

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-267/V1/23042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ravulizumab (Ultomiris®) en el trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO)

Fecha de publicación: 23 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Ravulizumab (Ultomiris®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Diseño del estudio ALXN1210-NMO-307.....	4
Resultados del estudio ALXN1210-NMO-307.....	5
Seguridad.....	6
Discusión.....	8
Limitaciones del estudio ALXN1210-NMO-307 y valoración del beneficio clínico.....	8
Comparación con otras opciones disponibles.....	9
Conclusión.....	12
Grupo de expertos.....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	19

Introducción

El Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica (TENMO) es una astrocitopatía de causa autoinmune asociada a anticuerpos contra un canal acuoso, la acuaporina 4. Se trata de una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) que, si bien afecta de forma preferente al nervio óptico y a la médula espinal, puede afectar también a otras estructuras (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Se trata de una enfermedad rara, que afecta a entre 0,7 y 10 personas de cada 100.000, dependiendo de la región geográfica y la etnia (7). En España se ha estimado una incidencia de 0,063/100.000 y prevalencia de 0,89/100.000 (8). Aproximadamente el 90% de los afectados son mujeres y la edad media de presentación es de aproximadamente 40 años, aunque también se ha descrito su inicio en edad pediátrica o en edad avanzada (9, 10, 11). Los pacientes afectados a menudo padecen otros trastornos autoinmunes concomitantemente (12).



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

El TENMO cursa típicamente con brotes recurrentes de neuritis óptica y/o mielitis transversa, que puede extenderse longitudinalmente a varios niveles metaméricos (*Longitudinal Extensive Transverse Myelitis*, LETM). En estos casos cursa con pérdida de agudeza visual en uno o los dos ojos, junto con tetra o paraparesia, hipoestesia con nivel sensitivo y alteración esfinteriana. Más recientemente se han descrito cuadros de encefalitis de tronco encefálico (como por ejemplo el síndrome del área postrema, que cursa con episodios intratables de hipo o náuseas y vómitos) o síndromes diecefálicos agudos (con narcolepsia sintomática) (6, 17).

Alrededor del 80-90% de los pacientes presentan un curso de la enfermedad caracterizado por brotes recurrentes (solo el 5-10% son monofásicos), generalmente con recuperación incompleta, y una discapacidad cuyo grado va aumentando en relación a la frecuencia y gravedad de los mismos. En algunos estudios se ha comprobado que la tasa de recuperación incompleta o nula de los brotes de mielitis fue aproximadamente del 75% y empeoró con las recaídas posteriores (18). Más de la mitad de los pacientes acaban con ceguera uni- o bilateral o precisan de ayuda para caminar durante los 5 primeros años desde el inicio de la enfermedad. El pronóstico de la enfermedad se correlaciona con el número de brotes en los dos primeros años, la gravedad del primer brote, la edad avanzada al inicio y la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes (9). En un estudio con una mediana de seguimiento de 60,2 meses, la mortalidad entre los pacientes con TENMO recurrente llegó al 32%. En general, se debe a la afectación del centro respiratorio troncoencefálico (19).

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

El manejo de los pacientes con TENMO va dirigido al tratamiento de episodios agudos, la prevención de brotes, el manejo de síntomas y la rehabilitación funcional (22). Los brotes agudos requieren un tratamiento rápido con altas dosis de corticosteroides sistémicos seguidas de desescalado progresivo (metilprednisolona; 1 g durante 3-5 días consecutivos como terapia de primera línea). En caso de falta de respuesta, está indicada la instauración temprana de plasmaféresis (hasta siete sesiones, con una sesión cada dos días) (17, 19, 23).

Teniendo en cuenta que la prevención de brotes es clave para reducir el riesgo de discapacidad permanente, el tratamiento preventivo a largo plazo debe iniciarse desde el momento del diagnóstico de TENMO. El tratamiento inmunosupresor (TIS) es el tratamiento de referencia. Tradicionalmente, el tratamiento a largo plazo recomendado consistía en inmunosupresores usados fuera de las indicaciones autorizadas en ficha técnica, incluyendo azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab como tratamiento de primera línea. La evidencia de la eficacia de estas terapias en la prevención de nuevos brotes se basa principalmente en estudios retrospectivos, series de casos, ensayos abiertos y opiniones de expertos. Sin embargo, desde 2019 se han autorizado cuatro nuevos fármacos para el tratamiento del

TENMO en pacientes con anticuerpos AQP4-IgG: eculizumab, inebilizumab, satralizumab y, más recientemente, ravulizumab (23).

