

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-120-2023/V1/21032023/V2/17062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eculizumab (Soliris®) en miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes de 6 años o más con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR)

Fecha de publicación: 17 de junio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Eculizumab (Soliris®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
1. Estudio ECU-MG-301 (en pacientes adultos) (25).....	4
2. Estudio ECU-MG-302 (en pacientes adultos) (26).....	5
3. Estudio C08-001 (en pacientes adultos) (27).....	6
4. Estudio ECU-MG-303 (en pacientes pediátricos) (28).....	6
Seguridad.....	7
Discusión.....	8
Conclusión.....	12
Grupo de expertos.....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	21

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad crónica autoinmune, en la cual los anticuerpos se unen a los receptores de la acetilcolina (AChR) o a las 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. 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 afección sustancial en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. Evoluciona en forma progresiva o en brotes separados por remisiones de duración variable (1).



La MG se divide en varios subtipos en la población pediátrica. La MG neonatal es una etiología transitoria producida por anticuerpos maternos que pasan a la circulación fetal. Los síndromes congénitos miasténicos son un grupo de síndromes debidos a causas genéticas no inmuno-mediadas. La miastenia gravis juvenil (MGJ) es una forma adquirida de MG no relacionada con trastornos estructurales que ocurre en la infancia y adolescencia (2). La MGJ se subdivide según la aparición de los primeros síntomas en: prepuberal (primeros síntomas antes de los 12 años) y pospuberal (primeros síntomas después de los 12 años) (3). La MGJ prepuberal presenta unas tasas de remisión tanto espontánea como tras tratamiento mayores que los adultos (4). La MGJ pospuberal es bastante similar a la MG del adulto, con una proporción mayor de pacientes con MG generalizada y menores tasas de remisión espontánea (5,6).

La Fundación Americana de Miastenia Gravis (por sus siglas en inglés MGFA) clasifica la enfermedad en los siguientes niveles de gravedad que parecen indicar distintos pronósticos de respuesta al tratamiento: grado I, con afección ocular limitada a los párpados y a los músculos extraoculares que 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 afección muscular puede ser leve II, moderada III o grave IV. El grado V cursa con fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica o crisis miasténica. Según los grupos musculares afectados, los grados anteriormente mencionados pueden afectar predominantemente a los músculos esqueléticos axiales y/o predominantemente a los músculos orofaríngeos o respiratorios (7).

La MG es una enfermedad rara, que en Europa afecta a menos de 2 personas de cada 10.000 (8). Tiene una incidencia global anual de 8 a 10 casos por millón de personas y una prevalencia global de 150-250 casos por millón de personas (9), aunque se ha observado un aumento de la prevalencia a lo largo de las últimas décadas. La incidencia de MGJ es de 1,2 casos por millón de personas año (10). Se estima que entre el 10 y el 15% de todos los casos de MG ocurren en población pediátrica (11).

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 (1). Se detectan anticuerpos anti-AChR positivos en el 85% de los pacientes con MGg. Del 15% restante, el 40% de los pacientes 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) (15,16). En pacientes con MGJ prepuberal, se detectan menos anticuerpos anti-AChR que en pacientes adolescentes y adultos.

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. Es considerada el método de referencia y utilizada rutinariamente como variable principal en los ensayos clínicos. Otra escala validada es 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) (12,13). La escala compuesta de MG (MGC) es una variable de medición validada que evalúa los signos y síntomas de MG y cuya puntuación puede variar de 0 a 50 puntos. La calidad de vida se evalúa mediante la escala MG-QoL15, un cuestionario específico de la enfermedad, con una puntuación que oscila entre 0 y 60 puntos.

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

El tratamiento incluye:

- 1) Tratamiento sintomático con inhibidores de la colinesterasa (el más utilizado es la piridostigmina) para todas las formas de MG.

- 2) Tratamiento inmunosupresor crónico para los pacientes que no controlan los síntomas con inhibidores de la colinesterasa (inicialmente corticoides sistémicos y azatioprina; otras opciones incluyen micofenolato, metotrexato, ciclosporina y tacrolimus).
- 3) Tratamiento inmunomodulador rápido (inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y recambio plasmático/plasmaféresis) y corticosteroides a altas dosis para las crisis miasténicas, preoperatoriamente antes de la timentomía o como un "puente" mientras se inician las inmunoterapias de acción más lenta.
- 4) Tratamiento quirúrgico (timentomía) para todos los pacientes con timoma (15% de los pacientes con MG) (17). Se puede considerar en los pacientes sin timoma con anticuerpos anti-AChR positivos, comienzo temprano de la enfermedad e insuficiente respuesta a piridostigmina (1,18).

El tratamiento de MGJ es similar al de los adultos, sin embargo, se debe tener especial precaución con el uso de corticoesteroides en niños, ya que se encuentran más expuestos a reacciones adversas (14).

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 (16). La prevalencia exacta de MGg refractaria es desconocida, pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con MG (16). Se ha notificado una frecuencia tres veces más alta de crisis miasténica, exacerbaciones, ingresos hospitalarios y atención en urgencias en los pacientes con MGg refractaria (20). En estos pacientes se añaden IVIg como terapia de mantenimiento a largo plazo (19). Otras opciones de tratamiento a largo plazo con menor evidencia incluyen: rituximab, etanercept, ciclofosfamida, recambio plasmático/plasmaferesis, trasplante de médula ósea y retimentomía (15,16,21,22).

Recientemente se han autorizado en la Unión Europea cuatro nuevos fármacos para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina de forma complementaria al tratamiento convencional: ravulizumab, efgartigimod alfa, zilucoplan y rozanolixizumab. Sus principales características se resumen en la tabla 1 del anexo.

Además, varias moléculas se están estudiando en ensayos clínicos de fase 3 para el tratamiento de la MG, cuyos resultados están pendientes de publicarse, como nipocalimab, batoclimab, satralizumab, inebilizumab, gefurulimab y vemircopan (23).

Eculizumab (Soliris®)

Eculizumab es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado autorizado para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes de 6 años o más con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR).

Otras indicaciones autorizadas, que no son objeto de este informe, son: hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico y trastorno del espectro de neuromielitis óptica en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 con curso recidivante de la enfermedad (24).

Soliris® se presenta en viales de 30 ml que contienen 300 mg de eculizumab (24). La posología recomendada en pacientes con peso igual o mayor a 40 kg incluye una fase inicial de 4 semanas con 900 mg/semana de eculizumab en perfusión intravenosa y una fase de mantenimiento a partir de la quinta semana de 1.200 mg cada 2 semanas. En pacientes pediátricos con peso corporal comprendido entre 30 y 40 kg, la fase inicial incluye 600 mg semanales durante las dos primeras semanas, seguido de 900 mg cada dos semanas. En pacientes con peso corporal entre 20 y 30 kg, la fase inicial incluye 600 mg semanales durante las dos primeras semanas, seguido de 600 mg la tercera semana, después 600 mg cada dos semanas. En pacientes con peso corporal entre 10 y 20 kg, la fase inicial incluye una dosis única de 600 mg, seguido de 300 mg la segunda semana, después 300 mg cada dos semanas. En pacientes

con peso corporal entre 5 y 10 kg, la fase inicial incluye una dosis única de 300 mg, 300 mg en la segunda semana, después 300 mg cada tres semanas.

La respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas (24).

