosis posteriores. No se registraron casos de anafilaxia ni de DRESS.

Para minimizar el riesgo de RRP, se deben seguir las precauciones de uso de la ficha técnica de ocrelizumab.

Infecciones y citopenias

En los estudios en EMR, el 58,5% de los pacientes en ocrelizumab vs. el 52,5% de pacientes tratados con interferón beta 1a tuvieron infecciones. La frecuencia de infecciones graves fue del 1,3% de pacientes en ocrelizumab vs. 2,9% de pacientes en interferón beta 1a. En los estudios en EMPP, el 72,2% de los pacientes en ocrelizumab y el 69,9% de pacientes en placebo presentaron infecciones. La frecuencia de infecciones graves fue 6,2% de pacientes en ocrelizumab vs. 6,7% de pacientes con placebo. La frecuencia de infecciones grado 4 (amenazan vida) y grado 5 (fatales) fue baja en todos los grupos, pero en la EMPP fue más alta en ocrelizumab vs. placebo para infecciones con riesgo vital (1,6% vs. 0,4%) y fatales (0,6% vs. 0%). Entre las infecciones más frecuentes destacan las infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis y gripe.

Aunque no se han observado reactivaciones de hepatitis B con ocrelizumab, el tratamiento con otros fármacos anti CD20 se ha asociado con reactivaciones de la hepatitis B, que pueden ser graves y fatales. Por lo tanto, se recomienda hacer screening VHB antes de iniciar tratamiento y seguir recomendaciones de la ficha técnica.

Existe un riesgo potencial de desarrollar LMP, dado que esto ha sido observado con otros anticuerpos anti-CD20 y otros fármacos para la EM y con factores de riesgo asociados. En este sentido, se notificó un caso de LMP con el uso de ocrelizumab, si bien el paciente había sido tratado previamente con natalizumab.

Además, el 20,7% de los pacientes con EMRR y ocrelizumab presentó linfopenia (99% grado 1 o 2), en comparación con el 26,3% de los pacientes con EMPP, el 32,6% de los pacientes tratados con IFN β -1a y el 11,7% del grupo placebo.

Se observaron más casos de neutropenia (generalmente puntuales) en el grupo tratado con ocrelizumab que en el de placebo, pero menos que en el del IFN (aproximadamente en el 4,5% de los pacientes con ocrelizumab frente a 1,7% con placebo y a 18,2% con

IFN). Se observó entre los pacientes tratados con ocrelizumab un aumento en la tasa de infecciones graves por 100 pacientes/año (pa) durante los episodios de neutropenia (1,85 IC 95%: 1,49, 2,28). Por el contrario, no se observó asociación en los grupos de control.

Neoplasias malignas

Entre los pacientes con EMR se produjeron 2 casos de neoplasia maligna (0,2% de pacientes; 0,14/100 pa.) en el grupo con IFN y 4 (0,6%; 0,28/100 pa.) en el de ocrelizumab (cáncer renal, melanoma maligno y dos casos de carcinoma de mama ductal invasivo). En EMPP, se produjeron 2 casos (0,8%; 0,30/100 pa.) en el grupo placebo frente a 11 neoplasias malignas (2,3%; 0,92/100 pa.) en el de ocrelizumab. Aunque se observó un desequilibrio numérico, la incidencia se encuentra dentro de la esperada en la población general con EM.

Embarazo

No hay suficientes datos disponibles para evaluar la seguridad de ocrelizumab en el embarazo, pero las IgG atraviesan la barrera placentaria y se han notificado casos de depleción transitoria de células B periféricas y linfocitopenia en bebés nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Por este motivo, se recomienda tomar las precauciones necesarias para evitar de forma efectiva el embarazo durante el tratamiento y hasta 12 meses después de la última perfusión y se restringe su indicación a los casos en que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

DISCUSIÓN

Esclerosis múltiple remitente

Ocrelizumab está indicado como tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple, con enfermedad activa definida por criterios clínicos o de imagen.

Su eficacia se ha estudiado en una población con afectación moderada (puntuación EDSS media en los ensayos: 2,71-2,82) y un espectro de pacientes que oscila desde pacientes no tratados previamente con actividad baja hasta pacientes con formas refractarias a tratamientos previos y alto grado de actividad. En los estudios no se incluyeron pacientes ancianos (se restringió a pacientes entre 18-55 años), aunque no sería esperable que su eficacia fuese diferente. Sin embargo, desde el punto de vista del perfil de seguridad, es esperable que éste sea menos favorable que en la población estudiada. Para poner en contexto el efecto de ocrelizumab, hay que señalar que los ensayos se realizaron frente a un comparador activo (INFβ-1a, Rebif[®], 44 mcg/3 veces por semana), el cual ha demostrado una eficacia relevante frente a placebo en la reducción de brotes y en la reducción absoluta de progresión de la discapacidad.

