

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-286/V1/17062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de zilucoplán (Zilbrysq®) como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con miastenia gravis generalizada con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina

Fecha de publicación: 17 de junio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Zilucoplán (Zilbrysq®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Estudio RAISE.....	4
Estudio RAISE-XT.....	6
Seguridad.....	7
EA de especial interés.....	8
Discusión.....	9
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	21

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular, crónica y autoinmune en la cual se producen autoanticuerpos patogénicos de tipo inmunoglobulina G (IgG), que se unen a los receptores de la acetilcolina (AChR) o a moléculas funcionalmente relacionadas en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. De esta manera, se produce una disminución del número de receptores de acetilcolina en la placa motora y una alteración de la transmisión neuromuscular. Esta enfermedad se caracteriza por debilidad de los músculos esqueléticos, que aumenta típicamente con el ejercicio y el uso del músculo, generando fatiga de intensidad variable durante el día y entre distintos días. Como consecuencia, estos pacientes presentan una afectación sustancial en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. La MG evoluciona en forma progresiva o en brotes separados por remisiones de duración variable (1).



La Fundación Americana de Miastenia Gravis (MGFA, por sus siglas en inglés), clasifica la enfermedad en 5 niveles de gravedad: en el grado I, la afectación se limita a los párpados y a los músculos extraoculares y suele afectar al 15% de los pacientes con MG; a partir del grado II, se afectan otros músculos además de los oculares (formas de miastenia gravis generalizada o MGg). En ellas la afectación muscular puede ser leve (II), moderada (III) o grave (IV). El grado mayor de gravedad o crisis miasténica, cursa con fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica (V). Según los grupos musculares afectados, los grados anteriormente mencionados pueden afectar a los músculos esqueléticos axiales y/o predominantemente a los músculos orofaríngeos o respiratorios (2).

La evolución de la MG es a menudo variable, ya que pueden producirse exacerbaciones y remisiones, especialmente durante los primeros años tras la aparición de la enfermedad. Las remisiones rara vez son completas o permanentes. Las infecciones, ciertas situaciones (cambios bruscos de temperatura, estrés psicológico, dolor, insomnio, etc.), así como determinados medicamentos (por ejemplo, ciertos antibióticos y bloqueantes musculares, entre otros) pueden provocar un aumento de la debilidad y precipitar la aparición de crisis (3, 4).

La MG es una enfermedad rara, que en Europa afecta aproximadamente a 2 personas de cada 10.000 (5). En España se estima una prevalencia de entre 2,6 y 3,3 casos por cada 10.000 habitantes (6, 7, 8).

El diagnóstico de MG se basa en la combinación de síntomas y signos relevantes y/o un test positivo para anticuerpos específicos contra el receptor de acetilcolina y/o un estudio neurofisiológico compatible. Se detectan anticuerpos anti-AChR positivos (AChR-Ab+) en el 85% de los pacientes con MGG. Del 15% restante, el 40% tienen anticuerpos específicos contra el receptor de tirosin-quinasa muscular (MuSK). El resto pueden tener anticuerpos para otros antígenos o ser doble seronegativos (anticuerpos no detectados o no identificados) (9, 10). Existen distintas herramientas para medir el estado clínico de los pacientes con MG. El test cuantitativo de miastenia gravis (QMG, por sus siglas en inglés) es una escala de 13 ítems, evaluados por un clínico, con una puntuación global de entre 0 y 39 puntos. Fue considerada el método de referencia y utilizada rutinariamente como variable principal en ensayos clínicos. Sin embargo, cada vez es más habitual el uso de otra escala validada: MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), desarrollada para evaluar los síntomas de la MG y su impacto en las actividades de la vida diaria y que consta de 8 ítems, cada uno de los cuales es valorado por el paciente con una puntuación de 0 a 3 (puntuación total de 0 a 24 puntos) (11, 12).

El abordaje terapéutico de la MG debe ser individualizado y depende de varios factores: edad, gravedad (definida por la afectación respiratoria o bulbar), y el ritmo de progresión. Los objetivos del tratamiento son el control de los síntomas que suponen limitación funcional para el paciente, con la menor inmunosupresión posible y la menor cantidad de efectos adversos derivados del tratamiento.

Las terapias disponibles incluyen la timectomía, inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (siendo la piridostigmina la más utilizada), corticosteroides, inmunosupresores no esteroideos, anticuerpos monoclonales como eculizumab, ravulizumab o rituximab (este último, fuera de indicación), efgartigimod alfa, inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y plasmaféresis (PLEX) (5, 13, 14).

Salvo en raras excepciones, la timectomía se debe llevar a cabo en todos aquellos pacientes con timoma y se recomienda también en aquellos pacientes sin timoma con MGG AChR-Ab+ de entre 18 y 50 años de edad. También se puede considerar en pacientes con MGG sin anticuerpos anti-AChR detectables que no respondan adecuadamente a la terapia inmunosupresora o para evitar o minimizar los efectos adversos intolerables de la misma (13, 14).

El tratamiento sintomático con piridostigmina se utiliza como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes. Aquellos pacientes que no alcanzan los objetivos de tratamiento con piridostigmina, se tratan con corticoides o con inmunosupresores no esteroideos cuando los primeros están contraindicados, se rechazan, o se requiere de dosis relativamente elevadas de corticoides para un adecuado control de la enfermedad. Los inmunosupresores no esteroideos que se pueden utilizar en MG son azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, ciclosporina y metotrexato. La PLEX y las IVIg, como tratamiento a corto plazo, son el pilar para manejar las crisis miasténicas; además,

se utilizan como tratamiento a corto plazo en pacientes con insuficiencia respiratoria o disfagia, como preparación para la cirugía en pacientes con alteración bulbar o cuando se necesita una respuesta rápida al tratamiento (13, 14).

Usualmente los pacientes con MGg que no responden o continúan sintomáticos a pesar del tratamiento a largo plazo con corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras distintas, utilizadas a dosis y duración adecuadas, o que tienen efectos adversos graves al tratamiento inmunosupresor, se denominan refractarios (13). La prevalencia exacta de la MGg refractaria es desconocida, pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con MG (9). En España, el 12% de los pacientes con MG no están controlados tras el uso de corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras (15). En estos pacientes, además del tratamiento inmunosupresor ya mencionado, se puede considerar el tratamiento de mantenimiento con IVIg, así como la PLEX, ciclofosfamida o rituximab. Adicionalmente, eculizumab está indicado para pacientes con MGG refractaria que sean AChR-Ab+ (13, 14, 16).

Recientemente han obtenido autorización en la UE cuatro nuevos fármacos. Tres de ellos (ravulizumab, efgartigimod alfa y zilucoplán) tienen la misma indicación: como tratamiento complementario a la terapia estándar para pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR (17, 18, 19). El cuarto (rozanolixizumab) tiene una indicación similar, pero incluyendo además a los pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor muscular específico de tirosina cinasa (MuSK) (20). Sus principales características se resumen, junto con las de eculizumab, en la tabla A1 (anexo).

Zilucoplán (Zilbrysq®)

Zilucoplán (Zilbrysq®) está indicado como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR.

Se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada de 16,6 mg, 23 mg o 32,4 mg. La dosis recomendada depende del peso corporal, siendo de 16,6 mg para pacientes de menos de 56 kg, de 23 mg para pacientes de entre 56 y 77 kg y de 32,4 mg para pacientes de 77 kg o más. Debe administrarse mediante inyección subcutánea una vez al día y a la misma hora todos los días.

Zilucoplán está diseñado para ser administrado por el paciente o por otra persona que haya recibido la formación adecuada para administrar inyecciones subcutáneas.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben vacunarse contra *Neisseria meningitidis*. Si es necesario iniciar el tratamiento antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación, el paciente debe recibir antibioticoterapia profiláctica adecuada hasta 2 semanas después de la primera dosis de la vacunación.