Farmacología

Eculizumab es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. La administración de eculizumab produce la inhibición de la actividad del complemento terminal. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos. En los pacientes con MGg refractaria, la activación incontrolada del complemento terminal causa lisis dependiente del complejo de ataque a la membrana e inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular que da lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular.

Eficacia

El programa de desarrollo clínico de eculizumab para MGg refractaria en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR se basó en un ensayo pivotal (ECU-MG-301), con su respectivo ensayo de extensión (ECU-MG-302) y un estudio fase 2 cruzado (C08-001). No se realizaron estudios específicos de dosis respuesta para esta indicación. La dosis recomendada es la aprobada para el tratamiento de síndrome hemolítico urémico atípico.

En el estudio ECU-MG-303 se evaluó la eficacia y seguridad de MGg refractaria juvenil con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR.

1. Estudio ECU-MG-301 (en pacientes adultos) (25)

1.2. Diseño del estudio ECU-MG-301

El estudio principal (ECU-MG-301) (n=125) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 26 semanas de duración. Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de MG, clase II a IV según MGFA al *screening*, puntuación ≥ 6 en la escala MG-ADL (actividades de la vida cotidiana de la MG) en el *screening* y el día de la aleatorización, y cualquiera de los siguientes: fracaso al tratamiento durante un año o más con ≥ 2 tratamientos inmunosupresores (TIS), ya sea en monoterapia o en combinación, o bien pacientes con fracaso al menos a un TIS con plasmaféresis o recambio plasmático o IVIg crónicos (IVIg o recambio plasmático recibidos cada 3 meses los 12 meses previos para el control de síntomas). Los pacientes recibieron la vacuna meningocócica antes de iniciar el tratamiento con eculizumab o recibieron tratamiento profiláctico con los antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se excluyeron los pacientes con historia de timoma u otras neoplasias tímicas, timentomía en los últimos 12 meses antes del *screening*, miastenia ocular (MGFA I), crisis miasténica (MGFA V), uso de IVIg o recambio plasmático 4 semanas antes de la aleatorización o rituximab 6 meses antes del *screening*. Durante el ensayo no se permitieron cambios en los TIS concomitantes.

1.2. Población incluida en el estudio ECU-MG-301

Se incluyeron 63 pacientes en el grupo placebo y 62 en el grupo de eculizumab. Los pacientes tenían de 19 a 79 años, el 66% eran mujeres. Más de la mitad (52,8%) fueron clasificados como clase III de la MGFA, seguidos por clase II de la MGFA (37,6%), y presentaban síntomas al inicio (82% fatiga incapacitante, 80% dificultad para levantarse de una silla, 74% dificultad para tragar, 73% dificultad para respirar, 72% dificultad para hablar, 54% pruebas anormales de función pulmonar y 25% visión anormal). Casi la mitad de los participantes habían probado o no respondido a 2 TIS concomitantes (46%), a 3 TIS (31%) y a ≥ 4 TIS (20,8%), y la mayoría había probado o no respondido a IVIg (79%). Los

pacientes incluidos debían tener estabilizada la dosis con TIS, corticoides o inhibidores de la colinesterasa (ver tabla 2 del anexo).

Eculizumab o placebo fue añadido al TIS de base. Los tratamientos concomitantes más utilizados fueron los medicamentos anticolinesterásicos (88%), corticosteroides (80%) y otros inmunosupresores (>80%). De los 125 participantes, 118 completaron el estudio. La principal causa de abandono fueron los eventos adversos.

1.3. Resultados de eficacia del estudio ECU-MG-301

La variable principal fue el cambio desde el valor basal en la puntuación total del MG-ADL en la semana 26 para eculizumab comparado con placebo. El MG-ADL basal fue 9,9 para placebo y 10,5 para eculizumab, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. La diferencia en los tratamientos basada en el rango fue de -11,7 (IC al 95% -24,3 a 0,96); $p=0,0698$, medido por worst-rank ANCOVA. Para los pacientes que completaron las 26 semanas de tratamiento sin necesidad de medicación de rescate, el cambio medio (DE) fue para los que recibieron eculizumab -4,7 (4,32) y para los que recibieron placebo -2,8 (3,07). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis por protocolo de la variable principal ($p=0,0305$) (ver figura 1 del anexo).

Las variables secundarias y resultados de las mismas se presentan a continuación (ver tabla 3 del anexo):

- Cambio de escala de QMG, medido a la semana 26. El QMG basal medio fue de 16,9 para placebo y de 17,3 para eculizumab. El cambio medio fue mayor para los pacientes tratados con eculizumab (-5,4) en comparación a placebo (-2,4). El análisis principal de covarianza de worst-rank ANCOVA a la semana 26 demostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0129$).
- La proporción de pacientes con disminución ≥ 3 puntos en la puntuación total de la escala MG-ADL a la semana 26 sin tratamiento de rescate fue de 40% (25/63) para placebo y 60% (37/62) para eculizumab, lo que supone una diferencia del 20% (IC al 95% 2,8-37,2), $p=0,0229$. La proporción de pacientes con una disminución de ≥ 5 puntos en QMG a la semana 26 fue 19% para placebo y 45% para eculizumab (diferencia del 26,1%, IC95% 10,4 a 41,8; $p=0,0018$).
- El MGC basal fue 18,9 para placebo y 20,4 para eculizumab. El análisis worst-rank ANCOVA no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $p=0,1026$. Para los pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento sin necesidad de tratamiento de rescate, el cambio medio desde el inicio fue mayor para eculizumab (-9,2) en comparación con placebo (-6).
- El MG-QoL15 basal fue 30,7 para placebo y 33,6 para eculizumab. El análisis principal de covarianza de worst-rank ANCOVA a la semana 26 demostró diferencias estadísticamente significativas, diferencia de -14,3 (IC al 95% -27 a -1,6); $p=0,0281$. El cambio desde el inicio a la semana 26 en la puntuación total de la escala MG-QoL15 para pacientes que no requieren medicación de rescate fue mayor para eculizumab (-13,5) que para placebo (-6,5).

2. Estudio ECU-MG-302 (en pacientes adultos) (26)

El ensayo de extensión abierto (ECU-MG-302), en el que continuaron 117 pacientes de los 125 incluidos en el ECU-MG-301, demostró un efecto sostenido en todas las variables medidas (MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15) durante 130 semanas adicionales de tratamiento con eculizumab. En los pacientes tratados con placebo en el estudio ECU-MG-301 (grupo de placebo/eculizumab del estudio ECU-MG-302), la mejoría se produjo tras iniciar el tratamiento con eculizumab y se mantuvo durante más de 130 semanas (figura 1). Al menos 117 pacientes recibieron una dosis; y 1 paciente fue excluido del análisis de eficacia, pero continuó en el análisis de seguridad.

Durante el estudio de extensión se permitieron cambios en los TIS concomitantes, el 65% de los pacientes disminuyó la dosis diaria de al menos 1 TIS y el 43,6% interrumpió el tratamiento con 1 TIS. El motivo más frecuente para cambiar el TIS fue la mejoría en los síntomas de la MG.