Recientemente, el grupo alemán de estudio de neuromielitis óptica (NEMOS) ha publicado una actualización de las recomendaciones de tratamiento del TENMO en las que, para pacientes AQP4-IgG positivos, recomienda como terapia de primera elección para la prevención de brotes los anticuerpos monoclonales eculizumab, ravulizumab, inebilizumab, rituximab o satralizumab, sin establecer una preferencia de uso de cualquiera de ellos frente al resto. Como segunda opción, recomienda el tratamiento con azatioprina, micofenolato de mofetilo o tocilizumab. En caso de fallo de tratamiento con uno de los tratamientos de primera línea, la guía recomienda cambiar a otro anticuerpo monoclonal, preferiblemente con un mecanismo de acción diferente y utilizando terapia puente con glucocorticoides orales a baja dosis para prevenir brotes durante el cambio de tratamiento (23). Adicionalmente, existe un consenso Delphi internacional que concluye que eculizumab, inebilizumab y satralizumab pueden utilizarse tanto tras el diagnóstico, después del primer brote, como tras un brote debido al fallo de otro tratamiento previo (24). La tabla A1 recoge las características diferenciales entre las opciones de tratamiento autorizadas en la UE: eculizumab, ravulizumab, inebilizumab y satralizumab.

Ravulizumab (Ultomiris®)

Ravulizumab (Ultomiris®) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con TENMO con anticuerpos positivos frente a AQP4.

También cuenta con otras indicaciones en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y miastenia gravis generalizada (MGg), que no son objeto de este informe.

Se presenta en viales de 3 y 11 ml de concentrado (100 mg/ml) para solución para perfusión o en viales de 30 ml de concentrado (10 mg/ml) para solución para perfusión. La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga (2400-3000 mg) seguida de dosis de mantenimiento (3000-3600 mg). Tanto las dosis de carga y mantenimiento como la velocidad de administración durante la perfusión están basadas en el peso corporal del paciente. Las dosis de mantenimiento se deben administrar una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga (25).

El recambio plasmático (RP), la plasmaféresis (PF) o la perfusión de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) han mostrado reducir los niveles séricos de ravulizumab, por lo que aquellos pacientes en tratamiento con RP, PF o IgIV requerirán una dosis complementaria de ravulizumab (25).

Farmacología

Ravulizumab es un anticuerpo IgG_{2/4k} monoclonal que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad precursora del complejo de ataque a la membrana [MAC o C5b-9]) e impidiendo la generación de C5b-9. Ravulizumab preserva los componentes iniciales de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos (25).

Eficacia

La eficacia de ravulizumab en pacientes adultos con TENMO y con anticuerpos positivos frente a AQP4 se ha evaluado en un estudio clínico abierto global (ALXN1210-NMO-307, NCT04201262, EudraCT number: 2019-003352-37). Además, hay en marcha un ensayo de fase 2/3 de extensión, multicéntrico, abierto y comparado con control histórico en niños y adolescentes con TENMO (ALXN1210-NMO-307; NCT05346354; EudraCT number: 2021-006075-42) (26).

Diseño del estudio ALXN1210-NMO-307

El estudio ALXN1210-NMO-307 es un estudio de fase 3 aún en marcha (fecha de finalización estimada: 31/07/2024), multicéntrico, abierto y comparado con control externo con placebo. Consta de 4 periodos: selección, tratamiento primario, extensión a largo plazo (continuación del tratamiento con ravulizumab hasta 2 años) y seguimiento de seguridad (8 semanas). Durante el periodo de tratamiento, todos los pacientes recibieron ravulizumab 10 mg/ml mediante perfusión intravenosa, con una dosis de carga en el día 1 (2400-3000 mg, en función del peso corporal) y dosis de mantenimiento cada 8 semanas a partir del día 15 (3000-3600 mg en función del peso corporal). El periodo de tratamiento debía finalizar cuando 2 pacientes sufriesen un brote y todos los pacientes hubiesen completado 26 semanas de estudio (o lo hubiesen interrumpido); en caso de que no se produjesen brotes en 2 pacientes, el periodo finalizaría cuando todos los pacientes completaran 50 semanas en el estudio (o lo hubiesen interrumpido). Durante el periodo de extensión, los pacientes continuarán recibiendo ravulizumab hasta aproximadamente 2 años o hasta que ravulizumab esté autorizado y disponible para esta indicación. La duración total del tratamiento para cada paciente depende de cuándo se inscribió en el ensayo y se espera que sea un máximo de aproximadamente 4,5 años (26).