Farmacología

Zilucoplán es un péptido macrocíclico sintético de 15 aminoácidos que inhibe los efectos de la proteína del complemento C5 a través de un mecanismo de acción doble. Se une específicamente a C5, inhibiendo así su escisión por parte de la C5 convertasa en C5a y C5b, lo que da lugar a una disminución del ensamblaje y la actividad citolítica del complejo de ataque a la membrana (MAC). Además, al unirse a la fracción C5b de C5, zilucoplán impide estéricamente la unión de C5b a C6, lo que impide el posterior ensamblaje y la actividad del MAC, en caso de que se forme C5b.

Eficacia

La eficacia y seguridad de zilucoplán en el tratamiento de pacientes con MGg han sido evaluadas en el ensayo pivotal MG0010 (RAISE) y el estudio de extensión abierto MG011 (RAISE-XT) (21).

Estudio RAISE

Diseño

El estudio RAISE consistió en un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (NCT04115293; EudraCT number: 2019-001564-30) (21).

Los pacientes incluidos debían ser adultos (de entre 18 y 75 años de edad) con diagnóstico de MGg (niveles II a IV de la MGFA) y con anticuerpos positivos frente a AChR, además de presentar una puntuación MG-ADL basal ≥ 6 y una puntuación QMG basal ≥ 12 . Los pacientes debían haber sido vacunados frente a *N. meningitidis* al menos 14 días antes de recibir la primera dosis.

Se excluyeron aquellos pacientes que se hubiesen sometido a una timectomía en los 12 meses previos al comienzo del estudio o que tuviesen planeado someterse a este procedimiento durante las 12 semanas de estudio. También se excluyeron, entre otros, los pacientes con función tiroidea alterada, serología positiva para MuSK, MGg con manifestación mínima según el criterio del investigador e historial de enfermedad meningocócica. Además, se excluyeron aquellos pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento en cualquier momento, así como aquellos que hubiesen sido tratados con rituximab en los 12 meses previos al estudio o con IVIg, inmunoglobulinas subcutáneas o PLEX en las 4 semanas previas.

Los pacientes que estuviesen recibiendo tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores antes de la entrada en el estudio, debían haber mantenido una dosis estable durante al menos 30 días antes del comienzo del estudio para cumplir los criterios de inclusión. Los participantes podían recibir terapia estándar para la MGg durante el estudio (en combinación con zilucoplán o placebo), incluyendo corticosteroides e inmunosupresores, con la condición de que debían mantener la misma dosis durante todo el estudio.

La variable principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en la puntuación total MG-ADL.

Las variables secundarias clave fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en la puntuación total QMG, en la puntuación total en la escala de miastenia gravis compuesta (MGC) y en la puntuación total de calidad de vida en la MG (MG-QoL15r).

Otras variables secundarias analizadas fueron el tiempo hasta la primera administración de tratamiento de rescate (dentro del periodo de tratamiento de 12 semanas), la proporción de pacientes que alcanzaron la mínima expresión de síntomas de la enfermedad (MSE, por sus siglas en inglés, definida como una puntuación de MG-ADL de 0 o 1 en la semana 12 sin tratamiento de rescate), la proporción de pacientes respondedores de acuerdo con el cambio en la puntuación MG-ADL (reducción de 3 o más puntos en la semana 12 sin tratamiento de rescate) y los respondedores de acuerdo con el cambio en la puntuación QMG (reducción de 5 o más puntos en la semana 12 sin tratamiento de rescate).

Resultados

Participaron un total de 174 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir zilucoplán 0,3 mg/kg (n=86) o placebo (n=88) administrados por vía subcutánea. La aleatorización se estratificó en función de la puntuación basal MG-ADL (≤ 9 vs. ≥ 10), QMG (≤ 17 vs. ≥ 18) y región geográfica (Norteamérica, Europa y Japón). Los pacientes recibieron la primera dosis en la visita del día 1, el resto de dosis fueron auto-administradas diariamente por el propio paciente, tras haber recibido la formación adecuada para ello.

En general, las características basales de los pacientes estuvieron balanceadas, sin que se pueda resaltar ninguna diferencia reseñable entre los grupos de tratamiento. La proporción de mujeres fue del 53,4% en el grupo placebo y del 60,5% en el grupo zilucoplán y la media de edad fue de 53,3 y 52,6 años, respectivamente. El 42,0% y 52,3% de los pacientes de los grupos placebo y zilucoplán, respectivamente, estaban timectomizados. Las puntuaciones iniciales

medias de los grupos placebo y zilucoplán, respectivamente, fueron 10,9 y 10,3 para MG-ADL, 19,4 y 18,7 para QMG, 21,6 y 20,1 para MGC y 18,9 y 18,6 para MG-QoL15r.

La tabla A2 (anexo) recoge los tratamientos específicos para la MG que recibían los pacientes al inicio del estudio. Se consideró que los pacientes presentaban MGg refractaria si habían recibido tratamiento durante al menos 1 año con 2 o más de los siguientes fármacos: prednisona, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, tacrolimus, rituximab, eculizumab u otros corticosteroides; o si tenían antecedentes de tratamiento con al menos uno de los fármacos mencionados durante al menos 1 año y requerían intercambio plasmático crónico, IVIg o SCIG (inmunoglobulinas subcutáneas) al menos cada 3 meses en los 12 meses previos al reclutamiento. La proporción de pacientes con MGg refractaria, de acuerdo con estos criterios, fue del 50,0% en el grupo placebo y el 51,2% en el grupo zilucoplán.

El estudio alcanzó su objetivo principal, con una reducción de la puntuación MG-ADL en la semana 12 de 2,30 puntos en el grupo placebo y 4,39 puntos en el grupo zilucoplán, siendo la diferencia entre ambos tratamientos de -2,09 puntos (IC 95%: -3,24 a -0,95; $p < 0,001$) (figura 1). La tabla 1 recoge los resultados de la variable principal y las variables secundarias clave.

Figura 1. Cambio desde el inicio en la puntuación total MG-ADL.

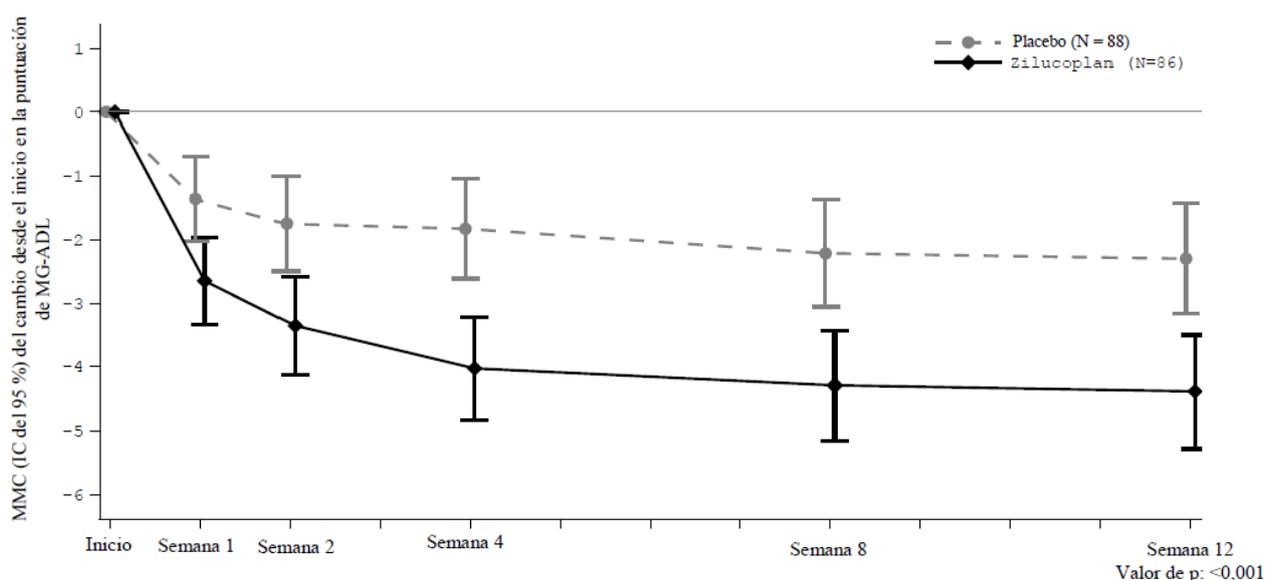


Tabla 1. Resultados de la variable principal y las variables secundarias claves del estudio pivotal RAISE.