3. Estudio C08-001 (en pacientes adultos) (27)

El ensayo de soporte (C08-001) (n=14) fue un ensayo multicéntrico, cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que se realizó en pacientes con MGg refractaria con debilidad muscular moderada a grave a pesar del TIS. Los pacientes fueron asignados a recibir eculizumab o placebo durante 16 semanas (periodo 1), seguido de un periodo de lavado de 5 semanas, seguido a su vez de un cruce de tratamientos durante un periodo de 16 semanas (período 2). El máximo periodo de tratamiento con eculizumab fue de 16 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que lograron una reducción ≥ 3 puntos en la escala QMG, que al final del periodo 1 fue de 86% (6/7) en el grupo que recibió eculizumab y 57% (4/7) en el grupo que recibió placebo. La diferencia en el cambio en la puntuación QMG para eculizumab y placebo a las 16 semanas fue estadísticamente significativa (-7,9 vs -3,7; $p=0,014$). A pesar de un lavado de 5 semanas, los pacientes que recibieron eculizumab durante el periodo 1 no regresaron a su QMG basal al inicio del periodo 2 (-7,4 fin de eculizumab, -6,5 inicio de placebo).

4. Estudio ECU-MG-303 (en pacientes pediátricos) (28)

4.1. Diseño del estudio ECU-MG-303

El estudio ECU-MG-303 es un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, sin grupo control y abierto de 26 semanas de tratamiento seguido de un periodo de extensión de 208 semanas de duración (actualmente en marcha) y un periodo de seguimiento de 8 semanas. Los objetivos son evaluar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de eculizumab en pacientes pediátricos con MG generalizada refractaria.

Los pacientes incluidos recibieron eculizumab dosificado según su peso corporal por perfusión intravenosa semanalmente durante la fase de inducción, seguido de una infusión cada 2 semanas durante la fase de mantenimiento. Se administraron dosis adicionales de eculizumab a los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con IVIg para compensar el aumento del aclaramiento del fármaco.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de entre 6 y 18 años con una clasificación MGFA de clase II a IV que presentaran una MG refractaria (definida como fracaso de tratamiento ≥ 1 año con al menos a 1 TIS, o requiriera intercambio plasmático o IVIg de mantenimiento para controlar los síntomas). En pacientes de 12 a 18 años, la puntuación total del QMG debía ser ≥ 12 en el momento del *screening*, en pacientes de 6 a 11 años, no se requería un QMG mínimo para la inclusión; sin embargo, los pacientes debían tener debilidad documentada en al menos una extremidad. Los pacientes debían estar vacunados frente a *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Se excluyeron pacientes con un timoma activo o no tratado y a los que se les hubiera realizado una timectomía 12 meses antes del *screening* o que hubieran recibido intercambio plasmático 4 semanas antes o rituximab 6 meses antes de la primera dosis de eculizumab.

El objetivo primario de eficacia fue el cambio desde el valor basal en la puntuación de QMG. Entre los objetivos secundarios de eficacia se midieron los cambios en MG-ADL, MGC y MGFA, la aparición de crisis miasténicas y la terapia de rescate necesaria. También se evaluaron los cuestionarios de calidad de vida EQ-5D-Y, Neuro-QoL pediátrico y PROMIS-parent.

Por otro lado, se realizó un modelo y simulación para evaluar la dosis pediátrica.

Dado que el ensayo ECU-MG-303 fue un estudio de un solo brazo, se llevó a cabo una extrapolación con los datos de pacientes adultos (n=58) del estudio ECU-MG-301 para establecer la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia en pacientes pediátricos.

4.2. Población incluida en el estudio ECU-MG-303

Se incluyeron un total de 11 pacientes, todos con una edad igual o mayor a 12 años, en Japón y Estados Unidos. De ellos, 10 pacientes completaron el periodo de tratamiento y continuaron en la fase de extensión. El 81,8% de los pacientes eran mujeres; el 45,5% de raza negra o afroamericanos y el 27,3% asiáticos. La edad media de los pacientes

fue de 14,8 años (DE=1,78) y el peso medio fue de 61,8 kg (DE=18,61). La media de duración de la MG era de 3,99 años (DE=2,9). En cuanto al tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, el 72,7% de los pacientes recibían corticoesteroides, el 27,3% tacrolimus, el 18,2% micofenolato de mofetilo y el 9,1% azatioprina. Dos pacientes nunca habían recibido terapia inmunosupresora antes de su inclusión en el estudio.

4.3. Resultados de eficacia del estudio ECU-MG-303

La variable principal fue el cambio desde el valor basal en el QMG. El cambio en el QMG a la semana 1 fue de -3,6 (con un rango de -6,17 a -0,94) ($p=0,0116$), en la semana 12 de -5,2 (con un rango de -7,81 a -2,57) ($p=0,0009$) y en la semana 26 de -5,8 (con un rango de -8,40 a -3,13) ($p=0,0004$) (ver figura 2 del anexo). En la semana 26, los pacientes tratados concomitantemente con inmunoglobulinas inespecíficas obtuvieron un cambio en el QMG de -5,0 frente a -6,0 en los pacientes que no recibían inmunoglobulinas.

En la semana 26, el 79% de los pacientes alcanzaron una reducción ≥ 5 puntos en el QMG ($p<0,0001$). También se observó una mejoría en el MG-ADL a la semana 26 de -2,3 (rango -3,63 a -1,03) ($p=0,0017$). Obtuvo una reducción de ≥ 3 puntos en el MG-ADL en la semana 26 el 50% de los pacientes ($p<0,0001$). En cuanto a la puntuación de MGC, el cambio desde la puntuación basal fue de -8,8 en la semana 26 (rango -12,93 a -4,69) ($p=0,0007$). El cambio en EQ-5D-Y VAS (años de vida ajustados por calidad) a la semana 4 fue de 19,2 (rango 8,99 a 29,47) ($p=0,0011$) y se mantuvo similar durante el periodo de tratamiento. Se obtuvo una mejoría en el Neuro-QoL de fatiga pediátrica de -7,7 a la semana 26 (rango -11,05 a -4,31) ($p=0,0003$). El 100% de los pacientes obtuvo una mejoría en su estado MGFA postintervencional a la semana 26 (ver tabla 4 del anexo).

Los resultados a las semanas 12 y 26 en los valores de QMG, MG-ADL y MGC mostraron una respuesta consistente entre la población pediátrica y la adulta incluida en el estudio ECU-MG-301. Se estimó una reducción del 49,3% en las hospitalizaciones relacionadas con la MG respecto al periodo previo al estudio. Un paciente de los 11 incluidos en el estudio experimentó un deterioro clínico durante el periodo de tratamiento (crisis miasténica).

Seguridad

La población de seguridad incluyó un total de 133 pacientes adultos que fueron tratados con eculizumab, 72 de ellos expuestos durante más de 1 año.

En el estudio pivotal (ECU-MG-301), la incidencia de reacciones adversas (RA) fue similar para placebo (89%) y eculizumab (86%). El 48,4% de los pacientes tratados con eculizumab y el 39,7% de los pacientes del grupo placebo presentaron RA relacionadas con la medicación del estudio.

Las RA notificadas con mayor frecuencia en el estudio principal (ECU-MG-301), en orden descendente, fueron para el grupo eculizumab y placebo, respectivamente: cefalea (16% vs 19%), infección respiratoria alta (16% vs 19%), nasofaringitis (14,5% vs 16%), náuseas (13% vs 14,3%), diarrea (13% vs 13%) y miastenia gravis (9,7% vs 17,5%). Hubo una incidencia de herpes labial significativamente más alta en el grupo de eculizumab (8,1%) que en el de placebo (0%) (IC95% 1,3 a 14,8).

