

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 117-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Inebilizumab (Uplizna®) en el Trastorno del espectro de Neuromielitis Óptica

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica – TENMO (en inglés, *Neuromyelitis optica spectrum disorders* – NMOSD) incluye un grupo de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central que se caracterizan por una severa desmielinización que afecta principalmente al nervio óptico y a la médula espinal (1-5).

Se trata de una enfermedad rara, con una incidencia de entre 0,07 y 0,079 por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de entre 1,04 y 1,09 por cada 100.000 habitantes en la Unión Europea (UE) (6, 7). En España se ha estimado una incidencia de 0,063/100.000 y prevalencia de 0,89/100.000 (8). Aproximadamente el 90% de los afectados son mujeres y la edad media de presentación es de aproximadamente 40 años, aunque también se ha descrito su inicio en edad pediátrica o en edad avanzada (9-11). Los pacientes afectados a menudo padecen otros trastornos autoinmunes concomitantemente (12).

Aproximadamente un 70-80% de los pacientes con TENMO tienen anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4-IgG) (12, 13). La acuaporina 4 es un canal de transporte de agua, expresada principalmente en astrocitos. Los anticuerpos anti-acuaporina 4 se unen a los receptores AQP4 en la superficie de los astrocitos del cerebro, médula espinal y nervio óptico, desencadenando inflamación, disrupción de la barrera hematoencefálica y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), con la consiguiente desmielinización, daño axonal y, en última instancia, provocando los daños neurológicos característicos del TENMO (12, 14). La AQP4-IgG patógena es producida por una subpoblación de linfocitos B (plasmoblastos y células plasmáticas que expresan CD19). Los pacientes con TENMO presentan un incremento de estas células en sangre periférica (15, 16) y también se han encontrado en el Sistema Nervioso Central (SNC) en el momento de un brote (13).

El TENMO cursa típicamente con brotes recurrentes de neuritis óptica y/o mielitis transversa, que puede extenderse longitudinalmente a varios niveles metaméricos (*Longitudinal Extensive Transverse Myelitis*, LETM). En estos casos cursa con pérdida de agudeza visual en uno o los dos ojos, junto con tetra o paraparesia, hipoestesia con nivel sensitivo y alteración esfinteriana. Más recientemente se ha descrito la afectación del área postrema, menos común, caracterizada por episodios intratables de hipo o náuseas y vómitos (17).

Alrededor del 80-90% de los pacientes presentan un curso de la enfermedad caracterizado por brotes recurrentes (solo

el 5-10% son monofásicos), generalmente con recuperación incompleta, y una discapacidad cuyo grado va aumentando en relación a la frecuencia y gravedad de los mismos. En algunos estudios se ha comprobado que la tasa de recuperación incompleta o nula de los brotes de mielitis fue aproximadamente del 75% y empeoró con las recaídas posteriores (18). Más de la mitad de los pacientes acaban con ceguera uni- o bilateral o precisan de ayuda para caminar durante los 5 primeros años desde el inicio de la enfermedad. El pronóstico de la enfermedad se correlaciona con el número de brotes en los dos primeros años, la gravedad del primer brote, la edad avanzada al inicio y la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes (9). En un estudio con una mediana de seguimiento de 60,2 meses, la mortalidad entre los pacientes con TENMO recurrente llegó al 32%. En general, se debe a la afectación del centro respiratorio troncoencefálico (19).

El diagnóstico se establece siguiendo los criterios definidos en 2015 por un panel de expertos internacional (1). Se basa en los hallazgos clínicos anteriormente citados, junto con la presencia de lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética (RM) cerebral y la presencia de anticuerpos AQP4-IgG. Aunque el título de estos anticuerpos no se relaciona con la actividad de la enfermedad, sí se considera un indicador de la gravedad del brote (20, 21). Para aquellos pacientes seronegativos para AQP4-IgG o de los que se desconoce el estado serológico hay unos criterios adicionales más estrictos que se enumeran en la revisión del 2015 (1).

El manejo de los pacientes con TENMO va dirigido al tratamiento de episodios agudos, la prevención de brotes, el manejo de síntomas y la rehabilitación funcional (22). El tratamiento de primera línea sigue las pautas obtenidas de la experiencia clínica, sin que se hayan realizado ensayos clínicos controlados que refrenden su eficacia (19). Los brotes agudos requieren un tratamiento rápido con altas dosis de corticosteroides sistémicos seguidas de desescalado progresivo (metilprednisolona; 1 g durante 3-5 días consecutivos como terapia de primera línea. En caso de falta de respuesta, está indicada la instauración temprana de plasmaféresis (hasta siete sesiones, con una sesión cada dos días) (17, 19). Los tratamientos a largo plazo deben iniciarse desde el momento del diagnóstico de TENMO ya que la prevención de brotes es clave para reducir el riesgo de discapacidad permanente. El tratamiento inmunosupresor (TIS) es el tratamiento de referencia. Sin embargo, no hay ensayos controlados con placebo que hayan establecido la eficacia del TIS para la prevención de recaídas y se utiliza fuera de indicación (22). El arsenal terapéutico incluye azatioprina y micofenolato de mofetilo

como terapia de primera línea, en combinación con prednisolona oral hasta que éstos empiecen a ejercer su efecto. Otros TIS alternativos, son rituximab, ciclofosfamida, mitoxantrona, ciclosporina A, metotrexato e inmunoglobulinas (Ig) intravenosas (19, 23), usados también fuera de indicación. Recientemente se han autorizado dos anticuerpos monoclonales: eculizumab y satralizumab, para pacientes seropositivos para AQP4-IgG, en monoterapia o en combinación con otro tratamiento inmunosupresor, si bien la indicación de eculizumab es más restringida, limitando su uso a pacientes con curso recidivante de la enfermedad.

INEBILIZUMAB (UPLIZNA®)

Inebilizumab (Uplizna®) está indicado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con TENMO que sean seropositivos para anticuerpos AQP4-IgG.

Se presenta en viales que contienen 100 mg de concentrado de inebilizumab para solución de perfusión. La pauta posológica recomendada se divide en una fase inicial de carga, consistente en dos administraciones de 300 mg con una separación de 2 semanas entre ellas; y una fase de mantenimiento, que consiste en la administración de una dosis de 300 mg cada 6 meses para el tratamiento crónico. Aproximadamente 30 minutos antes de la administración de inebilizumab, los pacientes deben ser tratados con un corticosteroide (por ejemplo, 80-125 mg de metilprednisona intravenosa o equivalente), así como con un antihistamínico (por ejemplo, 25-50 mg de difenidramina oral o equivalente) y un antipirético (por ejemplo, 500-650 mg de paracetamol oral o equivalente).

Antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab, se debe descartar la presencia de otras infecciones activas o latentes (tuberculosis y virus de la hepatitis B y C), así como cuantificar las Ig séricas y el perfil hematológico. El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del TENMO y con acceso al apoyo médico adecuado para tratar posibles reacciones graves, como reacciones graves relacionadas con la perfusión. Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones a la perfusión durante y al menos una hora después de finalizar la perfusión (24).

Inebilizumab obtuvo la designación de medicamento huérfano en marzo de 2017. El 3 de marzo de 2022, el Comité de Medicamentos Huérfanos recomendó su eliminación del Registro Comunitario de Medicamentos Huérfanos en base a la incapacidad de demostrar una ventaja significativa frente a satralizumab. Inebilizumab recibió una autorización de comercialización, válida en toda la UE, en abril de 2022.

Farmacología

Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une específicamente a CD19, un antígeno de superficie presente en linfocitos pre-B y linfocitos B maduros, incluyendo aquellos responsables de la

producción de los anticuerpos anti-AQP4. Tras su unión a los linfocitos B, inebilizumab induce la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos. El mecanismo preciso por el que inebilizumab ejerce sus efectos terapéuticos en el TENMO se desconoce, pero presumiblemente implica una amplia depleción de células B, potencialmente dando lugar a la supresión de la secreción de anticuerpos, de la presentación de antígenos, de la interacción entre linfocitos B y T y de la producción de mediadores de la inflamación.

Inebilizumab se metaboliza por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el organismo. En pacientes adultos con TENMO, la semivida de eliminación terminal fue de aproximadamente 18 días, el aclaramiento sistémico estimado fue de 0,19 l/día y el volumen de distribución central y periférico típico estimado fue de 2,95 y 2,57 l, respectivamente.

Eficacia

La eficacia y seguridad de inebilizumab para el tratamiento del TENMO se han evaluado en un único ensayo de fase II/III (CD-IA-MEDI-551-1155) multicéntrico, aleatorizado (3:1), doble ciego y controlado con placebo. El estudio constó de un periodo de selección de 28 días y un periodo de ensayo aleatorizado y controlado de una duración de 197 días (RCP – *Randomized-Controlled Period*), seguido de un estudio de extensión abierto (OLP – *Open-Label Period*) con una duración mínima de 1 año y máxima de 3 años desde la entrada del último sujeto. Los pacientes que sufrieron un brote durante el RCP, así como los pacientes que completaron los 197 días sin sufrir ningún brote, abandonaron el RCP y se les ofreció la opción de iniciar o continuar el tratamiento con inebilizumab en el OLP.

En el estudio se incluyeron 231 pacientes adultos con una puntuación $\leq 7,5$ en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), aunque se permitió la entrada de participantes con puntuación EDSS hasta 8 puntos, siempre que el investigador y el monitor médico considerasen que el paciente era razonablemente capaz de participar en el estudio. Los participantes debían presentar diagnóstico de TENMO y haber sufrido al menos un brote que requiriese terapia de rescate durante el año previo o dos brotes que requiriesen terapia de rescate durante los dos años previos. De ellos, 213 eran seropositivos para AQP4-IgG y 18 eran seronegativos. La edad media de los pacientes incluidos fue de 42,9 años y la mayoría fueron mujeres (93,9%). La proporción de hombres fue mayor entre los pacientes seronegativos (8/17, 47,1%). Se excluyó del estudio a aquellos pacientes que estuviesen recibiendo tratamiento con otras terapias inmunosupresoras (TIS). Los pacientes que hubiesen recibido previamente tratamiento con otras TIS, incluyendo rituximab, podían entrar en el estudio si habían interrumpido dicho tratamiento, con un margen de tiempo antes del inicio del estudio de 3 a 6 meses, dependiendo de cada tipo de terapia. La proporción de pacientes que no había recibido ningún tratamiento previo para la prevención de brotes de TENMO antes del comienzo del estudio fue del 34%. El resto de pacientes

habían recibido previamente una o más terapias de mantenimiento (ver tabla 1 en el texto) (25). Inebilizumab se ha estudiado en monoterapia para el tratamiento del TENMO, por lo que no se permitió el tratamiento de base con inmunosupresores durante el estudio. Uno de los pacientes seropositivos, asignado al brazo inebilizumab, no llegó a recibir el tratamiento debido a que sufrió un brote antes de la administración del mismo; por este motivo, fue excluido de los análisis de eficacia (población ITT) y de seguridad.

Tabla 1: Tratamiento inmunosupresor que recibieron los pacientes previamente a la entrada en el estudio ITT.

Terapia de mantenimiento previa	Placebo (N = 56)	Inebilizumab (N = 174)
Corticosteroides	23 (41%)	79 (45%)
Azatioprina	22 (39%)	63 (36%)
Micofenolato de mofetilo	7 (13%)	16 (15%)
Metotrexato	0	2 (1%)
Rituximab	4 (7%)	13 (7%)
Interferón beta	1 (2%)	7 (4%)
Natalizumab	0	2 (1%)
Acetato de glatirámero	0	2 (1%)
Ninguna terapia de mantenimiento previa	18 (32%)	60 (34%)

Después de la primera administración con el producto en investigación, los pacientes fueron tratados durante dos semanas con corticosteroides orales (20 mg/día de prednisona o equivalente), seguida de una semana de desescalada, con objeto de prevenir un posible brote de TENMO antes de que comenzase el efecto de inebilizumab. Además, antes de cada administración, los pacientes fueron tratados con metilprednisolona intravenosa (80-125 mg), difenhidramina oral (25-50 mg) y paracetamol oral (500-650 mg), con el objetivo de reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. El tratamiento con inebilizumab se interrumpió si los participantes retiraban el consentimiento, si se identificaba un efecto adverso (EA) que impidiese la administración de dosis adicionales (incluyendo el incremento de los niveles de aminotransferasa hepática, anafilaxia grave o hipersensibilidad, reacciones a la infusión o neutropenia) o en caso de embarazo (25).