Variabes: cambio desde el valor basal hasta la semana 12. Media de mínimos cuadrados (MC) (IC95%)	Zilucoplán (N=86)	Placebo (N=88)	Diferencia en la media de MC de zilucoplán frente a placebo (IC95%)	p
MG-ADL	-4,39 (-5,28 a -3,5)	-2,3 (-3,17 a -1,43)	-2,09 (-3,24 a -0,95)	<0,001
QMG	-6,19 (-7,29 a -5,08)	-3,25 (-4,32 a -2,17)	-2,94 (-4,39 a -1,49)	<0,001
MGC	-8,62 (-10,22 a -7,01)	-5,42 (-6,98 a -3,86)	-3,2 (-5,24 a -1,16)	0,0023
MG-QoL15r	-5,65 (-7,17 a -4,12)	-3,16 (-4,65 a -1,67)	-2,49 (-4,45 a -0,54)	0,0128

Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad que obtuvieron resultados consistentes con el análisis principal (21). La proporción de pacientes respondedores de acuerdo con la escala MG-ADL fue del 73,1% en el grupo zilucoplán frente al 46,1% en el grupo placebo (OR=3,184; IC95%: 1,662 a 6,101; $p<0,001$) y la proporción de respondedores de acuerdo con la escala QMG fue del 58,0% vs. 33,0%, respectivamente (OR=2,865; IC 95%: 1,518 a 5,409; $p=0,0012$). La proporción de pacientes que alcanzó MSE fue del 14,0% en el grupo zilucoplán frente al 5,8% en el grupo placebo (OR=2,608; IC 95%: 0,866 a 7,860; $p=0,0885$). La proporción de pacientes que recibió terapia de rescate hasta la semana 12 fue inferior en el grupo zilucoplán (5%) que en el grupo placebo (12%), aunque no se alcanzó la significación estadística ($p=0,1003$).

Estudio RAISE-XT

RAISE-XT (NCT04225871; EudraCT number: 2019-001565-33) es un estudio de extensión abierto multicéntrico, aún en marcha, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de zilucoplán en pacientes con MGg que hayan participado previamente y completado el estudio de fase 2 MG0009 o el estudio pivotal de fase 3 MG0010 (RAISE).

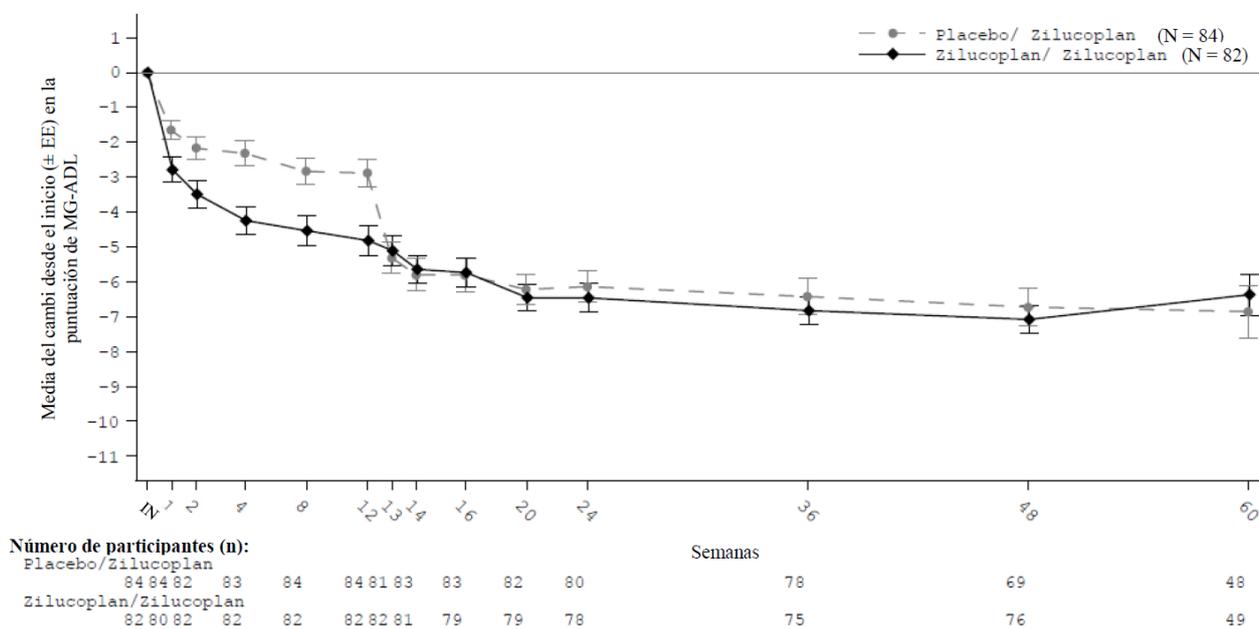
Entraron en el estudio un total de 200 pacientes. Todos los pacientes incluidos recibieron zilucoplán 0,3 mg/kg por vía subcutánea en la primera visita y las demás dosis fueron administradas diariamente por ellos mismos o sus cuidadores (19).

El objetivo principal fue la seguridad a largo plazo. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron el cambio producido con respecto al inicio del estudio en doble ciego en las puntuaciones MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15r en la semana 24 de tratamiento (semana 12 del estudio de extensión abierto). Los resultados de los pacientes procedentes del estudio RAISE se muestran a continuación en la tabla 2 y la figura 2 (19).

Tabla 2. Cambio medio producido con respecto al inicio del estudio RAISE hasta las semanas 24 (semana 12 del estudio RAISE-XT) y 60 (semana 48 RAISE-XT) para las puntuaciones totales de MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15r.

Cambio desde el valor basal hasta las semanas 24 y 60. Media de mínimos cuadrados (MC) (error estándar)	Zilucoplán (N=82)	Placebo/zilucoplán (n=84)
MG-ADL		
Semana 24	-5,46 (0,59)	-5,20 (0,52)
Semana 60	-5,16 (0,61)	-4,37 (0,54)
QMG		
Semana 24	-7,10 (0,80)	-7,19 (0,69)
Semana 60	-6,44 (0,83)	-6,15 (0,71)
MGC		
Semana 24	-10,37 (1,15)	-11,12 (1,00)
Semana 60	-8,89 (1,20)	-9,01 (1,04)
MG-QoL15r		
Semana 24	-8,09 (0,96)	-7,96 (0,89)
Semana 60	-7,22 (0,99)	-6,09 (0,91)

Figura 2. Cambio medio producido desde el inicio del estudio doble ciego hasta la semana 60 en la puntuación total MG-ADL.



Seguridad

La evaluación de la seguridad de zilucoplán en el tratamiento de pacientes con MGg está basada en datos de 3 estudios: el estudio de fase 2 MG0009 (con dosis de 0,1 y 0,3 mg/kg), el estudio de fase 3 RAISE y el estudio de extensión abierto RAISE-XT. Adicionalmente, se han agrupado datos de pacientes con una enfermedad similar: miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM) para ampliar la base de datos de seguridad, aunque el análisis principal se ha llevado a cabo con los pacientes con MGg.

En la fecha del corte de datos (18 de febrero de 2022), 213 pacientes con MGg habían recibido zilucoplán en el programa de desarrollo clínico, incluyendo 212 pacientes con la dosis autorizada de 0,3 mg/kg. En total, 138 pacientes con MGg han estado expuestos durante al menos 6 meses (137 con la dosis de 0,3 mg/kg) y 91 han estado expuestos durante más de un año (87 con la dosis de 0,3 mg/kg). En total, 150 pacientes han estado expuestos a la dosis de 0,3 mg/kg durante más de un año en cualquier indicación (MGg, IMNM, hemoglobinuria paroxística nocturna y esclerosis lateral amiotrófica).