En el estudio de extensión abierto (ECU-MG-302) las RA comunicadas con mayor frecuencia fueron: nasofaringitis (17,7%), cefalea (16,8%), diarrea (10,6%) y MG (8,8%); no se observaron diferencias relevantes excepto para cefalea (22,4% de pacientes con placebo/eculizumab y 10,9% de pacientes con eculizumab/eculizumab). La mayoría de los sujetos tuvo RA de leves a moderadas.

En el estudio ECU-MG-301 un total de 27 pacientes tuvo reacciones adversas graves, 9 (14,5%) en los pacientes tratados con eculizumab y 18 (28,6%) en el grupo placebo. Las notificadas con mayor frecuencia fueron: miastenia gravis (5 en el grupo de eculizumab vs 8 en el de placebo), pirexia (2 en eculizumab vs 0 en placebo) e infecciones de las vías respiratorias (0 en eculizumab vs 2 en placebo). En el estudio ECU-MG-302 se notificaron RA graves en 18 pacientes (9 en el grupo placebo/eculizumab y 9 en el grupo eculizumab/eculizumab); las notificadas con mayor frecuencia fueron

miastenia gravis e influenza. En general las RA graves más notificadas fueron aquellas relacionadas con infecciones (tanto en el grupo con placebo como con eculizumab) y trastornos gastrointestinales.

Se notificaron 2 muertes en el total de los estudios, una en ECU-MG-301 (grupo eculizumab) posiblemente relacionada con eculizumab y otra en ECU-MG-302 (grupo eculizumab/eculizumab) con causalidad difícil de establecer.

Los acontecimientos de especial interés notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones e infestaciones. La tasa de acontecimientos para placebo y eculizumab fueron respectivamente: infecciones e infestaciones 20,1% vs 13,6%; reacciones relacionadas con la infusión 8,6% vs 22,9%; y trastornos cardíacos 0% vs 9,3% (infarto de miocardio agudo [1], fibrilación auricular [6], taquicardia [5], infarto de miocardio [1]). Los acontecimientos cardíacos no fueron categorizados como importantes por el PRAC (Comité Europeo de Farmacovigilancia). No se reportaron infecciones meningocócicas.

Un total de 14 pacientes de los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302 suspendieron el tratamiento (12 en eculizumab y 2 en placebo). La principal causa de retirada fue por decisión del paciente (5 en eculizumab y 2 en placebo), seguida por reacciones adversas (5 pacientes, todos del grupo eculizumab).

Respecto a la inmunogenicidad, cabe destacar que los resultados del estudio ECU-MG-301 no identificaron la generación de anticuerpos anti-fármaco a las 26 semanas. Estos resultados fueron confirmados en los estudios ECU-MG-302 y C08-001.

En cuanto a la población pediátrica incluida en el estudio ECU-MG-303, su perfil de seguridad se encuentra en línea con el observado en adultos con MG. De los 11 pacientes incluidos en el estudio, 5 reportaron alguna RA relacionada con el fármaco; cefalea (36,4%), nasofaringitis (36,4%), fiebre (27,3%) y dolor de extremidades (27,3%). No hubo casos de sepsis o infecciones por meningococo o *Aspergillus* spp. Ningún paciente falleció ni suspendió tratamiento por RA. Tampoco se detectaron anticuerpos anti-fármaco.

Discusión

1. Población adulta

La MGg refractaria es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante. El control de la enfermedad es difícil y debe realizarse en unidades especializadas y de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente, la gravedad, el curso y el ritmo de progresión. A los objetivos de tratamiento habituales se añade la disminución de ingresos hospitalarios por recaídas.

Las guías clínicas actuales no han consensuado el manejo de la MGg refractaria. Los tratamientos clásicos para terapia de mantenimiento cuentan con poca evidencia, entre ellas se incluyen: las IVIg, que podrían reducir y controlar los síntomas, pero no han demostrado eficacia para inducir la remisión completa (15, 16, 30); el recambio plasmático, que ha mostrado mejoría clínica en pequeñas series de casos (26); rituximab, que podría tener eficacia para el tratamiento de la MGg refractaria especialmente en los pacientes con anticuerpos MuSK positivos (16); etanercept, que ha mostrado cierta eficacia en una pequeña cohorte de pacientes (n=11) (21); y ciclofosfamida, que ha mostrado periodos prolongados de remisión (3-5 años) en series de casos, pero su uso está limitado por su perfil de seguridad.

Eculizumab fue el primer medicamento autorizado para MGg refractaria con anticuerpos positivos frente a AchR. La eficacia se evaluó principalmente en el estudio pivotal (ECU-MG-301) comparativo con placebo, cuyo enfoque se centró en la mejoría de los síntomas y el desempeño funcional evaluados por el paciente (MG-ADL) y por el médico (QMG). Los pacientes incluidos tenían síntomas de moderados a graves y estaban en tratamiento con al menos dos TIS, presentando una respuesta subóptima a dosis estables de estos inmunosupresores. No se permitió el uso de rituximab durante los seis meses antes del estudio, por lo que el número de pacientes tratados con rituximab fue muy bajo (14/125).

Al no existir en el momento de realización de los EC otras alternativas aprobadas para esta indicación, se puede considerar que el comparador fue el adecuado.

La variable principal fue el cambio desde el valor basal en la puntuación total de MG-ADL en la semana 26. El análisis principal de la escala MG-ADL fue un análisis de covarianza de peor rango con un rango medio de 56,6 para eculizumab y de 68,3 para placebo ($p=0,0698$). La variable secundaria clave de valoración fue el cambio desde el valor basal en QMG en la semana 26. El análisis principal de la escala QMG fue un análisis de covarianza de peor rango con un rango medio de 54,7 para eculizumab y de 70,7 para placebo ($p=0,0129$).

El análisis primario de la variable principal (MG-ADL) a la semana 26 no encontró diferencias estadísticamente significativas para eculizumab en comparación con placebo. El análisis estadístico utilizado asignó como resultado negativo los pacientes que precisaron rescate o interrupción del tratamiento con independencia de cuál había sido la evolución de la enfermedad. A posteriori se evidenció que algunos de los pacientes en esta categoría habían experimentado mejoría en la puntuación en la escala MG-ADL en el momento de la retirada, y un análisis post-hoc con reasignación menos conservadora de los pacientes mostró una diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa.

En el análisis por protocolo, dos de los cuatro análisis de sensibilidad pre-especificados (ANCOVA y medidas repetidas) tanto de la variable principal y el análisis de tres de las variables secundarias (QMG, las tasas de respondedores (proporción de pacientes con disminución ≥ 3 puntos en MG-ADL, proporción de pacientes con disminución de ≥ 5 puntos en QMG), así como la valoración de la calidad de vida (MG-QoL15)), mostraron diferencias estadísticamente significativas para eculizumab respecto a placebo. Sin embargo, esta diferencia no se observó cuando se midieron los resultados en la escala MCG. Hay que tener en cuenta que el tamaño del efecto de los análisis realizados (tanto en la variable principal como en el análisis de sensibilidad) no puede considerarse clínicamente relevante ya que la reducción fue menor de dos puntos.