La variable principal fue el tiempo (días) transcurrido hasta el primer brote durante el ensayo, confirmado por un comité independiente en base a criterios predefinidos en el protocolo. Este comité era ciego al tratamiento del paciente y a cualquier resultado analítico que pudiera sugerir el tratamiento recibido, como el número de células B. Como variables secundarias se incluyeron el empeoramiento desde la puntuación basal en la EDSS, el cambio desde la puntuación basal de agudeza visual binocular de bajo

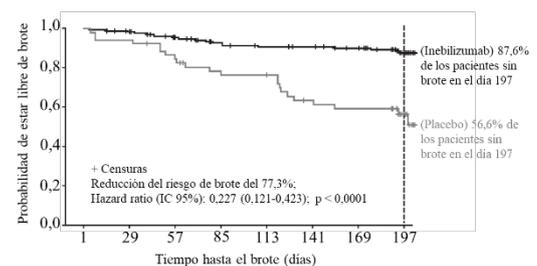
contraste (medida por el test Landolt C de bajo contraste), las lesiones activas totales acumuladas detectadas por imagen de RM y el número de hospitalizaciones relacionadas con el TENMO. Además, se incluyeron otras variables para las que no se controló el error de tipo I, como la tasa anualizada de brotes (TAB).

En este estudio, el tratamiento con inebilizumab redujo significativamente el riesgo de sufrir un brote en comparación con placebo en pacientes con TENMO seropositivos para AQP4-IgG (HR = 0,227 [IC 95% de 0,121 a 0,423]; $p < 0,0001$), con un NNT de 3 (IC 95% de 3 a 5) para un tiempo de tratamiento máximo de 6 meses (197 días) (25). Estos resultados se resumen en la tabla 2 en el texto y la curva de Kaplan-Meier se muestra en la figura 1 en el texto. No se observó ningún beneficio en los pacientes seronegativos para AQP4-IgG.

Tabla 2: Análisis principal del tiempo hasta el primer brote ocurrido durante el periodo de ensayo aleatorizado y controlado con placebo (RCP).

Variable	Placebo	Inebilizumab	HR (IC 95%)
Número de brotes en RCP (población total)	N = 56 22 (39,3%)	N = 175 21 (12,1%)	0,272 (0,149–0,496) $p < 0,0001$
Número de brotes en RCP (población seropositiva para AQP4-IgG)	N = 52 22 (42,3%)	N = 161 18 (11,2%)	0,227 (0,121–0,423) $p < 0,0001$

Figura 1: Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer brote de TENMO confirmado por el comité independiente durante el ensayo controlado en pacientes seropositivos para AQP4-IgG.



Número de pacientes en riesgo								
Inebilizumab	161	157	146	135	129	127	122	88
Placebo	52	49	44	38	37	29	27	16

Tres de las cuatro variables secundarias estudiadas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes seropositivos para AQP4-IgG que recibieron inebilizumab y los que recibieron placebo. El número de pacientes que mostró un empeoramiento en la escala EDSS fue significativamente menor en el grupo tratado con inebilizumab (16% vs. 35%; OR = 0,371;

IC95% de 0,181 a 0,763; $p = 0,007$). El número de lesiones activas detectadas por RM también fue menor en el grupo de pacientes tratado con inebilizumab: el 45,3% y 21,7% de los pacientes tratados con inebilizumab presentaban nuevas lesiones potenciadoras de gadolinio y lesiones T2, respectivamente, frente al 59,6% y el 40,4%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo (26). Igualmente, el tratamiento con inebilizumab redujo el número de hospitalizaciones debidas al TENMO de pacientes seropositivos (RR = 0,258; IC 95% de 0,0904 a 0,7384; $p = 0,0115$). No se observaron diferencias significativas en la puntuación de agudeza visual binocular de bajo contraste entre los grupos tratados con inebilizumab y con placebo.

La evidencia sobre el mantenimiento de la eficacia a largo plazo está basada en los datos disponibles del OLP del estudio. Se evaluó mediante la tasa anualizada de brotes (TAB) de TENMO (calculada como el número total de brotes dividido por los años-persona) durante la exposición a inebilizumab. De los 213 pacientes seropositivos que participaron en el RCP, 201 (94%) comenzaron o continuaron el tratamiento con inebilizumab en el OLP. Antes de la primera administración del producto en investigación, la TAB en pacientes seropositivos era de 0,84 (0,86 para los pacientes del grupo placebo y 0,84 para los pacientes del grupo inebilizumab). Al final del RCP (26 de octubre de 2018), la TAB para los pacientes seropositivos fue de 0,13. En el momento de la actualización de seguridad en el día 120 (6 de junio de 2019), esta tasa era de 0,118 (IC 95% de 0,088 a 0,155). El efecto del tratamiento con inebilizumab se mantuvo durante el OLP, como indica la proporción de pacientes sin brote en el día 365 del mismo (85,1%), muy similar a la proporción al final del RCP (88,7%) en la población seropositiva. Sin embargo, debido al diseño abierto, estos resultados deben ser interpretados con precaución (26).

Se llevó a cabo un análisis de subgrupos preespecificados basados en datos demográficos y características basales de la enfermedad (sexo, etnia, puntuación basal en EDSS, número de brotes previos, duración de la enfermedad, presencia de AQP4-IgG en suero, región y tratamiento previo para los brotes de TENMO). Los resultados en estos subgrupos fueron consistentes con los obtenidos en la población general, a excepción de los obtenidos con el subgrupo de pacientes seronegativos para AQP4-IgG, en los que no se ha podido evaluar la eficacia de inebilizumab debido al bajo número de pacientes incluidos y a que no se produjo ningún brote en el grupo placebo. Se debe tener en cuenta que, debido al bajo número de participantes en muchos de los subgrupos analizados, el poder estadístico para detectar diferencias significativas es limitado.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El diseño de este estudio tiene algunas limitaciones que se deben considerar. Por un lado, el hecho de que no se permitiera el uso de terapia inmunosupresora de base genera incertidumbre sobre las potenciales interacciones de inebilizumab con otros tratamientos inmunosupresores utilizados para el tratamiento agudo de los brotes y el cuidado de los síntomas persistentes. Además, el estudio no

se diseñó con la potencia necesaria para evaluar la eficacia en los pacientes seronegativos para AQP4-IgG, que constituyeron solo el 7% de la población estudiada. La variable principal se evaluó como el tiempo hasta el primer brote confirmado por un comité independiente, en lugar del tiempo hasta el primer brote confirmado por el investigador, que reflejaría mejor la práctica clínica actual y que fue recomendada como variable principal en una asesoría previa de la EMA. Sin embargo, la evaluación basada en el criterio del investigador fue analizada en un ensayo de sensibilidad pre-especificado, con resultados consistentes y estadísticamente significativos (26).