En general, no se observó un incremento de eventos adversos (EA) en los pacientes tratados con zilucoplán en comparación con los tratados con placebo. Presentaron EA el 73,8% de los pacientes tratados con placebo vs. el 80,9% de los pacientes tratados con zilucoplán incluyendo las dosis de 0,1 y 0,3 mg/kg (el 78,0% si solo se tienen en cuenta los pacientes tratados con la dosis de 0,3 mg/kg). La proporción de pacientes con EA relacionados con el tratamiento fue del 26,2%, 34,8% y 32,0%, respectivamente.

Los EA identificados para zilucoplán en el tratamiento de la MGg son reacciones en el lugar de inyección (25,2% entre todos los pacientes tratados con zilucoplán vs. 14,4% para los tratados con placebo), infecciones del tracto respiratorio superior (13,4% vs. 6,8%), diarrea (8,7% vs. 2,5%) e incrementos en los niveles de amilasa (6,3% vs. 2,5%), lipasa (4,7% vs. 2,5%) y en el recuento de eosinófilos (0,8% vs. 0).

La incidencia de EA graves fue similar entre el grupo zilucoplán 0,3 mg/kg (16,0%) y el grupo placebo (15,5%), aunque las infecciones graves fueron más frecuentes en el grupo zilucoplán (6,0% vs. 3,9% en el grupo placebo). No se produjeron EA graves entre los pacientes tratados con zilucoplán 0,1 mg/kg.

La proporción de pacientes que interrumpieron el estudio debido a EA fue en general baja: 1,9% de los pacientes tratados con placebo frente al 3,5% de los pacientes tratados con zilucoplán en ambas dosis y 4,0% en la dosis de 0,3 mg/kg.

En los estudios aleatorizados y controlados, se produjeron 2 fallecimientos (ambos en el estudio RAISE), uno en el grupo zilucoplán (neumonía por COVID-19, tras 18 días de exposición a zilucoplán) y otro en el grupo placebo (hemorragia cerebral). Durante los periodos de extensión abiertos, se produjeron 9 fallecimientos (3 en MG0009, 5 en MG0011 y 1 en IMNM01) tras una mediana de exposición a zilucoplán de 6,2 meses (rango: 2,5 a 42,2 meses). De estos, 2 se relacionaron con infección de COVID-19, 3 fueron debidos a paro cardiaco, 1 a lesión en la cabeza accidental, 1 a neumonía y 2 pacientes presentaban carcinoma hepático o probable cáncer de páncreas en el momento del fallecimiento. El investigador no consideró que ninguno de los fallecimientos estuviese relacionado con el tratamiento. Hubo varios fallecimientos en los que el paciente presentaba factores de confusión relacionados con síndrome metabólico: diabetes en 8 casos, hipertensión en 7, hipercolesterolemia o hiperlipidemia en 5 y obesidad en 3. Los casos de cáncer pancreático fueron diagnosticados 6 y 3 meses antes del comienzo del estudio, respectivamente, por lo que no pueden ser atribuidos al tratamiento con zilucoplán.

No se ha observado un efecto retirada tras la interrupción del tratamiento con zilucoplán en ningún estudio.

No hay datos relativos al uso de zilucoplán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos durante el embarazo y datos *ex vivo* sugieren una tasa de transferencia reducida de zilucoplán al compartimento fetal (0,5-1,0%). No obstante, se desconoce la relevancia clínica de estos datos en humanos, por lo que el tratamiento en mujeres embarazadas con zilucoplán solo debe considerarse si el beneficio clínico supera los riesgos (19, 21).

Los datos actualizados del estudio MG0011 con corte de datos del 8 de septiembre de 2022 no reflejan ningún nuevo problema de seguridad (139 pacientes expuestos durante 1 año) (21).

EA de especial interés

La incidencia global de infecciones fue superior entre los pacientes tratados con zilucoplán 0,3 mg/kg que entre los tratados con placebo (26,0% vs. 14,4%), especialmente a causa de las infecciones del tracto respiratorio superior (12,6% vs. 5,9%). La incidencia de infecciones del tracto urinario fue también superior en el grupo zilucoplán que en el grupo placebo (6,3% vs. 3,4%).

El riesgo identificado más importante asociado con la inhibición de C5 son las infecciones meningocócicas. Todos los pacientes incluidos en el estudio debían estar vacunados frente a *N. meningitidis* y/o utilizar antibióticos profilácticos. No se produjo ninguna infección meningocócica durante el programa de desarrollo de zilucoplán.

Con respecto al riesgo de neoplasias, se identificaron tumores malignos en 8 pacientes en los estudios de extensión abiertos, pero estos números no se consideran un incremento en comparación con la población general y no se reportaron tipos de cáncer conocidos que pudieran ser secundarios a una infección viral (21).

La incidencia de reacciones en el lugar de inyección fue superior en el grupo zilucoplán 0,3 mg/kg que en el grupo placebo (26,7% vs. 14,8%). Ninguno de estos eventos fue considerado grave ni resultó en la interrupción permanente del tratamiento. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue algo superior en los grupos de tratamiento con zilucoplán (11,3%) en comparación con placebo (8,7%). No se produjeron reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacciones anafilácticas.

No se observó un incremento de eventos hepáticos en comparación con placebo. La incidencia global de úlceras de la piel y mucosas fue similar entre los grupos zilucoplán y placebo.

Se produjeron 12 eventos pancreáticos en 9 pacientes (8 hombres y una mujer); en 10 de estos 12 eventos, se habían reportado infecciones en el mismo paciente, aunque no se identificó ninguna asociación entre el evento pancreático y el agente infeccioso. Se observaron casos de elevación de la lipasa (5,2 %) o de la amilasa (6,1 %). Estas elevaciones fueron transitorias y rara vez provocaron la interrupción del tratamiento. La mayoría se produjeron en los 2 meses siguientes al inicio de zilucoplán y se normalizaron en un plazo de 2 meses. Aunque no se ha encontrado ninguna asociación causal, los eventos pancreáticos se consideran un riesgo potencial importante del tratamiento con zilucoplán (19, 21).

Discusión

La MG es una enfermedad autoinmune que afecta a la unión neuromuscular y produce debilidad en la musculatura esquelética, afectando sustancialmente a la calidad de vida y las actividades de la vida diaria de los pacientes afectados. En 1,5 de cada 10 pacientes con MG, los síntomas se limitan a músculos oculares extrínsecos; pero en la mayoría de los pacientes, los síntomas progresan y afectan a otros músculos (MGg). En España, el 12% de los pacientes con MG no están controlados tras corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras. Entre el 15 y el 20% de los pacientes con MG sufren una crisis miasténica al menos una vez en su vida, lo que constituye una complicación potencialmente mortal en la que la mayoría de los pacientes requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Zilucoplán está indicado como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR. La demostración de su eficacia en esta patología se sustenta fundamentalmente en el estudio RAISE (de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración) y su estudio de extensión abierto RAISE-Xt.

Estos estudios han incluido una población altamente sintomática, con puntuaciones medias de 10,6 y 19,1 para las escalas MG-ADL y QMG. No obstante, en base a su mecanismo de acción, el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento) ha considerado que su eficacia puede ser extrapolada a pacientes con enfermedad más leve pero que continúan sintomáticos a pesar de estar recibiendo el tratamiento convencional, en línea con otros productos autorizados para el tratamiento de la MGg (21).

La principal limitación del estudio RAISE es su duración (12 semanas), que se considera reducida teniendo en cuenta que se espera que el tratamiento con zilucoplán sea a largo plazo y que la MG es una enfermedad que presenta fluctuaciones en el tiempo. Aunque no hay guías regulatorias de la EMA o FDA para el desarrollo de productos para la MGg, durante una asesoría científica, el CHMP recomendó una duración mayor para el estudio controlado, en línea con el desarrollo clínico llevado a cabo con otros fármacos destinados al tratamiento de la MGg (21).