En este sentido, cabe destacar que en el grupo placebo se encontró mayor respuesta de la esperada en la evaluación por los pacientes (MG-ADL) en comparación a la evaluación por los médicos (QMG). En la estimación del tamaño muestral, el cambio esperado en el grupo placebo fue de -1,5 puntos para MG-ADL y 3 puntos para la puntuación total QMG desde la basal. Sin embargo, en la semana 26 las reducciones observadas en el grupo placebo fueron -2,8 puntos en la puntuación MG-ADL y -2,4 en la puntuación total QMG. Además, una amplia proporción de pacientes del grupo placebo se definen como respondedores: el 40% (60% para eculizumab) alcanzan un mejor control de los síntomas (MG-ADL) y el 19% (45% para eculizumab) presentan una mejora significativa en la puntuación total QMG.

No está claro si estos hallazgos pueden atribuirse a las expectativas de beneficio a participar en un ensayo clínico, la regresión a la media o la naturaleza fluctuante de la enfermedad. Aunque no sea esperable a priori en una población refractaria, con una expectativa de mejora limitada, no es diferente de la publicada en otros ensayos llevados a cabo en una población semejante (29,31-34). Además, debido al diseño del ensayo, se podrían haber incluido pacientes que no hubieran recibido previamente tratamiento inmunomodulador rápido y, por tanto, es posible que la población no fuera tan refractaria como se esperaba, pese a ser sintomática. Esto es importante, ya que el tratamiento con eculizumab se plantea más como un tratamiento crónico que como un tratamiento agudo.

Por otro lado, la relevancia clínica del efecto de eculizumab es limitada: el tamaño del efecto de todos los análisis realizados fue menor que la reducción de 2 puntos definida a priori como clínicamente relevante para MG-ADL. Sí se alcanzó la reducción de 3 puntos definida a priori como clínicamente relevante para QMG, aunque algunos autores consideran una diferencia de 4 puntos o más como la referencia de mejoría clínicamente significativa (35).

Eculizumab parece tener un efecto rápido en comparación con el tratamiento inmunosupresor ahorrador de corticoides. El efecto de eculizumab aparece a partir de las 4 semanas y el efecto principal en las primeras 12 semanas, con escaso beneficio adicional después. En comparación, el efecto clínico de micofenolato aparece a partir de los 6 meses, con ciclosporina a partir de los 2 meses, con tacrolimus a partir del primer mes y con azatioprina al cabo de 1,5 años (15, 36). Otras terapias inmunomoduladoras rápidas como la plasmaféresis producen mejoría a partir de la

primera semana y estabilidad clínica después de los 3 primeros meses en pequeñas series de casos (15). Existe cierta incertidumbre sobre la rapidez de respuesta de rituximab en pacientes con MGg refractaria con anticuerpos anti-AchR+ (19).

En series de casos con rituximab se observa que el tratamiento a corto plazo induce mejoras mantenidas a largo plazo después de la última dosis de rituximab (38). Con eculizumab parece que la máxima mejoría se alcanza a las 12 semanas de tratamiento y poco beneficio se añade a partir de este período, por lo que debe identificarse a los pacientes con respuesta e interrumpir tratamiento en aquellos que no alcanzan respuesta. Hubiera sido de interés conocer la potencial reducción de crisis miasténicas, exacerbaciones, ingresos hospitalarios, ingresos a unidades de cuidados intensivos, atención en urgencias y la disminución del tratamiento inmunosupresor crónico, como variables de interés en esta población.

Aún no existe un consenso respecto a qué fármacos deberían usarse en combinación con eculizumab para el control de los síntomas de la MGg refractaria.

Durante el ensayo de extensión ECU-MG-302, el 65% de los pacientes tratados con eculizumab pudo reducir la dosis de alguno de los inmunosupresores que los pacientes recibían al inicio del estudio y el 43,6 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento que recibían con un inmunosupresor. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado es similar al descrito en sus otras indicaciones autorizadas, sin que se hayan observado hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas. Por lo general, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada y eculizumab cuenta con un perfil de inmunogenicidad aceptable. En el estudio pivotal (n=125) se presentó un fallecimiento posiblemente relacionado con el tratamiento, según el investigador.

Existen varios metanálisis que realizan comparaciones indirectas de seguridad y efectividad con los fármacos recientemente autorizados para el tratamiento de la MG en adultos. Aún no hay publicaciones de resultados en práctica clínica y a largo plazo, que pueden diferir de los obtenidos en ensayos clínicos.

En un metanálisis en el que se incluyeron 7 estudios de fármacos para MG, se comparó la eficacia de eculizumab, ravulizumab, zilucoplan, efgartigimod alfa, rozanolixizumab y rituximab (23). Los autores realizaron una clasificación según el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA). El análisis demostró una diferencia de eficacia a favor de los inhibidores de FcRn frente a los inhibidores del complemento en la escala QMG (-4,78 frente a -2,6). Pese a que la diferencia es estadísticamente significativa, no se podría considerar un resultado clínico relevante por no ser una diferencia mayor de 3 puntos. Efgartigimod y rozanolixizumab obtuvieron la mayor probabilidad de ser los tratamientos más efectivos. Rituximab no demostró un efecto significativo en MG-ADL, aunque el número de pacientes incluidos en los dos ensayos fue limitado (n=47). Sin embargo, hay que considerar que en todos los ensayos clínicos se han estudiado los fármacos frente a placebo, que había diferencias en criterios de inclusión y exclusión, que se incluyó un número limitado de pacientes, que los puntos temporales de evaluación no son iguales y que la calidad de la respuesta en función de la pauta (dosis repetidas en mantenimiento frente a ciclos de terapia) no siempre es la misma y puede tener impacto en su comportamiento en el contexto de práctica clínica. Además, el primer autor del metanálisis presentó un conflicto de intereses con los TAC de efgartigimod alfa y ravulizumab.

El Institute for Clinical and Economic Review (ICER) ha llevado a cabo un metaanálisis en red para comparar la eficacia de eculizumab, efgartigimod alfa y placebo en el tratamiento de pacientes con MGg refractaria con anticuerpos positivos frente a AChR (39). Para ello, seleccionaron los pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR del ensayo clínico de efgartigimod alfa que cumplían los criterios utilizados en el ensayo de eculizumab para definir a los pacientes refractarios, utilizando datos confidenciales. Según este metaanálisis, tanto eculizumab como efgartigimod alfa consiguen mejorar significativamente las puntuaciones en las escalas MG-ADL y QMG con respecto a placebo tras las primeras 4 semanas de tratamiento. Efgartigimod alfa lograba mejoras significativamente mayores en comparación a eculizumab, con una reducción media de -1,0 y -3,5 puntos en las escalas MG-ADL y QMG,

respectivamente. Sin embargo, tras las 8 primeras semanas, los resultados de efgartigimod alfa regresaban prácticamente a los valores basales. Esto está probablemente relacionado con la pauta posológica utilizada en el estudio de efgartigimod alfa, ya que la primera evaluación para determinar si era necesario un segundo ciclo de tratamiento se llevaba a cabo precisamente a las 8 semanas.

Con respecto a la velocidad de respuesta, tanto con eculizumab como con ravulizumab, zilucoplan y efgartigimod alfa se observan mejoras en la puntuación MG-ADL desde la primera semana de tratamiento.