Los estudios realizados demostraron la superioridad de ocrelizumab en la reducción de brotes y en la progresión de discapacidad respecto del IFN beta 1a, considerado uno de los tratamientos estándar en primera línea. Se observó una reducción de la TAR del 46,4% a las 96 semanas (p <0,0001) respecto de IFN-beta 1a, una reducción del riesgo de progresión de la discapacidad confirmada 12 y 24 semanas del 40% y una reducción relativa en el número de lesiones captantes de Gd del 94,9% (p <0,0001), respecto de IFN-beta 1a. Estos resultados se consideran clínicamente relevantes para la población general estudiada, y fueron consistentes en los subgrupos de pacientes analizados.

En este sentido, cabe mencionar que aunque la población estudiada fue fundamentalmente pacientes con EMRR, la extensión de la indicación a pacientes con EM con brotes (EMR), lo que incluye pacientes con EMSP con brotes, se justifica en base a los datos disponibles y al mecanismo de acción del fármaco, pues es

esperable un efecto similar sobre los brotes y la discapacidad asociada a los mismos en pacientes con formas secundariamente progresivas.

Desde el punto de vista de seguridad, ocrelizumab presenta un perfil de seguridad conocido en base a su mecanismo de acción y en general bien tolerado. Los principales problemas identificados son el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión y las infecciones. En general, las RI, aunque frecuentes, fueron manejables en la mayoría de los pacientes sin necesidad de suspender el tratamiento. En cuanto a las infecciones, éstas fueron más frecuentes en ocrelizumab, aunque no así en el caso de infecciones graves o que requirieron tratamiento antimicrobiano intravenoso que fueron más frecuentes con IFN beta 1a. Sin embargo, las infecciones graves tuvieron un peor desenlace en los pacientes con ocrelizumab, incluyendo 2 casos mortales en EMPP, lo que puede estar relacionado con la depleción de células B asociada al tratamiento, que también podría incrementar el riesgo de infecciones oportunistas. El perfil de seguridad de ocrelizumab se asocia a una frecuencia aumentada de neoplasias respecto del grupo control, en particular del riesgo de cáncer de mama y aunque la incidencia se encuentra dentro de la notificada por los datos epidemiológicos en EM, con los datos disponibles no puede descartarse ni confirmarse definitivamente una asociación causal con ocrelizumab. Esta incertidumbre de seguridad será evaluada durante su comercialización.

De acuerdo con las guías de práctica clínica, se recomienda iniciar el tratamiento con los fármacos de primera línea, que incluyen INFβ-1b subcutáneo (s.c.), INFβ1a sc/im., acetato de glatiramer, teriflunomida o dimetil fumarato. Para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento, se propone un cambio entre medicamentos de primera línea o el paso a segunda línea (natalizumab, fingolimod o alemtuzumab) en función de factores dependientes del paciente, como la gravedad o grado de actividad clínica, las comorbilidades u otros. Los medicamentos de segunda línea como natalizumab, fingolimod o alemtuzumab, pueden asimismo ser utilizados inicialmente en casos de evolución rápida y agresiva (15-20).

En base a los datos disponibles y con la cautela necesaria en ausencia de comparaciones directas, más aún cuando no puede asegurarse la comparabilidad de las poblaciones, la eficacia de ocrelizumab parece más elevada que la observada con otros fármacos de primera línea, los cuales tienen una eficacia similar demostrada fundamentalmente frente a placebo. Sin embargo, debido a su perfil de seguridad y a las incertidumbres existentes sobre los riesgos del tratamiento, en particular el riesgo de infecciones oportunistas a largo plazo en la población general de pacientes y el potencial riesgo de carcinogenicidad, la indicación de ocrelizumab ha sido restringida por parte de las autoridades reguladoras a pacientes con formas activas de EMR. De hecho, el perfil de eficacia y seguridad de ocrelizumab está más en consonancia con el que presentan los fármacos de segunda línea, aunque se podrían observar diferencias en términos de eficacia cuyo significado no puede determinarse en ausencia de comparaciones directas, y evidentes diferencias en el perfil de seguridad de estos fármacos. Aspectos ambos que tendrán que tenerse en cuenta en la elección del tratamiento ante un paciente concreto.

En este contexto ocrelizumab debe considerarse una nueva opción de tratamiento para pacientes con EMR que no respondan a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de primera línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad, comorbilidades u otros factores. Así, teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como su perfil de seguridad, podría considerarse el uso de ocrelizumab como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab o fingolimod (o alemtuzumab, según el caso). Además, en casos de

pacientes con una enfermedad de curso particularmente rápido y agresivo, y/o con factores de mal pronóstico, en los que se plantea el uso de fármacos de segunda línea como primera opción terapéutica, podría considerarse el uso de ocrelizumab como alternativa terapéutica en primera línea (21).