La variable principal mostró una diferencia estadísticamente significativa con placebo, con una diferencia en la puntuación MG-ADL de -2,09 puntos entre ambos grupos de tratamiento ($p < 0,001$). Todos los análisis de sensibilidad mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento para la variable principal, con diferencias algo mayores de 2 puntos (entre 2,02 y 2,35), lo que se considera clínicamente relevante (12, 21). La escala MG-ADL es una puntuación basada en cambios subjetivos percibidos por el propio paciente; por ello, la primera variable secundaria clave, que utiliza la escala QMG, es importante, ya que resulta de un examen físico bajo circunstancias controladas. De acuerdo con la MGFA, un cambio de entre 2 y 3 puntos en la escala QMG se puede considerar clínicamente relevante en función de la gravedad de la enfermedad. En consecuencia, el resultado del estudio, con una diferencia de -2,94 puntos en comparación con placebo ($p < 0,001$), se puede considerar clínicamente relevante para la población estudiada. Con respecto a las otras variables secundarias, se considera que una reducción de 3 puntos en la escala MGC representa una mejora clínicamente significativa para el paciente, por lo que el cambio observado en las 12

semanas de estudio con respecto a placebo (-3,2 puntos), se considera clínicamente relevante. No hay definido un umbral de relevancia clínica para la escala MG-QoL15r (21).

Teniendo en cuenta las diferencias observadas en la variable principal, las variables secundarias y los análisis de sensibilidad, los resultados del estudio aleatorizado, tras 12 semanas de tratamiento, se consideran robustos, son estadísticamente significativos y de una magnitud clínicamente relevante. Los resultados disponibles del estudio de extensión abierto sugieren que la eficacia se mantiene en el tiempo en una magnitud clínicamente relevante, pero tienen la limitación de carecer de un brazo comparador (21).

Los EA identificados con el tratamiento de pacientes con MGg con zilucoplán son reacciones en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y elevaciones transitorias de amilasa, lipasa y eosinófilos (19, 21). En general, los EA observados fueron manejables y de intensidad leve-moderada.

Otros medicamentos autorizados en la UE para el tratamiento de la MGg son ravulizumab y efgartigimod alfa (que tienen la misma indicación que zilucoplán), rozanolixizumab (con una indicación similar pero incluyendo también a los pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor MuSK) y eculizumab, que está indicado en pacientes de 6 años o más con MGg refractaria con anticuerpos positivos frente a AChR. Todos estos fármacos han demostrado su eficacia utilizando la escala MG-ADL en su variable principal, aunque con algunas diferencias en sus análisis y tiempos de medida.

La eficacia del tratamiento con ravulizumab para pacientes con MGg se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 26 semanas de duración. La variable principal de eficacia fue similar a la utilizada en el ensayo RAISE de zilucoplán: el cambio desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL; pero medido en la semana 26. La media de mínimos cuadrados de la reducción desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL fue de -3,1 puntos para los pacientes tratados con ravulizumab frente a -1,4 puntos para los pacientes tratados con placebo (diferencia media de -1,6 puntos; IC95%: -2,6 a -0,7; $p=0,0009$). Aunque los resultados de la variable principal son estadísticamente significativos, la diferencia en la puntuación MG-ADL entre los grupos de pacientes tratados con ravulizumab y con placebo no alcanza el umbral de relevancia clínica considerado, de -2 puntos. Sin embargo, estos límites se han definido para determinar la respuesta en pacientes individuales, no para diferencias en el cambio promedio de la puntuación MG-ADL entre grupos de pacientes. En el análisis de respuesta, el 63,9% de los pacientes tratados con ravulizumab y el 53,0% de los pacientes tratados con placebo mostraron una reducción de 2 puntos MG-ADL o más. Los resultados disponibles del estudio de extensión abierto muestran que la respuesta obtenida con el tratamiento con ravulizumab, administrado según la pauta posológica recomendada (dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, una vez cada 8 semanas) se mantiene hasta al menos la semana 60 (17, 22).

La eficacia de efgartigimod alfa en el tratamiento de adultos con MGg se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 26 semanas de duración. A diferencia de los ensayos llevados a cabo con zilucoplán y ravulizumab, este ensayo incluyó también un 22,8% de pacientes seronegativos para anticuerpos frente a AChR, aunque sólo se observó beneficio relevante para los pacientes seropositivos. La variable principal fue la proporción de pacientes de la población con anticuerpos positivos frente a AChR que respondían al tratamiento tras el primer ciclo, considerando respondedores a aquellos pacientes que presentasen una reducción desde el nivel basal de al menos 2 puntos en la puntuación MG-ADL, sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas y produciéndose la primera reducción a más tardar 1 semana después de la última perfusión del producto de investigación. Durante el primer ciclo de tratamiento, fueron respondedores el 68% de los pacientes tratados con efgartigimod alfa frente al 30% de los tratados con placebo (OR=4,95; IC95%: 2,21-11,53; $P<0,0001$). En el ensayo clínico, los ciclos de tratamiento se definieron con una duración de 8 semanas (3 de tratamiento y 5 de seguimiento, y la variable principal se midió en la semana 8, un tiempo diferente al utilizado en los ensayos de los demás fármacos con indicación en MGg. Sin embargo, las tasas de respuesta del segundo ciclo fueron similares a las del primero y la mediana de tiempo hasta que los pacientes tratados con efgartigimod requirieron un segundo ciclo fue de 35 días (rango 18-71). Los resultados disponibles

del estudio de extensión abierto proporcionan datos sobre el tratamiento con hasta 17 ciclos de efgartigimod alfa, con una duración media del tratamiento + seguimiento de 548 días (18, 23, 24).

La eficacia de rozanolixizumab en el tratamiento de la MGg ha sido evaluada fundamentalmente en el ensayo clínico de fase 3 MG0003, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 3 brazos (rozanolixizumab 7 mg/kg, rozanolixizumab 10 mg/kg y placebo). La duración máxima del estudio para cada participante fue de 18 semanas. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel basal hasta el día 43 en la puntuación MG-ADL. En el día 43, la media de mínimos cuadrados de la reducción desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL fue de -3,37 puntos para los pacientes tratados con rozanolixizumab 7 mg/kg frente a -0,78 puntos para los pacientes tratados con placebo (diferencia media de -2,59 puntos; IC95%: -4,09 a -1,25; $p < 0,001$). En total, el 71,9% y el 31,3% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab y placebo, respectivamente, obtuvieron una reducción de al menos 2 puntos en MG-ADL el día 43 con respecto al valor basal. Se dispone de datos de hasta 5 ciclos de tratamiento del estudio de extensión abierto (20, 25).

La eficacia del tratamiento con eculizumab para pacientes con MGG refractaria fue evaluada en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, de 26 semanas de duración. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel basal en la puntuación total MG-ADL en la semana 26 para eculizumab en comparación con placebo. El análisis principal de la escala MG-ADL fue un análisis de covarianza de peor rango; la diferencia entre los tratamientos fue de -11,7 (IC95%: -24,3 a 0,96; $p = 0,0698$). El cambio medio (error estándar) en la escala MG-ADL fue de -4,2 (0,49) para los pacientes tratados con eculizumab y de -2,3 (0,48) para los pacientes del grupo placebo; con una diferencia de la media de mínimos cuadrados de -1,9 (IC95%: -3,3 a -0,6; $p = 0,0058$). El 40% (25/63) y el 60% (37/62) de los pacientes tratados con placebo y eculizumab, respectivamente, alcanzaron una disminución ≥ 3 puntos en la escala MG-ADL en la semana 26 sin tratamiento de rescate, lo que supone una diferencia del 20% (IC95%: 2,8 a 37,2; $p = 0,0229$) (16, 26).

Todos estos tratamientos pueden agruparse en dos mecanismos de acción principales: los inhibidores del complemento (eculizumab, ravulizumab y zilucoplán) y los inhibidores del receptor neonatal para Fc (anti-FcRn) (efgartigimod alfa y rozanolixizumab). Estos últimos se administran en ciclos de tratamiento (administración semanal durante 4 semanas para efgartigimod alfa y durante 6 semanas para rozanolixizumab) y la decisión sobre cuándo administrar el siguiente ciclo de tratamiento depende de una evaluación clínica y puede variar para cada paciente.