Los pacientes incluidos debían ser adultos con diagnóstico de TENMO, resultado serológico positivo en la prueba de anticuerpos frente a AQP4, al menos un brote en los 12 meses anteriores al periodo de selección y una puntuación ≤ 7 en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que habían recibido rituximab o mitoxantrona en los 3 meses previos a la selección o que habían recibido previamente tratamiento con un inhibidor del complemento.

A los pacientes que estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor (TIS) (incluyendo corticosteroides, azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, ciclosporina o ciclofosfamida) al comienzo del estudio se les permitió continuar el tratamiento en combinación con ravulizumab, con el requisito de utilizar una dosis estable hasta alcanzar la semana 106 del estudio. Además, se permitió el tratamiento agudo de los brotes si se presentaban durante el estudio (incluyendo tratamiento con corticosteroides a dosis altas, recambio plasmático o plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas [IgIV]). Los pacientes que recibiesen tratamiento con recambio plasmático, plasmaféresis o IgIV debían recibir posteriormente una dosis suplementaria de ravulizumab (26).

Las variables principales fueron el tiempo hasta el primer brote en el ensayo, adjudicado por un comité de adjudicación independiente, y la reducción del riesgo de brote. Los brotes se definieron como inicio de nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los existentes con un cambio objetivo en el examen neurológico que se mantiene durante más de 24 horas, confirmado por el médico responsable del tratamiento. Se incluyeron las siguientes variables secundarias de eficacia con el siguiente orden jerárquico a efectos del control del error de tipo alfa:

1. Tasa anualizada de brotes (TAB) durante el ensayo.
2. Cambio clínicamente importante desde el valor basal en la escala HAI.
3. Cambio desde la puntuación basal en el índice EQ-5D.
4. Cambio desde la puntuación basal en el índice EQ-5D VAS.
5. Empeoramiento clínicamente relevante desde el valor basal en la escala EDSS.

Como control externo se utilizó el brazo placebo del estudio ECU-NMO-301 (NCT01892345; EudraCT number: 2013-001150-10), que evaluó la eficacia y seguridad de eculizumab en pacientes con TENMO. Para garantizar una comparación válida, se trató de mantener consistencia con este estudio, incluyendo la inclusión de una población de pacientes similar, tratamientos concomitantes recibidos, procedimientos de adjudicación y variables. Para abordar los posibles sesgos derivados de potenciales diferencias, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad utilizando puntuaciones de propensión (*propensity scores*) y análisis de punto de inflexión (*tipping point*) (26). Se llevaron a cabo los siguientes análisis de sensibilidad:

- Análisis principal en la población PP.
- Análisis principal en la población global, en el que los pacientes con EA relacionados con la COVID-19 fueron censurados.
- Análisis de la variable principal estratificado mediante puntuaciones de propensión.
- Análisis principal ponderado utilizando como peso la probabilidad de tratamiento inversa estabilizada (sIPTW, por sus siglas en inglés: *stabilized inverse probability of treatment weights*), calculadas mediante las puntuaciones de propensión.
- Análisis de punto de inflexión utilizando la aproximación del E-value (27). El E-value cuantifica el nivel de confusión que podría compensar el efecto estimado del tratamiento; el E-value más bajo ($E=1$) representa no confusión.

Las variables utilizadas para calcular las puntuaciones de propensión incluyeron región, género, edad en el momento de la primera dosis, utilización concomitante de TIS, puntuación EDSS basal y la tasa anualizada de brotes (TAB) en los 12 meses previos a la selección.

Resultados del estudio ALXN1210-NMO-307

Se incluyeron en el estudio un total de 58 pacientes, de los cuales, 56 completaron el periodo de tratamiento primario y pasaron al periodo de extensión del tratamiento a largo plazo y 2 interrumpieron el periodo de tratamiento primario debido a eventos adversos (EA).

La mayoría de los pacientes en los grupos ravulizumab y placebo (control externo) fueron mujeres (89,7% y 89,4%, respectivamente) y de raza blanca (50,0% y 51,1%) o asiática (36,2% y 31,9%). Los pacientes de raza negra estuvieron menos representados en el grupo ravulizumab (10,3%) que en el grupo placebo (17,0%). La media de edad fue de 47,4 años (desviación estándar [DE]=13,84) en el grupo ravulizumab y 45,0 años (DE=13,29) en el grupo placebo. La media de edad en el momento de la aparición clínica inicial del TENMO fue de 42,3 años (DE=15,15) y 38,5 años (DE=14,98) en los grupos ravulizumab y placebo, respectivamente. La media de la tasa anualizada histórica de brotes en los 24 meses anteriores a la selección fue de 1,87 (DE=1,59) en el grupo ravulizumab y 2,07 (DE=1,04) en el grupo placebo. La media de la puntuación basal en la escala EDSS fue de 3,30 (DE=1,58) en el grupo ravulizumab y 4,26 (DE=1,51) en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento de apoyo antes del estudio, tanto en el grupo ravulizumab (86,2%) como en el grupo placebo (95,7%), siendo los más comunes corticosteroides, rituximab y azatioprina. La proporción de pacientes que recibían TIS en el momento basal fue superior en el grupo placebo (72,3%) que en el grupo ravulizumab (48,3%). En la tabla A2 se recoge el uso de TIS que recibían los pacientes al comienzo del estudio en ambos grupos de tratamiento.