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Ocrelizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva temprana, definida en base a la duración de la enfermedad y el nivel de discapacidad, y con actividad inflamatoria en las pruebas de imagen.

El tratamiento con ocrelizumab se asoció con una reducción del riesgo de progresión mantenida (12 semanas) de la discapacidad del 24% respecto de placebo (razón de riesgos 0,76 [IC 95%: 0,59, 0,98], $p=0,0321$). Las curvas de supervivencia de KM para el tiempo hasta el inicio de la progresión mantenida de la discapacidad mostraron una separación de las curvas desde la semana 12, con una evidente menor proporción de pacientes en el brazo de ocrelizumab que mostraron progresión. El efecto en la variable primaria fue confirmado por la mayoría de las variables secundarias analizadas, incluyendo el riesgo de progresión de la discapacidad mantenida 24 semanas, los cambios en el tiempo de marcha a la semana 120, variables relacionados con las pruebas de imagen (lesiones T2 y volumen cerebral), con la excepción de la variable de calidad de vida.

La población estudiada constituye un grupo altamente seleccionado y no necesariamente representativo de la población de pacientes con EMPP, caracterizado por pacientes jóvenes con una enfermedad poco evolucionada sin discapacidad avanzada. De hecho, los criterios de selección fueron edad entre 18-55 años, EDSS 3,0-6,5 puntos, duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas <10 años en pacientes con EDSS $\leq 5,0$ o <15 años si EDSS >5,0 y con presencia de BOC en LCR. Los análisis por subgrupos mostraron consistencia según los diversos factores estudiados.

Identificar la población de pacientes con EMPP que podría beneficiarse del tratamiento con ocrelizumab fue particularmente difícil debido a que el estudio no tenía el poder suficiente para sacar conclusiones de dichos análisis. Sin embargo, tras consultar con expertos, el CHMP concluyó, por un lado, que el beneficio no podía generalizarse a la población global de pacientes con EMPP en base a la evidencia disponible y, por otro, que parecía razonable concluir que los pacientes en fases tempranas de la enfermedad, en base a la duración de la enfermedad y el nivel de discapacidad, así como con actividad inflamatoria en neuroimagen, podría beneficiarse más probablemente del tratamiento. En consecuencia, la indicación autorizada está restringida a pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenta actividad inflamatoria en las pruebas de imagen (definida como nueva lesión captante de Gadolinio T1 o nuevas lesiones en T2).

En relación con otros fármacos anti CD20 (rituximab) ensayados en el tratamiento EMPP (22), ocrelizumab sí consiguió mostrar diferencias en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, lo que no pudo hacer rituximab de forma estadísticamente significativa en su EC aunque sí consiguió demostrar reducción en la progresión de la discapacidad en pacientes con lesiones captantes de Gadolinio en T1. Desde la publicación de ese EC rituximab se ha utilizado en el tratamiento de EMPP con resultados positivos aunque modestos (23).

La magnitud del efecto observado en la reducción de la progresión de la enfermedad es modesto, pero no obstante relevante en el contexto de una enfermedad progresiva en la que no existe una definición aceptada de lo que constituiría un beneficio clínico relevante mínimo y, como subrayan los pacientes, cualquier retraso en la progresión de la enfermedad es importante para ellos en este contexto.

Por último, cabe mencionar que ocrelizumab se administra por vía intravenosa cada 6 meses y requiere el seguimiento habitual de estos pacientes en práctica clínica, lo cual podría suponer una mayor comodidad respecto a algunas de las alternativas inyectables disponibles. Asimismo, la comodidad no debería ser el factor decisivo si no un factor más a considerar en la elección de tratamiento para un paciente concreto.

CONCLUSIÓN

Esclerosis múltiple remitente

Ocrelizumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple, con enfermedad activa definida por criterios clínicos o de imagen.

Ocrelizumab ha demostrado una eficacia superior a IFN β -1a sc. en el tratamiento de la EMR, con una reducción del 46,4% en la tasa anual de recaídas y del 40% en el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada (12 y 24 semanas) respecto del efecto de IFN β -1a. Este efecto se considera clínicamente relevante.

En cuanto a la seguridad, ocrelizumab presenta un perfil de seguridad bien caracterizada en base a su mecanismo de acción, bien tolerado, aunque con incertidumbres sobre el posible riesgo de infecciones oportunistas a largo plazo en la población general y el riesgo de aparición de tumores malignos.