Este modo de administración en ciclos podría suponer una ventaja, especialmente para aquellos pacientes que puedan beneficiarse de ciclos de tratamiento más largos. En un análisis post-hoc del ensayo de extensión abierto llevado a cabo con efgartigimod alfa, con 95 pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR con al menos 1 año de seguimiento, se observó que el 37% presentaban un tiempo medio libre de tratamiento ≥ 9 semanas, lo que equivale aproximadamente a 4 ciclos por año (24). En el caso de rozanolixizumab, datos del estudio de extensión abierto indican una mediana de duración del intervalo libre de tratamiento de aproximadamente 9 semanas (20, 25). Sin embargo, otros pacientes requieren ciclos más frecuentes. En el análisis post-hoc del ensayo de extensión abierto de efgartigimod alfa se indica que el 36% de los pacientes presentaban periodos libres de tratamiento inferiores a 6 semanas (24). En el caso de rozanolixizumab, aproximadamente un 10% de los pacientes presentaban periodos libres de tratamiento < 4 semanas (20, 25).

Efgartigimod alfa puede administrarse tanto por perfusión intravenosa como por inyección subcutánea y, en el caso de la vía subcutánea, puede ser auto-administrado por el propio paciente o su cuidador a partir de la segunda inyección del segundo ciclo de tratamiento. Por su parte, rozanolixizumab debe administrarse por perfusión subcutánea utilizando una bomba. La forma de administración también es variable entre los distintos inhibidores del complemento: eculizumab (en su fase de mantenimiento) debe administrarse por perfusión intravenosa cada 2 semanas, ravulizumab se administra por perfusión intravenosa cada 8 semanas y zilucoplán se administra por inyección subcutánea una vez al día, pudiendo ser auto-administrado por el propio paciente o su cuidador.

A pesar de la posible ventaja de la auto-administración de zilucoplán, una frecuencia de administración diaria podría suponer una carga considerable para los pacientes, lo que podría dar lugar a problemas de adherencia o errores de medicación. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la eficacia y seguridad de zilucoplán ha sido evaluada en condiciones de auto-administración, ya que durante el ensayo clínico, las dosis de zilucoplán (a excepción de la primera) fueron administradas por los propios pacientes.

Otra cuestión que merece la pena mencionar son las posibles interacciones entre los distintos tratamientos utilizados para la MG. Los tratamientos con PLEX, intercambio plasmático o IVIg (utilizados habitualmente para tratar las crisis miasténicas) reducen los niveles de anticuerpos monoclonales, lo que puede afectar al tratamiento con ravulizumab, eculizumab, efgartigimod alfa o rozanolixizumab, algo que no ocurre con zilucoplán. Se recomienda el uso de una dosis suplementaria de ravulizumab o eculizumab para contrarrestar este efecto. Por su parte, debido a su mecanismo de acción, los anti-FcRn también pueden reducir los niveles de inmunoglobulinas intravenosas y anticuerpos monoclonales como ravulizumab o eculizumab, lo que se deberá tener en cuenta en caso de requerir un cambio de tratamiento. Se recomienda posponer el tratamiento con anticuerpos monoclonales de tipo IgG hasta 2 semanas después de la administración de la última dosis de efgartigimod alfa o rozanolixizumab, siempre que sea posible (16, 17, 18, 19, 20).

No existen comparaciones directas entre los fármacos mencionados. Los diseños de los ensayos descritos, presentan dos características principales que complican la interpretación de las comparaciones indirectas existentes: por un lado, las diferencias en la variable principal utilizada en los distintos ensayos, especialmente en los tiempos de medida, teniendo en cuenta además que la MG es una patología que presenta fluctuaciones en el tiempo. Por otro lado, las diferencias existentes entre las poblaciones incluidas en los ensayos, especialmente en la población estudiada con zilucoplán. Los pacientes incluidos en el estudio RAISE presentaban un peor estado basal que los incluidos en otros estudios, siendo la población más parecida a la utilizada en el ensayo de eculizumab (con MGg refractaria) que en el resto de ensayos. La media de la puntuación MG-ADL en el ensayo de zilucoplán fue de 10,6, frente a 9,0 en los estudios de ravulizumab y efgartigimod, 8,3 en el estudio de rozanolixizumab y 10,2 en el estudio de eculizumab. La media de la puntuación QMG en el estudio de zilucoplán fue incluso superior a la de la población del estudio de eculizumab, de 19,1 puntos frente a 14,7 para ravulizumab, 15,9 para efgartigimod, 15,6 para rozanolixizumab y 17,1 para eculizumab.

Eculizumab está autorizado para el tratamiento de pacientes con MGg refractaria a otros tratamientos, lo que representa aproximadamente el 10-15% de los pacientes con MGg (5, 15). La indicación autorizada para ravulizumab, zilucoplán, efgartigimod alfa y rozanolixizumab no está restringida a pacientes refractarios al tratamiento convencional, por lo que podrían suponer una opción de tratamiento para una población más amplia que eculizumab (entre el 80 y el 85% de los pacientes con MGg) (5, 6). El ensayo clínico llevado a cabo con eculizumab define como refractarios a aquellos pacientes que no han respondido a 2 o más tratamientos inmunosupresores durante al menos un año o aquellos que no han respondido al menos a un tratamiento inmunosupresor y que requieren tratamiento con IVIg o PLEX al menos 4 veces durante un año sin control de los síntomas. La proporción de pacientes con MGg refractaria en el estudio de zilucoplán fue del 50,0% en el grupo placebo y el 51,2% en el grupo zilucoplán, siendo la definición de paciente refractario similar a la utilizada en el estudio de eculizumab (ver apartado de eficacia), por lo que se puede considerar que la población diana de eculizumab está incluida dentro de la población diana de zilucoplán. Se desconoce la proporción de pacientes refractarios incluida en el resto de ensayos, aunque sus poblaciones también estaban conformadas por pacientes ampliamente pretratados.

Como parte de la evaluación del mantenimiento de la condición de medicamento huérfano, la compañía titular de zilucoplán envió al Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) varios estudios para tratar de demostrar que zilucoplán proporciona un beneficio clínico adicional al aportado por ravulizumab y efgartigimod alfa en el tratamiento de la MGg (27):

- Para la comparación con ravulizumab, se llevaron a cabo dos estudios: un metaanálisis en red bayesiano, para la comparación hasta 12 semanas de los resultados de la fase aleatorizada y controlada con placebo, y una comparación indirecta ajustada de los resultados de la semana 60, con los datos de la fase de extensión abierta no controlada.
 - En el metaanálisis bayesiano, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. La diferencia en la puntuación MG-ADL fue de -0,38 (IC95%: -2,00 a 1,23) y en la puntuación QMG, de -0,94 (IC 95%: de -2,94 a 1,04).
 - En la comparación indirecta ajustada con los resultados de la semana 60, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de zilucoplán, con una diferencia en la puntuación MG-ADL de -1,92 (IC 95%: -3,26 a -0,57; $p=0,006$) y en la puntuación QMG de -3,22 (IC95%: -4,94 a -1,50; $p<0,001$).

Las comparaciones llevadas a cabo con ravulizumab no muestran resultados consistentes, la magnitud de las diferencias observadas entre zilucoplán y ravulizumab varía considerablemente entre ambos estudios y sólo se alcanza la significación estadística en la comparación indirecta llevada a cabo con la fase de extensión abierta y no controlada. La evidencia proporcionada por el metaanálisis es de mayor fiabilidad que la proporcionada por la comparación indirecta ajustada, puesto que se comparan resultados que ya están corregidos por la comparación con el brazo placebo de cada estudio. Por otro lado, el ajuste de las poblaciones comparadas llevado a cabo para realizar la comparación indirecta reduce considerablemente la población efectiva del estudio de zilucoplán, que se queda sólo con 50 pacientes de los 200 que entraron en el estudio de extensión abierto. Por lo tanto, la hipotética superioridad de zilucoplán sobre ravulizumab, en términos de eficacia, no queda demostrada.

- Para la comparación con efgartigimod alfa, se ha llevado a cabo una comparación indirecta bayesiana. Debido a que efgartigimod alfa se administra en forma de ciclos de tratamiento, no se compararon directamente las puntuaciones MG-ADL, sino que se llevó a cabo una comparación del área bajo la curva en las puntuaciones MG-ADL desde el inicio de los estudios hasta la semana 12. Los resultados no alcanzaron la significación estadística. La diferencia en el área bajo la curva de la puntuación MG-ADL fue de 1,92 (IC 95%: -13,69 a 17,33).