Cabe resaltar las posibles interacciones entre los distintos tratamientos utilizados para la MG. Los tratamientos con intercambio plasmático o IVIg reducen los niveles de anticuerpos monoclonales, lo que puede afectar al tratamiento con eculizumab y ravulizumab. Se recomienda el uso de una dosis suplementaria de estos fármacos para contrarrestar este efecto (31, 32). Por su parte, debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con efgartigimod alfa también puede reducir los niveles de otros anticuerpos monoclonales como ravulizumab o eculizumab, lo que se deberá tener en cuenta en caso de requerir un cambio de tratamiento.

2. Población pediátrica

En el caso de la MGJ es de especial relevancia la posible severidad de la patología, pudiendo resultar fatal si se presenta con debilidad de los músculos relacionados con la deglución y respiración. El diagnóstico y tratamiento de la MGJ es extrapolado de estudios realizados en adultos. El tratamiento de la MGJ comprende una combinación de tratamientos sintomáticos (inhibidores de la colinesterasa), fármacos inmunosupresores y timentomía en los casos indicados. La población pediátrica es especialmente susceptible a las RA producidas por tratamientos prolongados con corticoesteroides y fármacos inmunosupresores, que pueden afectar a su correcto crecimiento y desarrollo. El tratamiento de mantenimiento con recambio plasmático o inmunoglobulinas inespecíficas son alternativas a los inmunosupresores en MGJ. En el momento de redacción del informe, el único fármaco aprobado para la MG refractaria pediátrica es eculizumab.

El resultado del tratamiento de la MGJ varía según la edad de inicio, la raza, la etnia y el sexo. En más del 70% de los casos de población asiática, los síntomas son únicamente oculares y la MG tiene un curso benigno. Los niños de raza blanca con un inicio prepuberal tienen el mejor pronóstico; el 44% alcanza una remisión espontánea y responden bien a la timentomía.

La eficacia de eculizumab para MG en pacientes pediátricos se ha evaluado en un EC de fase 3 (ECU-MG-303), cuya fase de extensión se encuentra en marcha. La utilización de eculizumab en este grupo de población se basa en la indicación aprobada en adultos y la similitud de la patología en ambos grupos.

El estudio incluyó pacientes sintomáticos (QMG \geq 12) que presentaron una respuesta insuficiente a la terapia estándar; debían haber fallado al menos a una terapia inmunosupresora o requerir intercambio plasmático o inmunoglobulinas inespecíficas para controlar los síntomas o tener una gran carga de la enfermedad pese al tratamiento de la MG. Por el contrario, el ensayo ECU-MG-301 incluyó adultos que habían fallado al menos a 2 tratamientos previos. Puesto que no existe una definición clara de refractariedad en el caso de la MG pediátrica, se puede justificar que los pacientes incluidos en el estudio ECU-MG-303 cumplían la definición de refractarios.

En el ensayo ECU-MG-303 solo se incluyeron pacientes japoneses y estadounidenses, por lo que es cuestionable si los resultados son representativos de la población europea. Además, no hubo pacientes menores de 12 años en el estudio, aunque en principio no se esperan diferencias en los resultados de eficacia. Las dosis estudiadas para MG pediátrica fueron extrapoladas de las aprobadas para pacientes pediátricos con hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico. Sin embargo, 10 de los 11 pacientes incluidos en el ensayo recibieron la dosis de adultos debido a que tenían un peso corporal mayor de 40 kg al inicio del estudio.

En cuanto a la eficacia, en la semana 26 se evidenció una reducción de 5,8 puntos en la escala QMG evaluada por el médico en comparación con la situación inicial ($p=0,0004$). Al evaluar el efecto desde la perspectiva del paciente, se vio una mejoría de -2,3 puntos en la escala MG-ADL ($p=0,0017$). Estos resultados se encuentran alineados con los

resultados de la escala MGC. Un gran porcentaje de pacientes presentaron un control de la enfermedad: el 70% obtuvo una reducción de más de 4 puntos en QMG y el 50% obtuvo una reducción de más de 2 puntos en la escala MG-ADL.

Es en la semana 4 de tratamiento cuando se observa el mayor beneficio clínico, que se mantiene estable en el tiempo. Los criterios utilizados para definir a los pacientes respondedores están en línea con la magnitud de cambio que se considera clínicamente relevante en estas escalas (reducción de 2 puntos en la puntuación total MG-ADL y de 3 puntos en la puntuación QMG) (35), por lo que los resultados pueden considerarse clínicamente relevantes. El estudio de extrapolación para ampliar los datos de eficacia con los pacientes adultos del ensayo ECU-MG-301 sugiere una tendencia similar en ambas poblaciones.

El bajo número de pacientes incluidos, la falta de brazo control y la variabilidad inherente a la enfermedad añaden incertidumbre a la estimación de la magnitud del efecto, probablemente sobreestimándolo. Por otro lado, el tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas probablemente aumenta el aclaramiento de eculizumab en un 50%. Estos pacientes recibieron mayores dosis de eculizumab y, sin embargo, sus resultados de eficacia fueron peores, probablemente afectados por una enfermedad más severa.

Los datos de seguridad de eculizumab para el tratamiento de MGJ parecen aceptables, aunque son muy limitados; se pueden apoyar en los datos de seguridad de otras indicaciones pediátricas y de los pacientes adultos con MG.

No se dispone todavía de los resultados del periodo de extensión, por lo que la eficacia y seguridad de eculizumab como tratamiento de mantenimiento de la MGJ es desconocido.

Conclusión

Eculizumab fue el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada refractaria con anticuerpos positivos anti-AChR. La MGg refractaria es una enfermedad crónica incapacitante con alto impacto socio-laboral cuyo manejo es complejo y requiere tratamientos más agresivos para la prevención de exacerbaciones generalmente graves.

En el estudio pivotal en pacientes adultos no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en la variable principal, consistente en la media del cambio en la puntuación MG-ADL tanto a la semana 26 como a la 130 (estudio de extensión), pero sí que hubo diferencias significativas a favor de eculizumab en algunos de los análisis de sensibilidad y variables secundarias. Sin embargo, el tamaño del efecto de eculizumab es limitado y su relevancia clínica cuestionable.

La seguridad resulta aceptable, teniendo en cuenta el gran número de pacientes tratados, tanto para MG, como para otras indicaciones del fármaco (hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico y trastorno del espectro de neuromielitis óptica). La RA más frecuente es la cefalea y la RA más grave es la infección meningocócica.

Eculizumab solo está aprobado para el tratamiento de la MGg refractaria en adultos con anticuerpos positivos frente a AChR. Por otro lado, ravulizumab, zilucoplan, efgartigimod alfa y rozanolixizumab se posicionan en un estadio anterior de la enfermedad, como tratamiento para pacientes adultos con MGg de forma complementaria al tratamiento convencional.

La MG en la población pediátrica es una enfermedad rara, con un fenotipo similar al de adultos. En el ensayo abierto ECU-MG-303 se incluyó un limitado número de pacientes y los datos obtenidos de eficacia y seguridad se apoyan en los resultados de los estudios en adultos. Se observó un efecto clínicamente significativo en el control de los síntomas evaluados tanto por el médico (QMG) como por el paciente (MG-ADL). La eficacia y seguridad a largo plazo de eculizumab para el tratamiento de la MGJ deben confirmarse con los resultados del estudio de extensión.