Evaluaciones por otros organismos

En el momento de la redacción de este informe, no se conoce ningún estudio elaborado por otro organismo que evalúe el posicionamiento de inebilizumab con respecto a otras terapias utilizadas para el tratamiento de pacientes con TENMO.

Seguridad (26)

Para llevar a cabo la evaluación de la seguridad de inebilizumab se consideró únicamente la población incluida en el estudio pivotal CD-IA-MEDI-551-1155. Un total de 225 pacientes recibieron una o más dosis de inebilizumab, teniendo en cuenta tanto el ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (RCP) como su posterior estudio de extensión abierto (OLP). La mediana de la duración de la exposición a inebilizumab fue de 1178 días y la exposición total de 730,4 años-persona.

Durante los 197 días del RCP, no se produjo ninguna muerte y la proporción de acontecimientos adversos (AA) fue similar entre el grupo tratado con inebilizumab (73%) y el grupo tratado con placebo (73,2%). La proporción de reacciones adversas graves fue del 5,2% para el grupo de inebilizumab y del 10,7% para el grupo placebo. Durante el OLP, 61 de los 216 pacientes (28,2%) sufrieron al menos un AA grave.

Se produjeron 3 reacciones adversas fatales durante el OLP: Un paciente desarrolló nuevas lesiones cerebrales consistentes con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), aunque el diagnóstico no pudo ser confirmado (con diagnósticos diferenciales que incluían encefalomielitis aguda diseminada y brote de TENMO atípico), debido a que otras terapias que producen depleción de células B se han asociado al riesgo de LMP, no se puede excluir este riesgo potencial con el uso de inebilizumab. Otro de los pacientes fallecidos presentaba TENMO de larga duración y una discapacidad basal significativa. Este paciente fue asignado inicialmente al grupo placebo y dos días antes de la muerte sufrió un brote; la causa probable de fallecimiento fue una nueva lesión en el SNC proximal que afectó a la función respiratoria. La tercera muerte implicó a un paciente asignado al grupo inebilizumab que falleció debido a una neumonía causada por la COVID-19.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el uso de inebilizumab fueron las infecciones del tracto urinario (11,5%, en comparación con el 8,9% observado en

el grupo placebo durante el RCP), artralgia (9,8% vs. 3,6%) y dolor de espalda (7,5% vs. 3,6%).

Los AA de especial interés fueron las infecciones, reacciones relacionadas con la perfusión, reacciones hematológicas y neoplasias:

-Infecciones: no se ha detectado una mayor incidencia de infecciones en el grupo de pacientes tratados con inebilizumab (39,1% con respecto a placebo (41,1%), pero no se puede descartar el riesgo debido al reducido número de sujetos y la corta duración del estudio controlado. Por otro lado, se observó un incremento en la incidencia de infecciones oportunistas durante el OLP en aquellos pacientes que llevaban utilizando inebilizumab desde el principio de la RCP (10,9%), con respecto a los que habían recibido placebo durante la RCP y comenzaron el tratamiento con inebilizumab más tarde, al inicio del OLP (5,9%). Además, durante el RCP se observó una reducción en los niveles totales de Ig de aproximadamente el 10% en los pacientes tratados con inebilizumab. Durante el OLP los niveles de Ig continuaron descendiendo de manera constante. Estos datos pueden sugerir un incremento del riesgo de infección en tratamientos de larga duración. Además, en el grupo tratado con inebilizumab se reportaron varios casos de AA de grado 4 relacionados con infecciones (colecistitis aguda, apendicitis, infección del tracto urinario, neumonía, bacteriemia y un fallo respiratorio que se produjo tras varias infecciones oportunistas persistentes bacterianas, virales y micóticas), así como una muerte posiblemente debida a LMP.

-Reacciones relacionadas con la perfusión: las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes en el grupo placebo (10,7%) que en el grupo tratado con inebilizumab (9,2%). El tratamiento placebo contenía los mismos excipientes que el tratamiento activo. Sólo una de estas reacciones, ocurrida tras la infusión de inebilizumab durante el OLP, se consideró grave: un caso de migraña que requirió una noche de hospitalización.

-Reacciones hematológicas: se observó una reducción en los niveles plasmáticos de leucocitos, linfocitos y neutrófilos en los pacientes tratados con inebilizumab (6,4%, 20,2% y 5,8%, respectivamente) con respecto a los tratados con placebo (1,8%, 8,9% y 0%, respectivamente). De manera general, los casos de neutropenia fueron transitorios y ningún paciente con neutropenia de grado 2 o superior sufrió infecciones graves. Un paciente tuvo que abandonar el tratamiento durante el OLP debido a la neutropenia.

-Neoplasias: se reportó un caso de cáncer de colon en estadio III. El reducido tamaño de la población estudiada y el tiempo de estudio no permiten evaluar de forma adecuada el riesgo a largo plazo de neoplasias secundarias al tratamiento con inebilizumab.

Ocho pacientes abandonaron el estudio antes de la finalización del RCP: 2 en el grupo placebo (3,6%) y 6 en el grupo de inebilizumab (3,4%). De estos últimos, dos se retiraron debido a los efectos adversos: uno con empeoramiento de miastenia gravis y otro con neumonía atípica. Durante el periodo de extensión abierta, 5 pacientes

abandonaron el tratamiento debido a AA: neutropenia, síndrome de retirada de esteroides, esteatosis hepática, neumonía, prueba de función hepática aumentada y cáncer de mama.

Con respecto a los resultados por subgrupos, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en el subgrupo de pacientes seropositivos para AQP4-IgG, ni en ninguno de los otros subgrupos estudiados.

Las pacientes embarazadas o en periodo de lactancia fueron excluidas del estudio. Aun así, se produjeron 3 embarazos durante el mismo que llegaron a término sin que se observase ninguna anomalía o problema de salud en los neonatos. Durante los estudios preclínicos se observó una reducción de linfocitos B CD19+ en los embriones expuestos, lo que sugiere que inebilizumab puede cruzar la placenta y ejercer su efecto en el feto. También existen datos limitados sobre la seguridad de inebilizumab en determinadas poblaciones, incluyendo los pacientes ancianos, ya que el estudio sólo incluyó 6 pacientes con edad superior a los 65 años.

Inebilizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con TENMO seropositivos para AQP4-IgG el 11 de junio de 2020. Desde entonces hasta el 30 de abril de 2021 se reportaron 165 reacciones adversas post-autorización, 9 de las cuales fueron graves. Estos nuevos casos no aportaron ninguna novedad significativa a los datos de seguridad recogidos durante el estudio.

Valoración del beneficio clínico

El tratamiento en monoterapia con inebilizumab ha demostrado una reducción significativa en la frecuencia de brotes en pacientes adultos con TENMO seropositivos para AQP4-IgG. Dado que los brotes en los pacientes con TENMO pueden producir una discapacidad grave y permanente, llegando incluso a ser fatales, la reducción de la frecuencia de los mismos constituye un resultado clínicamente relevante. En consistencia con esto, el tratamiento con inebilizumab demostró una reducción estadísticamente significativa en el número de pacientes con empeoramiento en la escala EDSS, el número de lesiones activas detectadas por resonancia magnética y el número de hospitalizaciones debidas al TENMO (26). Además, los datos del OLP disponibles hasta el momento muestran una eficacia y seguridad a largo plazo consistentes con los resultados del RCP.

DISCUSIÓN

El TENMO es una enfermedad progresiva y gravemente discapacitante, con una proporción significativa de pacientes que sufren secuelas neurológicas tras el periodo inicial de la enfermedad y con cada uno de sus brotes. El grado de discapacidad y la mortalidad de los pacientes con TENMO están asociados a la frecuencia y gravedad de estos brotes. Por eso, actualmente, ante la falta de un tratamiento curativo, el principal objetivo terapéutico en

estos pacientes es la prevención de los mismos. Para ello se utilizan fármacos inmunosupresores fuera de indicación; principalmente azatioprina (AZA), rituximab (RTX) y micofenolato de mofetilo (MMF). Otros inmunosupresores alternativos son la ciclofosfamida, mitoxantrona, ciclosporina A, acetato de glatirámico, metotrexato e Ig intravenosas (19, 23). Recientemente se han autorizado en la UE 3 anticuerpos monoclonales dirigidos a la prevención de brotes en pacientes seropositivos para AQP4-IgG: eculizumab, satralizumab e inebilizumab.

La eficacia de AZA, RTX y MMF en la prevención de brotes de TENMO se ha evaluado principalmente mediante estudios retrospectivos y series de casos no controlados (27-33). Un estudio abierto (34) comparó la eficacia de RTX con la de AZA en la prevención de brotes en pacientes con TENMO, concluyendo que el primero presentaba mayor eficacia (el 22% de los pacientes tratados con RTX sufrieron un brote, frente al 45,7% de los pacientes tratados con AZA). Este ensayo incluyó solo 68 pacientes, la mitad de los cuales eran seronegativos para AQP4-IgG. Otro estudio realizado en Japón (35) evaluó la eficacia de RTX en pacientes con TENMO en un ensayo aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo. Solo se incluyeron pacientes que estaban recibiendo previamente corticosteroides orales. Los pacientes fueron estratificados en base a la dosis inicial de corticosteroides que estuviesen recibiendo y la misma se fue reduciendo paulatinamente durante las 72 semanas que duró el ensayo. No se permitió el uso de otros tratamientos inmunosupresores. El estudio incluyó una población muy reducida, de tan solo 38 pacientes seropositivos con una puntuación EDSS $\leq 7,0$. Al final del ensayo, ningún paciente del grupo RTX había sufrido brotes frente al 37% de los pacientes tratados con placebo. Un reciente meta-análisis reporta una mayor eficacia de rituximab y un peor balance entre eficacia y efectos secundarios para AZA y MMF (36).

Eculizumab está indicado para el tratamiento del TENMO en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AQP4 con curso recidivante de la enfermedad (37). Es un anticuerpo monoclonal que inhibe el complemento uniéndose al factor C5 e impidiendo su escisión en los factores C5a y C5b. Su eficacia en el tratamiento de TENMO se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron un total de 143 pacientes seropositivos para AQP4 y con una puntuación basal en la escala EDSS ≤ 7 , de los cuales el 76% recibió terapia de base durante el ensayo con distintos inmunosupresores. Se observó una diferencia significativa en el tiempo hasta la primera recaída: en el grupo de pacientes tratados con eculizumab, 3 pacientes (3,1%) sufrieron recaídas con una mediana de tiempo de seguimiento de 89,4 semanas; frente a 20 pacientes (42,6%) que sufrieron recaídas en el grupo placebo con una mediana de tiempo de seguimiento de 36 semanas (HR = 0,058; IC 95% de 0,017 a 0,197; $p < 0,001$) (17).

Satralizumab está indicado en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunosupresor (TIS) para el tratamiento del TENMO en pacientes adultos y

adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos positivos IgG frente a AQP4 (38). Es un anticuerpo monoclonal que se une y bloquea al receptor de la IL6, tanto soluble como de membrana, inhibiendo así la transducción de la señal de la IL6. Su eficacia en el tratamiento de TENMO se ha probado en dos ensayos clínicos: BN40898 y BN40900. Ambos son ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo; la principal diferencia entre ellos es que en el ensayo BN40898, los pacientes recibieron TIS de base tanto en el grupo placebo como en el grupo de satralizumab, mientras que en el ensayo BN40900 no se permitió la TIS de base. En ambos ensayos los pacientes presentaban una puntuación en la escala EDSS $\leq 6,5$ y se incluyeron aproximadamente un 30% de pacientes seronegativos para AQP4-IgG, en los cuales no se detectó ningún beneficio con el uso de satralizumab. Considerando sólo los pacientes seropositivos, satralizumab incrementó el tiempo hasta el primer brote durante el estudio, con un HR = 0,21 (IC 95% de 0,06 a 0,75; $p = 0,0086$) para el ensayo BN40898 y un HR = 0,26 (IC 95% de 0,11 a 0,63; $p = 0,0014$) para el ensayo BN40900 (39).

La eficacia de inebilizumab para el tratamiento de los pacientes con TENMO se ha demostrado en un ensayo clínico de fase II/III, aleatorizado (3:1), doble ciego y comparado con placebo. Se trata del mayor ensayo realizado hasta la fecha en la indicación, incluyendo un total de 230 pacientes adultos con una puntuación basal en la escala EDSS de hasta 8 puntos, de los cuales 213 eran seropositivos para AQP4-IgG. No se permitió el tratamiento de base con inmunosupresores durante el estudio. El tratamiento con inebilizumab redujo significativamente el riesgo de sufrir un brote en los pacientes seropositivos para AQP4-IgG (HR = 0,227; IC 95% de 0,121 a 0,423; $p < 0,0001$).