Adicionalmente, se llevó a cabo una encuesta para evaluar la preferencia de los pacientes con respecto al diferente modo de administración de estos tratamientos. De acuerdo con los resultados de este estudio, aproximadamente el 65% de los pacientes preferían el modo de administración de zilucoplán y en torno al 35%, el modo de administración de ravulizumab o efgartigimod alfa.

El hecho de que las comparaciones llevadas a cabo con ravulizumab no muestren resultados consistentes y sólo se alcance la significación estadística en la comparación indirecta llevada a cabo con la fase de extensión abierta y no controlada de los estudios, pone en cuestión la fiabilidad de estos resultados. La comparación con efgartigimod alfa no obtiene resultados estadísticamente significativos. En conjunto, teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, el COMP concluyó que no quedaba demostrado un posible beneficio relevante de zilucoplán sobre los otros tratamientos ya autorizados en ese momento para la MGg (ravulizumab y efgartigimod alfa), por lo que no se mantuvo su designación de medicamento huérfano.

Se dispone de un metaanálisis en red que compara la eficacia de diversos principios activos (efgartigimod alfa, eculizumab, ravulizumab, rituximab, zilucoplán y rozanolixizumab) en pacientes con MGg en cuanto a las variables MG-ADL y QMG. Los autores realizaron asimismo una clasificación según el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA) (28). Cuando se comparó el efecto de los fármacos agrupados por mecanismos de acción, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejora en la puntuación MG-ADL, sin embargo, la reducción en la escala QMG fue significativamente superior con los tratamientos anti-FcRn ($p<0,001$).

Las comparaciones indirectas entre fármacos en cuanto a MG-ADL sólo mostraron diferencias estadísticamente significativas para la comparación entre efgartigimod alfa y rituximab, a favor del primero, mientras que las

comparaciones indirectas en cuanto a QMG mostraron diferencias estadísticamente significativas para la comparación entre efgartigimod alfa y ravulizumab, y entre efgartigimod alfa y rituximab, a favor del primero. Para ambas variables, efgartigimod alfa ocupó el primer lugar en la clasificación SUCRA, seguido de rozanolixizumab (en sus dosis de 7 y 10 mg), zilucoplán ocupó la tercera posición y eculizumab y ravulizumab ocuparon las posiciones cuarta y quinta, respectivamente, sólo por delante de rituximab y de placebo.

El autor principal del metaanálisis presentó un conflicto de intereses con los TAC de efgartigimod alfa, eculizumab y ravulizumab, entre otros.

En general, las comparaciones indirectas y metaanálisis disponibles no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos incluidos. Aunque en algunas variables se ha encontrado que el tratamiento con los anti-FcRn podría ser más eficaz, cuando se mide el área bajo la curva de las puntuaciones MG-ADL en lugar de la respuesta en un punto temporal concreto, esta ventaja deja de observarse. Por lo tanto, con los datos actuales no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de zilucoplán con otras alternativas disponibles para el tratamiento de la MGg.

Conclusión

Zilucoplán está indicado como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR. Ha demostrado su eficacia en esta patología mediante un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración; y en su estudio de extensión abierto RAISE-XT, del que se disponen de datos de hasta 60 semanas de tratamiento.

La variable principal, medida a las 12 semanas de tratamiento, mostró una diferencia estadísticamente significativa con placebo, con una diferencia en la puntuación MG-ADL de -2,09 puntos entre ambos grupos de tratamiento (IC 95%: -3,24 a -0,95; $p < 0,001$), lo que se considera clínicamente relevante. Además, el estudio ha obtenido resultados estadísticamente significativos y clínicamente relevantes en otras variables secundarias utilizando otras escalas validadas: QMG y MGC, así como resultados estadísticamente significativos en la escala MG-QoL15r, para la cual no hay establecido un umbral de relevancia clínica. Teniendo en cuenta las diferencias observadas en la variable principal, las variables secundarias y los análisis de sensibilidad, los resultados del estudio aleatorizado, tras 12 semanas de tratamiento, se consideran robustos, estadísticamente significativos y de una magnitud clínicamente relevante. Sin embargo, la duración del periodo aleatorizado y controlado se considera reducida, teniendo en cuenta que se espera que el tratamiento con zilucoplán sea a largo plazo y que la MG es una enfermedad que presenta fluctuaciones en el tiempo. Los resultados disponibles del estudio de extensión abierto sugieren que la eficacia se mantiene en el tiempo en una magnitud clínicamente relevante, pero tienen la limitación de carecer de un brazo comparador.

Los EA identificados con el tratamiento de pacientes con MGg con zilucoplán son reacciones en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y elevaciones de amilasa, lipasa y eosinófilos. Aunque no se ha encontrado ninguna asociación causal, los eventos pancreáticos se consideran un riesgo potencial importante del tratamiento con zilucoplán. En general, los EA observados fueron manejables y de intensidad leve-moderada. Aunque no se han observado casos en el ensayo clínico, las infecciones meningocócicas se consideran el riesgo principal asociado a los inhibidores de C5 (clase a la que pertenece zilucoplán). Otros medicamentos autorizados en la UE para el tratamiento de la MGg son ravulizumab, efgartigimod alfa, rozanolixizumab y eculizumab. Estos fármacos se agrupan en dos mecanismos de acción: los inhibidores de C5 (eculizumab, ravulizumab y zilucoplán) y los anti-FcRn (efgartigimod alfa y rozanolixizumab).

Los anti-FcRn se administran en ciclos de tratamiento, dependiendo el intervalo entre ciclos consecutivos de una evaluación clínica de la respuesta de cada paciente individual. Por su parte, los inhibidores de C5 se administran con una periodicidad constante ya establecida en su ficha técnica.

Otra diferencia relevante entre las opciones de tratamiento disponible es su modo de administración: efgartigimod alfa puede administrarse tanto por perfusión intravenosa como por inyección subcutánea (cada ciclo de tratamiento consta de 4 administraciones con periodicidad semanal) y, en el caso de la administración subcutánea, puede ser autoadministrado por el propio paciente o su cuidador. Rozanolixizumab se administra por perfusión subcutánea con una bomba de perfusión (cada ciclo de tratamiento consta de 6 administraciones con periodicidad semanal); eculizumab se administra por perfusión intravenosa cada 2 semanas, ravulizumab, por perfusión intravenosa cada 8 semanas y zilucoplán, por inyección subcutánea una vez al día, pudiendo también ser administrado por el propio paciente o su cuidador.

Se debe tener en cuenta que rozanolixizumab es la única opción autorizada, como complemento a la terapia estándar, que incluye tanto a pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR como a pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor MuSK.

Eculizumab sólo está indicado para el tratamiento de pacientes con MGg refractaria con anticuerpos positivos frente a AChR, por lo que va dirigido a una población más reducida que el resto de tratamientos mencionados (10-15% de los pacientes con MGg) y se posiciona en un estadio posterior. Por otro lado, hasta el momento es la única opción indicada en población pediátrica (a partir de 6 años).

En general, las comparaciones indirectas y metaanálisis disponibles no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos analizados para el tratamiento de la MGg. Esto, sumado a las limitaciones a las que están sujetas estas comparaciones, en especial la distinta gravedad de los pacientes incluidos en los estudios (limitación que afecta de manera especial a zilucoplán) y las diferencias en los tiempos de medida en una patología sujeta a fluctuaciones, no permite establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de zilucoplán con ravulizumab, eculizumab, efgartigimod alfa o rozanolixizumab. Por lo tanto, zilucoplán se considera una opción más de tratamiento, como complemento a la terapia estándar, para pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación de Miastenia de España (AMES) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento.