Eculizumab es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la MG pediátrica. Teniendo en cuenta la necesidad médica no cubierta y la potencial gravedad de la enfermedad, eculizumab constituye una opción adecuada para el tratamiento de la MGJ con anticuerpos positivos frente a AChR en pacientes mayores de 6 años.

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

Figura 1. Cambio medio desde el valor basal en MG-ADL (1A) y en QMG (1B) en los estudios ECU-MG-301 y ECU-MG-302.

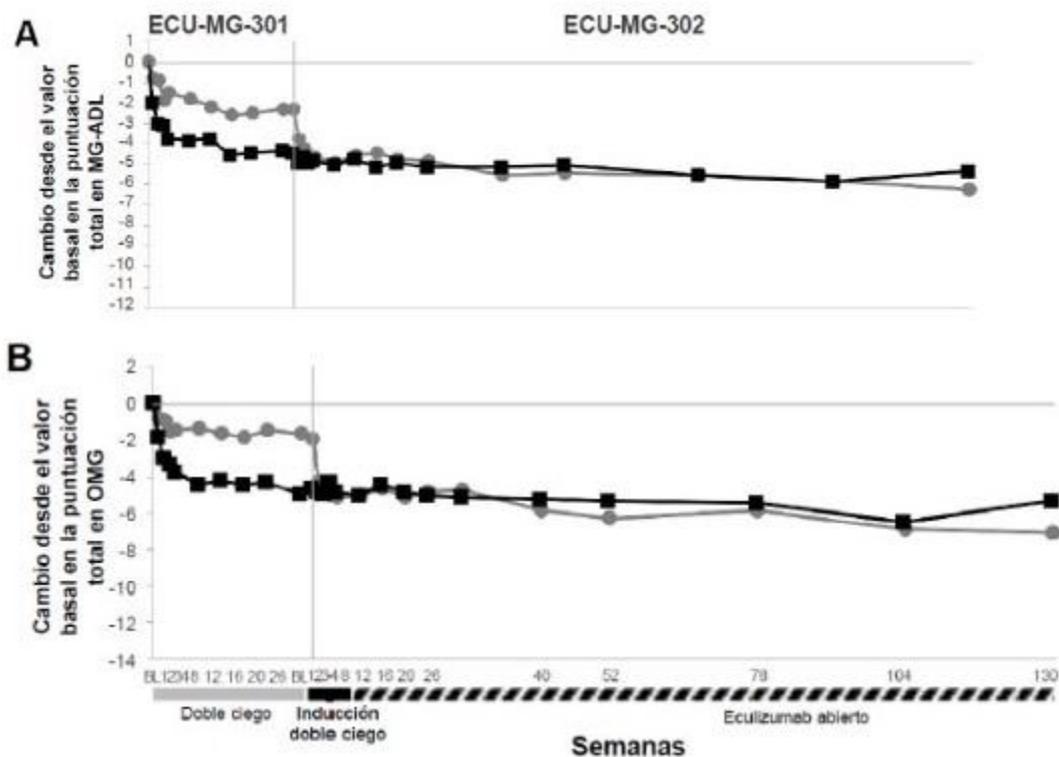


Figura 2. Cambio medio desde el valor basal en QMG en el ensayo ECU-MG-303.

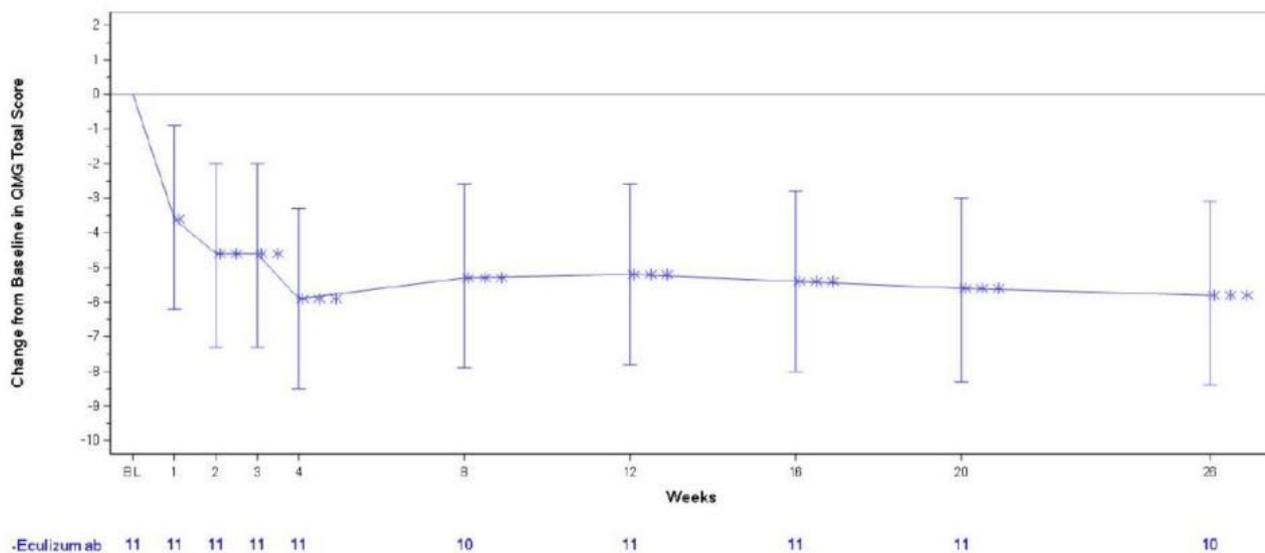


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas para el tratamiento de la MG en adultos.

Nombre	Eculizumab (24)	Ravulizumab (40)	Efgartigimod alfa (41)	Zilucoplan (42)	Rozanolixizumab (43)
Presentación	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)	Solución inyectable en jeringa precargada (40 mg/ml)	Solución inyectable (140 mg/ml)
Posología	<p>Fase inicial: 900 mg semanales por perfusión intravenosa durante las 4 primeras semanas.</p> <p>Fase de mantenimiento: 1200 mg por perfusión intravenosa cada 14 ± 2 días.</p>	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.	Inyección subcutánea diaria. La dosis 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.	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 aprobada	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.	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.
Efectos adversos (EA)	El EA más frecuente fue cefalea (fase de inicio de la administración) y el más grave fue la sepsis meningocócica. Fueron frecuentes: neumonía, infección del tracto respiratorio	Los EA más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, pirexia, náuseas, artralgia, fatiga, dolor de espalda y dolor abdominal. Los EA más graves fueron	Los EA más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas (10,7%) y las infecciones urinarias (9,5%). Además, fueron frecuentes (≥ 1/100 a <1/10) la bronquitis, mialgia y cefalea	Los EA más frecuentes fueron reacciones en la zona de inyección e infecciones del tracto respiratorio superior. Fueron frecuentes: diarrea, lipasa elevada, amilasa	Los EA más frecuentes fueron cefalea, diarrea y pirexia. Fueron frecuentes: erupción cutánea, angioedema, artralgia y reacción en el lugar de la inyección

	<p>alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, disgeusia, hipertensión, tos, dolor bucofaríngeo, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, exantema, prurito, alopecia, artralgia, dolor muscular, pirexia, fatiga y enfermedad pseudogripal.</p>	<p>infección meningocócica, incluidas sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica.</p> <p>Otros EA frecuentes fueron: vómitos, dispepsia, enfermedad similar a influenza, astenia, reacción relacionada con la perfusión, artralgia, mialgia, espasmos musculares, mareos, urticaria, prurito y erupción.</p>	<p>posterior al procedimiento.</p>	<p>elevada y morfea.</p>	
<p>Utilización de recursos</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 inyección subcutánea. Está diseñado para ser administrado por el paciente o por otra persona que haya recibido la formación adecuada.</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>
<p>Contraindicaciones</p>	<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 	<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 	<p>Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. - Pacientes que no estén vacunados en ese momento contra <i>N. meningitidis</i>. - Pacientes con infección por <i>N. meningitidis</i> sin resolver. 	<p>Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</p>

	profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.	profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.			
--	--	---	--	--	--

Tabla 2. Características basales de la población del estudio ECU-MG-301 (24).