No se ha llevado a cabo ningún estudio que compare de manera directa la eficacia de eculizumab, satralizumab e inebilizumab entre ellos. Los ensayos clínicos realizados presentan diseños diferentes y no se puede afirmar que las poblaciones incluidas en ellos sean comparables. El límite máximo en la puntuación basal de la escala EDSS varió entre los distintos estudios (≤ 8 para inebilizumab, ≤ 7 para eculizumab y $\leq 6,5$ para satralizumab), aunque la puntuación basal media de las poblaciones analizadas fue parecida (3,9 para el ensayo de inebilizumab; 3,73 para satralizumab y 4,18 para eculizumab). Las poblaciones de estos ensayos también difieren con respecto a la proporción de pacientes seronegativos para AQP4-IgG incluidos (0% en el estudio con eculizumab; 33,1% en el estudio con satralizumab y 7,8% en el estudio con inebilizumab). No obstante, en estos ensayos se llevó a cabo una estratificación en base a la presencia o ausencia de AQP4-IgG en el suero de los pacientes y los resultados sugirieron que la eficacia de satralizumab o inebilizumab se puede atribuir al efecto sobre los pacientes seropositivos.

La diferencia más relevante entre los estudios que llevaron a la autorización de eculizumab, satralizumab e inebilizumab para el tratamiento del TENMO fue la utilización o no de terapia inmunosupresora de base. El estudio de eculizumab permitió a los participantes

continuar con la terapia inmunosupresora que estuviesen recibiendo antes de entrar en el estudio, en combinación con ecilizumab o placebo, a excepción de los pacientes que estaban recibiendo RTX o mitoxantrona, que fueron excluidos. En el caso de satralizumab, se llevaron a cabo dos ensayos, uno de ellos con TIS de base y el otro en monoterapia. Las terapias de base más utilizadas en los ensayos con ecilizumab y satralizumab fueron corticosteroides, AZA y MMF. En el ensayo de inebilizumab, no se permitió la terapia de base con inmunosupresores en ninguno de los brazos de tratamiento. Para evitar mantener a los pacientes del grupo placebo sin tratamiento durante un periodo prolongado, la duración del ensayo controlado de inebilizumab se tuvo que limitar a 197 días tras los cuales, los pacientes se trataron con inebilizumab durante el OLP. El ensayo controlado de satralizumab en monoterapia, donde los pacientes del grupo placebo tampoco recibían TIS, tuvo una duración de hasta 1,5 años. En este ensayo, los pacientes que sufrían un brote que no cumpliera con los requisitos predefinidos en el protocolo para ser considerado un evento, recibían terapia de rescate (corticoides IV, IgIV y/o plasmaféresis) y continuaban en el ensayo.

También cabe destacar que, aunque la variable principal estudiada en todos estos estudios fue el tiempo hasta la aparición del primer brote de TENMO, los criterios especificados para definir qué se considera un brote no fueron completamente uniformes. Las variables secundarias analizadas también variaron entre los estudios (17, 26, 39). En los ensayos de satralizumab se incluyeron como variables secundarias el cambio en la escala EDSS y en la agudeza visual. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el caso de ecilizumab, también se incluyó el cambio desde el nivel basal en la puntuación EDSS; tampoco se observaron cambios estadísticamente significativos, pero al final del estudio, los pacientes tratados con ecilizumab mostraron una mejora media en la puntuación EDSS de -0,18, mientras que los pacientes del grupo placebo mostraron un deterioro medio de 0,12 ($p = 0,0597$).

El perfil de seguridad de inebilizumab es consistente con su mecanismo de acción y con el de otras terapias dirigidas contra los linfocitos B, con casos asociados de reacciones relacionadas con la perfusión, infecciones, neutropenia, linfopenia y un descenso en los niveles de Ig. La incidencia de las reacciones relacionadas con la perfusión (9%) fue inferior a la reportada para otros anticuerpos monoclonales dirigidos frente a células B en otras patologías (25). Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el uso de inebilizumab fueron las infecciones del tracto urinario, artralgia y dolor de espalda. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual el tratamiento con inebilizumab puede producir dolor articular, este efecto adverso también se ha observado con el uso de satralizumab. Por otro lado, los pacientes tratados con placebo reportaron un mayor uso de analgésicos (67,9%) que los pacientes tratados con inebilizumab (50,6%) (26). Los efectos adversos de especial interés con el uso de satralizumab son las infecciones, las reacciones relacionadas con la inyección (tanto locales como sistémicas), la depresión e ideación

suicida y los trastornos gastrointestinales. En el caso de ecilizumab, los riesgos identificados más relevantes son las infecciones, sepsis y reacciones relacionadas con la perfusión. Los tres fármacos incrementan el riesgo de infecciones, lo que es consistente con sus respectivos mecanismos de acción. Se registró una defunción con signos consistentes con LMP con el uso de inebilizumab, aunque el diagnóstico no pudo ser confirmado, no es posible descartar este riesgo potencial. No se notificó ningún fallecimiento en los estudios con satralizumab; en los estudios con ecilizumab, se notificó una muerte debida a derrame pleural infeccioso, que se consideró posiblemente relacionada con el uso de ecilizumab.

Inebilizumab está indicado únicamente para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con TENMO. No existen datos de eficacia o seguridad sobre su uso combinado con otros inmunosupresores. El estudio CD-IA-MEDI-551-1155 incluyó tanto pacientes *naïve* como pacientes previamente tratados con otros inmunosupresores, siempre y cuando hubiesen cumplido un periodo de lavado específico para cada tipo de terapia. Para prevenir un potencial efecto aditivo en la inmunosupresión, se debe considerar la duración y el modo de acción de los tratamientos inmunosupresores utilizados previamente por cada paciente antes del inicio de la terapia con inebilizumab. En contraste, ecilizumab y satralizumab pueden ser utilizados tanto en monoterapia como en combinación con otros inmunosupresores (tabla 1 en el anexo).