Nombre	Zilucoplán	Eculizumab	Ravulizumab	Efgartigimod alfa	Rozanolixizumab
Presentación	Solución inyectable (40 mg/ml) en jeringa precargada.	Concentrado para solución para perfusión (10 mg/ml)	Concentrado para solución para perfusión (100 mg/ml o 10 mg/ml)	Concentrado para solución de perfusión (20 mg/ml) y solución inyectable (180 mg/ml).	Solución inyectable (140 mg/ml)
Posología	En función del peso corporal (16,6 mg para pacientes de menos de 56 kg, 23 mg para pacientes entre 56 y 77 kg y 32,4 mg para pacientes de 77 kg o más). Administración por inyección subcutánea una vez al día.	Fase inicial: 900 mg se-manales por perfusión in-travenosa durante las 4 primeras semanas. Fase de mantenimiento: 1200 mg por perfusión in-travenosa cada 14 ± 2 días.	Perfusión intravenosa, con una dosis de carga de entre 2.400 y 3.000 mg (en función del peso del paciente) + dosis de mantenimiento cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga, de entre 3.000 y 3.600 mg, en función del peso del paciente.	10 mg/kg en perfusión intravenosa de 1 h, que se debe administrar en ciclos de perfusiones una vez a la semana durante 4 semanas. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica y su frecuencia puede variar en función del paciente.	La dosis semanal de 280 mg a 840 mg, en función del peso del paciente. Cada ciclo de tratamiento consiste en 1 dosis a la semana durante 6 semanas. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica. La frecuencia de los ciclos de tratamiento puede variar en función del paciente.
Indicación en FT o no	Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR.	MGg refractaria en pacientes a partir de 6 años con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR.	Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR.	Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR.	Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores AChR o frente al receptor MuSK.

<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron reacciones en la zona de inyección (hematoma en el punto de inyección (13,9 %) y dolor en el punto de inyección (7,0 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis (5,2 %), infección del tracto respiratorio superior (3,5 %) y sinusitis (3,5 %)).</p>	<p>El EA más frecuente fue cefalea (fase de inicio de la administración) y el más grave fue la sepsis meningocócica.</p> <p>Fueron frecuentes: neu-monía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, disgeusia, hipertensión, tos, dolor bucofaringeo, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, exantema, prurito, alopecia, artralgia, dolor muscular, pirexia, fatiga y enfermedad pseudogripal.</p>	<p>Los EA más frecuentes con ravulizumab (formulación intravenosa) son cefalea (26,6%), nasofaringitis (17,5%), infección del tracto respiratorio superior (16,8%), diarrea (14,2%), pirexia (12,2%), náuseas (12,2%), artralgia (11,3%), fatiga (11,2%), dolor de espalda (10,4%) y dolor abdominal (10,1%). Las reacciones adversas más graves son infección meningocócica (0,6%), incluidas sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas (10,7%) y las infecciones urinarias (9,5%). Además, fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) la bronquitis, mialgia y cefalea posterior al procedimiento.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron cefalea, diarrea y pirexia.</p> <p>Fueron frecuentes: erupción cutánea, angioedema, artralgia y reacción en el lugar de la inyección.</p>
<p>Contraindicaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. - Pacientes no vacunados frente a <i>N. meningitidis</i> o con infección por <i>N. meningitidis</i> sin resolver. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. - Pacientes con infección por <i>N. meningitidis</i> no resuelta. - Pacientes no vacunados frente a <i>N. meningitidis</i> a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. - Pacientes con infección por <i>N. meningitidis</i> no resuelta al inicio del tratamiento. - Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra <i>N. meningitidis</i> a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. 	<p>Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</p>	<p>Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</p>

<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Diseñado para ser administrado por el propio paciente o cuidador, bajo la dirección y supervisión de profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares.</p>	<p>Administración por perfusión IV por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares. Se puede considerar la administración en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las perfusiones en el hospital.</p>	<p>Administración por perfusión IV, por personal sanitario bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con trastornos neuromusculares.</p>	<p>Administración por perfusión IV, por profesional sanitario, o por inyección subcutánea (pudiendo ser administrado por el propio paciente o cuidador), bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.</p>	<p>Administración por perfusión subcutánea, por profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.</p>
--	---	---	---	--	---

Tabla A2. Medicación específica para la MGg que recibían los pacientes al inicio del estudio.

	Placebo (N=88)	Zilucoplán 0,3 mg/kg (N=86)	Población global (N=174)
Cualquier tratamiento específico para MGg	83 (94,3%)	84 (97,7%)	167 (96,0%)
Prednisona	33 (37,5%)	38 (44,2%)	71 (40,8%)
Otros corticosteroides	18 (20,5%)	21 (24,4%)	39 (22,4%)
Azatioprina	18 (20,5%)	13 (15,1%)	31 (17,8%)
Micofenolato de mofetilo	17 (19,3%)	17 (19,8%)	34 (19,5%)
Ciclosporina	7 (8,0%)	6 (7,0%)	13 (7,5%)
Metotrexato	1 (1,1%)	3 (3,5%)	4 (2,3%)
Tacrolimus	7 (8,0%)	3 (3,5%)	10 (5,7%)
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	73 (83%)	74 (86%)	147 (84,5%)

Referencias

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016; 375:2570-2581.
2. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Ann Thorac Surg. 2000; 70:327-334.
3. Hauser, S., Josephson, S.A. Chapter 47. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. Harrison's Neurology in Clinical Medicine, 3ª ed 2013. McGraw-Hill Education.
4. Fernández, J. A., Fernández-Valiñas, A., Aldrete-Velasco, J., Hernández-Salcedo, D., Orozco-Paredes, J., Lugo-Dimas, A. Crisis miasténica. Med Int Méx 2016 May;32(3).
5. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Vyvgart (Efgartigimod alfa). Treatment of miastenia gravis. 2022. EMA/OD/0000083237. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyvgart-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
6. García Estévez DA, López Díaz LM, Pardo Parrado M, Pérez Lorenzo G, Sabbagh Casado NA, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). Neurologia (Engl Ed). 2022; S2173-5808(22)00013-X.
7. Aragonès JM, Altimiras J, Roura P, Alonso F, Bufill E, Munmany A, et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña). Neurología. 2017; 32:1-5.
8. García-Estévez, D. A., Fraga-Bau, A., García-Sobrino, T., Mederer-Hengstl, S., Pardo-Fernández, J. Epidemiología de la miastenia grave en la península ibérica y Latinoamérica. Rev Neurol 2023; 16(2), 59-68.
9. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2016; 369:294-302.
10. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014; 15:167-178.
11. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. Muscle Nerve. 2022;65(6):630-639.
12. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:114-9.
13. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016; 87:419-425.
14. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021; 96:114-122.
15. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Paradas C, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. Neurology. 2020;94(11):e1171-e1180.
16. Ficha técnica de Soliris® (eculizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html
17. Ficha técnica de Ultomiris® (ravulizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191371003/FT_1191371003.pdf
18. Ficha técnica de Vyvgart® (efgartigimod alfa). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221674001/FT_1221674001.pdf
19. Ficha técnica de Zilbrysq® (zilucoplan). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231764001/FT_1231764001.html.
20. Ficha técnica de Rystiggo® (rozanolixizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231780001/FT_1231780001.pdf.
21. European Public Assessment Report (EPAR) for Zilbrysq® (zilucoplan). EMA/CHMP/439661/2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zilbrysq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) de Ultomiris® (ravulizumab). EMA/686052/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf

23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) de Vyvgart® (efgartigimod alpha). EMA/641081/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf
24. Howard JF Jr, Brill V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker JL, Murai H, Meisel A, Beydoun SR, Pasnoor M, Guglietta A, Van Hoorick B, Steeland S, T'joen C, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT+ Study Group. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol.* 2024 Jan 17;14:1284444.
25. European Public Assessment Report (EPAR) for Rystiggo® (rozanolixizumab). EMA/CHMP/535512/2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) de Soliris® (eculizumab). EMA/410939/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf
27. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan designation withdrawal assessment report. Zilbrysq (zilucoplan). Treatment of myasthenia gravis. EMA/OD/0000120845. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zilbrysq-orphan-designation-withdrawal-assessment-report_en.pdf.
28. Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2023 Dec;30(12):3854-3867.