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Edad en el momento del diagnóstico de MG (años), Media (mín., máx.)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Mujeres, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Duración de la MG (años), Media (mín, máx)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Puntuación basal en MG-ADL		
Media (DE)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediana	10,0	9,0
Puntuación basal en QMG		
Media (DE)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediana	17,0	16,0
≥3 tratamientos inmunosupresores previos* desde el diagnóstico, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Número de pacientes con exacerbaciones previas desde el diagnóstico, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Número de pacientes con crisis de MG previas desde el diagnóstico, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Apoyo previo con ventilación mecánica desde el diagnóstico, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Intubaciones previas desde el diagnóstico (clase V de MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

Tabla 3. Resultados de la variable principal y variables secundarias del estudio ECU-MG-301 (24).

Variable evaluada en el estudio: cambio desde el valor basal en la puntuación total en la semana 26	Ecuzimab (n=62)*	Placebo (n=63)*	RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto	p
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

Tabla 4. Resultados de la variable principal y variables secundarias del estudio ECU-MG-303 (24).

Variable evaluada en el estudio	Eculizumab (n=11)*	RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto	p
Cambio en QMG en la semana 26 respecto a basal	-5,8	-8,40, -3,13	0,0004
Proporción de pacientes con una reducción de ≥ 5 puntos en QMG respecto a basal	7/10 (70%)	34,8, 93,3	<0,0001
Cambio en MG-ADL en la semana 26 respecto a basal	-2,3	-3,63, -1,03	0,0017
Proporción de pacientes con una reducción de ≥ 3 puntos en MG-ADL respecto a basal	5/10 (50%)	18,7, 81,3	<0,0001



Referencias

1. Nils E. Gilhus. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2570-81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678
2. Elsakka EE, Elmekky MH, Omar TE. *Alex J Pediatr* 2021;34:59-66
3. Marina AD, Trippe H, Lutz S, Schara U. *Neuropaediatrics* 2014;45:75-83
4. Sanders DB, et al. *Neurology* 2016; 87(4):419-425.
5. JPeragallo JH. Paediatric Myasthenia Gravis – American Academy of Ophthalmology (aao.org)
6. O'Connell, K., Ramdas, S., & Palace, J. *Frontiers in Neurology* 2020, 11, 743.
7. Jaretzki, Barohn, Ernstoff, Kaminski, Keeseey. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards *Ann Thorac Surg.* 2000;70:327-34
8. Orphan designation for treatment myasthenia gravis EMA/COMP/374393/2014 Rev.1 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1304>
9. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010; 10:46.
10. Gilhus NE. *N Eng J Med* 2016; 375(26), 2570-2581.
11. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. *Neurology* 2016; 12(5), 259-268.
12. 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.
13. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1274:114-9.
14. Carr AS, Carwell CR, McCarron PO, McConville J. *BMC Neurology* 2010; 10: 46.
15. Gotterer and Li. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016-10-15, Volumen 369, Páginas 294-302, 2016 Elsevier B.V.
16. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2014;15:167-178
17. Suh J., Goldstein J. M., and Nowak R. J. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale J Biol Med.* 2013 Jun; 86(2): 255-260.
18. J.M. Aragonès, J.Altimirasb, P. Rourab, F. Alonsoc, E. Bufilla et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña). *Neurologia* 2017;32:1-5 - DOI: 10.1016/j.nrl.2014.09.007
19. Donald B. Sanders, Gil I. Wolfe, Michael Benatar, Amelia Evoli, Nils E. Gilhus et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016 Jul 26; 87(4): 419-425. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790
20. Engel-Nitz NM, Boscoe AN, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri N. Clinical and economic burden of refractory generalized myasthenia gravis in the United States. *J Neuromuscul Dis* 2016; 3 (suppl 1): S198-99
21. Rowin, J, Meriggioli MN, Tüzün E, Leurgans S and Christadoss P. Etanercept treatment in corticosteroiddependent myasthenia gravis. *Neurology* 2004;63:2390-2392
22. Rowin J. Etanercept Treatment in Myasthenia Gravis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1132: 300-304 (2008).
23. 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. doi: 10.1111/ene.15872. Epub 2023 May 30. PMID: 37204031.
24. Ficha técnica de Soliris® en español. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159909/anx_159909_es.pdf (último acceso 22/03/2024)
25. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study). *ClinicalTrials.gov* ID: NCT01997229. Other Study ID Numbers: ECU-MG-301; 2013-003589-15 (EudraCT Number). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229> (último acceso 22/03/2024)



26. Extension Study of ECU-MG-301 to Evaluate Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis. ClinicalTrials.gov ID: NCT02301624. Other Study ID Numbers: ECU-MG-302; 2013-002191-41 (EudraCT Number). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02301624> (último acceso 22/03/2024)
27. Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis. ClinicalTrials.gov ID: NCT00727194. Other Study ID Numbers: C08-001. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00727194> (último acceso 22/03/2024)
28. A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG). ClinicalTrials.gov ID: NCT03759366. Other Study ID Numbers: ECU-MG-303. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03759366> (último acceso 22/03/2024)
29. EPAR de Soliris®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500233876.pdf (último acceso 28-02-2024)
30. G. O. Skeiea, S. Apostolskib, A. Evolic, N. E. Gilhusd, I. Illae, L. Harmsf et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Journal compilation 2010 EFNS European Journal of Neurology 17, 893–902.
31. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013 Jul;48(1):76-84.
32. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008 Aug 5;71(6):394-9.
33. Wolfe GII, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. *Muscle Nerve*. 2002 Oct;26(4):549-52.
34. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):837-41.
35. Sanders DB et al. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle Nerve* 2014; 49: 483-486
36. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 400–06.
37. Iorio R., Damato V., Alboini P. E., Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* (2015) 262: 1115.
38. Robeson KR, Kumar A, Keung B, DiCapua DB, Grodinsky E, et al. Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor autoantibody-Positive Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. 2017;74(1):60-66.
39. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Eculizumab and Efgartigimod for the treatment of myasthenia gravis: effectiveness and value. Draft Evidence Report. July 22, 2021. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Draft-Evidence-Report_072221.pdf (último acceso: 09/01/2023).
40. Ficha técnica de Ultomiris® en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191371003/FT_1191371003.html.pdf (último acceso 22/03/2024).
41. Ficha técnica de Vyvgart® en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221674001/FT_1221674001.html.pdf (último acceso 22/03/2024).
42. Ficha técnica de Zilbrysq® en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231764001/FT_1231764001.html.pdf (último acceso 22/03/2024).
43. Ficha técnica de Rystiggo® en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231780001/FT_1231780001.pdf (último acceso 22/03/2024).