Otro aspecto relevante a la hora de establecer un posicionamiento terapéutico es el modo de administración de estos fármacos. Tanto ecilizumab como inebilizumab se administran por perfusión intravenosa; el primero con dosis de mantenimiento cada dos semanas aproximadamente y el segundo con dosis de mantenimiento cada 6 meses, lo que supone una diferencia significativa entre ambos fármacos para el paciente o su cuidador. Por su parte, satralizumab se debe administrar por vía subcutánea con dosis de mantenimiento mensuales. Aunque la primera dosis de satralizumab debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado, el resto de dosis podrían ser administradas por el propio paciente o su cuidador, una ventaja con la que no cuentan los otros dos fármacos, si bien la autoadministración también podría tener un efecto negativo sobre la adherencia al tratamiento por parte del paciente. Los tres fármacos están autorizados para el tratamiento del TENMO en pacientes adultos, pero satralizumab es el único fármaco que ha obtenido autorización para el tratamiento de TENMO en población pediátrica a partir de los 12 años de edad.

Las comparaciones indirectas entre inebilizumab, ecilizumab y satralizumab se ven limitadas por las diferencias existentes entre los ensayos clínicos, en especial, las diferencias en la utilización o no de terapia inmunosupresora de base, que a su vez se traduce en diferencias en la duración de los ensayos y en la evolución temporal de la tasa de eventos en el grupo placebo. Utilizando como fuente de datos los estudios descritos en este informe, un metaanálisis ha analizado la eficacia y

seguridad de RTX, eculizumab, inebilizumab y satralizumab en el tratamiento de pacientes con TENMO (40). Este estudio concluye que la terapia con anticuerpos monoclonales reduce la frecuencia de brotes y mejora la función neurológica de los pacientes con TENMO, sin que se observe un incremento en los efectos adversos entre el grupo de pacientes tratados con anticuerpos monoclonales con respecto a los tratados con placebo. Los autores señalan además que eculizumab es probablemente el anticuerpo más eficaz para la prevención de recidivas. Este metaanálisis no tiene en cuenta el uso heterogéneo de terapia inmunosupresora concomitante entre los distintos estudios. Otro metaanálisis financiado por Alexion (compañía responsable de eculizumab) ha llevado a cabo una comparación indirecta no ajustada de la eficacia de eculizumab, inebilizumab y satralizumab en la prevención de brotes en pacientes con TENMO, concluyendo que eculizumab es más eficaz que satralizumab e inebilizumab, tanto cuando se administra de manera concomitante con otros tratamientos inmunosupresores como cuando se administra en monoterapia (41). Este metaanálisis no está exento de críticas metodológicas, entre las que se destacan las diferencias en los tratamientos recibidos por los pacientes antes de la entrada en los diferentes estudios, las diferencias en los criterios utilizados para la definición de un brote de TENMO y la falta de concordancia entre el número de brotes determinados por el médico y los determinados por el comité de adjudicación independiente (42, 43).

Los estudios existentes no permiten establecer con seguridad si el tratamiento con inebilizumab en monoterapia es superior, inferior o equivalente a las distintas terapias inmunosupresoras que actualmente se utilizan para la prevención de brotes en pacientes con TENMO. No obstante, se deben tener en cuenta determinadas consideraciones relativas a la población diana y la experiencia de uso de estos fármacos. Por un lado, eculizumab está autorizado únicamente para pacientes seropositivos con curso recidivante de la enfermedad, por lo que no constituye una opción para pacientes con curso monofásico. Por su parte, ni inebilizumab ni satralizumab cuentan con esta restricción en la indicación. Satralizumab es además el único fármaco que cuenta con autorización en pacientes adolescentes (a partir de 12 años de edad). Por último, a diferencia de satralizumab e inebilizumab, cuya evidencia en términos de seguridad es aún limitada, eculizumab cuenta con otras indicaciones en la UE desde 2007, por lo que cuenta con una mayor experiencia de uso y, por tanto, menor incertidumbre en materia de seguridad.

CONCLUSIÓN

Inebilizumab ha mostrado su eficacia en la prevención de brotes de TENMO en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con un *Hazard Ratio* de 0,227 (IC 95% de 0,121 a 0,423; $p < 0,0001$) para pacientes seropositivos para AQP4-IgG. Este resultado está apoyado por 8 análisis de sensibilidad predefinidos, todos los cuales obtuvieron resultados estadísticamente significativos; así

como por los resultados obtenidos en las variables secundarias analizadas.

En general, el tratamiento con inebilizumab fue bien tolerado para la población objeto de estudio y los acontecimientos adversos observados son controlables y consistentes con su mecanismo de acción y con los de otros fármacos supresores de linfocitos B. El descenso constante en los niveles totales de inmunoglobulinas observado en los estudios constituye un motivo de preocupación debido al potencial incremento del riesgo de infección con el tratamiento a largo plazo con inebilizumab. Por ello, sería conveniente disponer de estudios post-autorización que evalúen este riesgo. El estudio controlado fue de corta duración (6 meses y medio), el número de pacientes expuestos fue limitado y falta información de seguridad en algunas poblaciones como los pacientes tratados con otros fármacos inmunosupresores, así como en la población anciana o mujeres embarazadas y lactantes, lo que es común a los otros fármacos aprobados.