Por lo tanto, en base a su perfil de eficacia y seguridad, y a su mecanismo de acción diferencial, ocrelizumab debe considerarse una alternativa de tratamiento en pacientes con EMR con enfermedad activa que no respondan a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de primera línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad, comorbilidades u otros factores. Así, podría considerarse el uso de ocrelizumab como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab, o fingolimod (o alemtuzumab, si procede), teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como las consideraciones previas sobre su perfil de seguridad en la elección del tratamiento. En los casos de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo, definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, y/o en presencia de factores de mal pronóstico, podría considerarse el uso de ocrelizumab como alternativa de tratamiento en primera línea.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Ocrelizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y el nivel de discapacidad, y con actividad inflamatoria en las pruebas de imagen.

El tratamiento con ocrelizumab se asoció con una reducción en la proporción de pacientes con progresión confirmada (12 semanas) de la discapacidad del 4% respecto de placebo (razón de riesgos 0,76 [IC 95%: 0,59, 0,98], $p=0,0321$). La magnitud del efecto observado en la reducción de la progresión de la enfermedad es modesta, pero se considera relevante en el contexto de una enfermedad neurodegenerativa.

En cuanto a la seguridad, ocrelizumab presenta un perfil de seguridad bien caracterizada en base a su mecanismo de acción, bien tolerado, aunque con incertidumbres sobre el posible riesgo de infecciones oportunistas a largo plazo en la población general y el riesgo de aparición de tumores malignos. En el contexto de la presente necesidad clínica no cubierta de tratar una enfermedad neurodegenerativa y gravemente debilitante se considera aceptable.

Por lo tanto, ocrelizumab se considera un tratamiento con valor terapéutico para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva en fase temprana: definido como pacientes

menores de 55 años, EDSS 3,0-6,5 puntos, duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas <10 años en pacientes con EDSS \leq 5,0 o <15 años si EDSS>5,0, así como presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen (definida como nueva lesión captante de Gadolinio en T1, o bien nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2), y/o presencia de BOC en LCR.

El tratamiento con ocrelizumab debe realizarse en unidades/servicios hospitalarios con experiencia en el tratamiento de la EM. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades/servicios que estén habituados al manejo de agentes modificadores del curso de la enfermedad (incluyendo inmunosupresores) y a la detección de las potenciales complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos de EM.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Ocrevus® (ocrelizumab) en las siguientes indicaciones:

Esclerosis múltiple recurrente, financiado solamente como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab, o fingolimod, o cladribina, o alemtuzumab cuando proceda, teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como las consideraciones previas sobre su perfil de seguridad en la elección del tratamiento, así como criterios de eficiencia.

Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva en fase temprana: definido como pacientes menores de 55 años, EDSS 3,0-6,5 puntos, duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas <10 años en pacientes con EDSS \leq 5,0 o <15 años si EDSS>5,0, así como presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen (definida como nueva lesión captante de Gadolinio en T1, o bien nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2, y presencia de bandas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR)).

REFERENCIAS

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet* 1994;343:271-5.
2. 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;46:907-11.
3. A. García Merino, J.R. Ara Callizo, O. Fernández Fernández, L. Landete Pascual, E. Moral Torres y A. Rodríguez-Antigüedad Zarrantz. Documento de Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2017;32(2):113–119.
4. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madroña JC, Alonso A, Bustamante R, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18:372-6.
5. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf.
6. European Public Assessment Report for Rebi®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf.
7. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf.
8. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79515/FT_79515.html.pdf
9. European Public Assessment Report for Gilenya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf.
10. European Public Assessment Report for Lemtrada®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf.
11. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56:1496-504.
12. La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, di Pietrantonj C, Ebers G, Fredrikson S, et al. Interferon_ for secondary progressive multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:420-6.
13. Ficha técnica de Ocrevus®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf
14. European Public Assessment Report for Ocrevus®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/.
15. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skromets A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β - 1a at 5 -year follow up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78:1069-78.
16. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease -modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829- 39
17. Filippini, G; Del Giovane, C; Vacchi, L; D'Amico, R; Di Pietrantonj, C; Beecher, D; Salanti, et al Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review) *The Cochrane collaboration* 2013 Issue 6.
18. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, et al. Natalizumab plus interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911-23.
19. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899 -910.
20. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang -Auberson L, Agoropoulou C, Häring DA, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double -blind, randomised, placebo -controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol*;11:420-8.
21. Tintore M, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
22. Hawker, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al for the OLYMPUS trial group. Rituximab in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Ann Neurol* 2009;460–471.
23. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K et al. Rituximab in multiple sclerosis A retrospective observational study on safety and efficacy *Neurology* 2016:2074–2081.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Arantxa Sancho López

Médico especialista en farmacología clínica. IIS Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

Belén Ruiz Antorán

Médico especialista en farmacología clínica. IIS Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Servicio Aragonés de Salud.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Asociación Esclerosis Múltiple España (EME) y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.