No existen comparaciones directas entre las distintas terapias utilizadas actualmente para prevenir los brotes en pacientes con TENMO. Las comparaciones indirectas existentes se ven limitadas por la heterogeneidad de los ensayos clínicos analizados. Los estudios disponibles actualmente no permiten establecer con seguridad si el tratamiento con inebilizumab es superior, inferior o equivalente a las distintas terapias inmunosupresoras disponibles para prevenir brotes en pacientes con TENMO. En este contexto, inebilizumab se presenta como una opción de segunda línea en pacientes mayores de 18 años con EDSS < 7,5, tras el fracaso del tratamiento inmunosupresor usado habitualmente en la práctica clínica (corticoides, azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab), para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con TENMO que sean seropositivos para AQP4-IgG. No existen criterios para establecer una preferencia de uso de inebilizumab sobre el resto de alternativas disponibles. En aquellos pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inmunosupresor, se debe considerar la duración y el modo de acción del mismo antes del inicio del tratamiento con inebilizumab a fin de prevenir posibles efectos adversos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Uplizna® (inebilizumab), en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) que son seropositivos para los anticuerpos antiacuaaporina-4 de inmunoglobulina G (AQP4-IgG), restringido a pacientes adultos mayores de 18 años con TENMO, que son seropositivos para AQP4-IgG con EDSS < 7,5 y tras el fracaso al tratamiento inmunosupresor usado habitualmente (inmunosupresores convencionales o biológicos) en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85:177-189.
2. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88:639-647.
3. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125:1450-1461.
4. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005; 202:473-477.
5. Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2004; 63:2363-2370.
6. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2019; 93:e181-e189.
7. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Kyvik KO. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark (1998-2008, 2007-2014). *Brain Behav*. 2019; 9:e01338.
8. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler*. 2018; 24:1843-1851.
9. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012; 135(Pt 6):1834-1849.
10. Sepúlveda M, Delgado-García G, Blanco Y, Sola-Valls N, Martínez-Lapiscina EH, Armangué T, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 6:e607.
11. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008; 71:93-100.
12. Broadley S, Khalili E, Heshmat S, Clarke L. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *ACNR* 2017; 17:11-14.
13. Kowarik MC, Astling D, Gasperi C, Wemlinger S, Schumann H, Dzieciatkowska M, et al. CNS Aquaporin-4-specific B cells connect with multiple B-cell compartments in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017; 4:369-380.
14. Christopher C Glisson, DO, MS, FAAN - Neuromyelitis optica spectrum disorders – UpToDate – Agosto 2019.
15. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:3701-3706.
16. Greenberg BM, Graves D, Remington G, Hardeman P, Mann M, Karandikar N, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. *Mult Scler*. 2012; 18:1022-1026.
17. EPAR: 25 July 2019 EMA/CHMP/400124/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
18. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012; 9:14.
19. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010; 17:1019-1032.
20. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Mitsu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007; 130(Pt 5):1235-1243.
21. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008; 131(Pt 11):3072-3080.
22. Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:922-930.
23. Biswas A, Mukherjee A. Therapy of NMO spectrum disorders. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015; 18(Suppl 1):S16-23.
24. Ficha técnica de Uplizna®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_en.pdf.
25. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOntum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 394:1352-1363.
26. EPAR: 11 November 2021 EMA/266309/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

27. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011; 76:1310-1315.
28. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011; 77:659-666.
29. Elson L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, Jacob S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*. 2014; 20:1533-1540.
30. Huh SY, Kim SH, Hyun JW, Joung AR, Park MS, Kim BJ, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2014; 71:1372-1378.
31. Chen H, Qiu W, Zhang Q, Wang J, Shi Z, Liu J, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*. 2017; 24:219-226.
32. Torres J, Pruitt A, Balcer L, Galetta S, Markowitz C, Dahodwala N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2015; 351:31-35.
33. Jeong IH, Park B, Kim SH, Hyun JW, Joo J, Kim HJ. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*. 2016; 22:329-339.
34. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017; 264:2003-2009.
35. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19:298-306.
36. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 50:102869.
37. Ficha técnica de Soliris®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html.
38. Ficha técnica de Enspryng®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211559001/FT_1211559001.pdf.
39. EPAR: 22 April 2021 EMA/CHMP/265568/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
40. Xue T, Yang Y, Lu Q, Gao B, Chen Z, Wang Z. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 43:102166.
41. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2022; 11:123-135.
42. Cree BAC, Greenberg B, Cameron C, Weinshenker BG. Letter to the Editor Regarding "Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder". *Neurol Ther*. 2022; 11:1439-1443.
43. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, et al. A Response to: Letter to the Editor Regarding "Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder". *Neurol Ther*. 2022; 11:1445-1449.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
Nombre	Rituximab	Eculizumab	Satralizumab	Inebilizumab
Presentación	Concentrado para solución de perfusión (IV).	Concentrado para solución de perfusión (IV).	Solución inyectable en jeringa precargada (SC).	Concentrado para solución de perfusión (IV).
Posología	Variable según los estudios: 1.- 375 mg/m ² /semana durante 4 semanas. 2.- 1000 mg/semana durante 2 semanas 3.- 100 mg/semana durante 4 semanas.	- <u>Carga</u> : 900 mg semanales durante 4 semanas. - <u>Mantenimiento</u> : 1200 mg cada 14 ± 2 días.	- <u>Carga</u> : 3 dosis de 120 mg cada 2 semanas. - <u>Mantenimiento</u> : 120 mg cada 4 semanas.	- <u>Carga</u> : 2 dosis de 300 mg cada 2 semanas. - <u>Mantenimiento</u> : 300 mg cada 6 meses.
Indicación aprobada en FT o no	No	Tratamiento de TENMO en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 con curso recidivante de la enfermedad.	Tratamiento para TENMO en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunosupresor en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos positivos IgG frente a la acuaporina-4.	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con TENMO con anticuerpos IgG positivos frente a la acuaporina-4.
Efectos adversos	- <u>EA más frecuentes</u> : Reacciones relacionadas con la perfusión e infecciones.	- <u>EA más frecuentes</u> : infección del tracto respiratorio superior, cefalea, nasofaringitis, náusea, infección del tracto urinario, dolor de espalda y diarrea.	- <u>EA más frecuentes</u> : cefalea (19,2%), artralgia (13,5%), descenso de los niveles de leucocitos (13,5%), hiperlipidemia (13,5%) y reacciones relacionadas con la inyección (12,5%).	- <u>EA más frecuentes</u> : infección del tracto urinario (26,2%), nasofaringitis (20,9%), infección del tracto respiratorio superior (15,6%), artralgia (17,3%) y dolor de espalda (13,8%). - <u>EA más graves</u> : infecciones (11,1%) y TENMO (1,8%).
Utilización de recursos	Hospital de día.	Hospital de día.	Administración por el propio paciente.	Hospital de día.
Conveniencia	-	-	-	-
Otras características diferenciales	-	-	Autorizado en población pediátrica (de 12 a 18 años).	-

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Resultado principal, probabilidades acumuladas	Tratamiento estudiado N (161)	Tratamiento control N (52)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
Tiempo hasta brote durante RCP. Población completa*.	21 (12,1%)	22 (39,3%)	0,272 (IC95 0,1496 a 0,4961)	<0,0001	
Tiempo hasta brote durante RCP. Población AQP4-IgG +.	18 (11,2%)	22 (42,3%)	0,227 (IC95 0,121 a 0,423)	<0,0001	3 (3 a 5)
SG y/o SLP	Mediana Tratamiento estudiado	Mediana Tratamiento control	Diferencia de medianas	p	--
-Mediana del tiempo de supervivencia	x meses	x meses	x meses		---
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
Tasa de respuesta a 197 días (Población AQP4-IgG+).	18 (11,2%)	22 (42,3%)	-31,1% (IC95 -45,4% a -16,8%)	p	3 (3 a 6)
* N (175) para tratamiento estudiado y N (56) para tratamiento control.					