Todos los pacientes del grupo ravulizumab ($n=58$) y los 47 pacientes aleatorizados a placebo en el estudio ECU-NMO-301 fueron incluidos en los análisis de la población global (*Full Analysis Set*). La población por protocolo (PP) excluyó 3 pacientes del grupo ravulizumab por cambios importantes en el TIS (26) y 3 pacientes del grupo placebo (por cambios en el TIS, violación de criterios de elegibilidad y rotura del cegamiento de emergencia).

El estudio alcanzó su objetivo principal, demostrando la eficacia de ravulizumab en el tratamiento de pacientes adultos con TENMO. Ningún paciente del grupo ravulizumab sufrió brotes durante el periodo principal de tratamiento del estudio ALXN1210-NMO-307, en comparación con 20 pacientes (42,6%) del grupo placebo del estudio ECU-NMO-301, siendo las medianas de seguimiento de 73,5 semanas (rango: 11,00-117,71) en el grupo ravulizumab y 36,00 semanas (rango: 1,86-117,71) en el grupo placebo. En una actualización de datos posterior, con una mediana de seguimiento de 90,93 semanas, todos los pacientes tratados con ravulizumab continuaban libres de brotes.

El tratamiento con ravulizumab mostró un efecto significativo en el tiempo hasta el primer brote y la reducción del riesgo de brotes durante el periodo de tratamiento principal en comparación con placebo, con un HR=0,014 (IC95%: 0,000-0,103; $p < 0,0001$) (figura A1 del anexo). El E-valor (24,68) cuantifica el nivel de confusión que podría explicar el efecto del tratamiento estimado observado en el análisis principal. El E-valor del límite superior del intervalo de confianza (8,33) indica que sólo un factor de confusión no medido que se asocia con un riesgo 8,33 veces mayor de brote en el ensayo y que ocurre 8,33 veces más frecuentemente en los pacientes del grupo placebo daría lugar a un efecto del tratamiento no significativo. Por lo tanto, es poco probable que cualquier factor de confusión no medido tenga un impacto lo suficientemente grande en los resultados del análisis principal como para explicar el efecto observado (26).

Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con el análisis principal (26):

- Al estratificar por puntuación de propensión, el HR fue de 0,019 (IC95%: 0,000-0,153; $P < 0,0001$), lo que representa una reducción del 98,1% en el riesgo de recaída.
- En el análisis ponderado utilizando las puntuaciones de propensión, el HR fue de 0,014 (IC95%: 0,000-0,101), lo que representa una reducción del 98,6% en el riesgo de recaída.

Durante el periodo de tratamiento principal, dos pacientes del grupo ravulizumab tuvieron un brote determinado por el médico responsable del tratamiento que fue considerado negativo por el comité de adjudicación independiente (RAC). Los resultados del tiempo hasta el primer brote determinado por el médico responsable del tratamiento también fueron significativos ($p < 0,0001$), con HR de 0,039 (IC95%: 0,009-0,164), lo que representa una reducción del 96,1% en el riesgo de recaída.

Los resultados observados para la variable principal fueron consistentes en el análisis por subgrupos pre-especificados (incluyendo región, grupo de edad, género, raza, uso basal de TIS y uso previo de rituximab), sin que se detectase interacción estadísticamente significativa en ninguno de los subgrupos (figura A2 del anexo) (26).

Con respecto a las variables secundarias, se alcanzó la significación estadística en las dos primeras de la jerarquía pre-especificada. La TAB entre los pacientes tratados con ravulizumab fue 0,00 (IC95%: NE-0,044), lo que representa una TAB estadísticamente inferior a 0,25 (1 brote por 4 años-paciente) ($p < 0,0001$) (26). Los resultados de los análisis de sensibilidad, incluyendo una comparación con el grupo placebo del estudio ECU-NMO-301, fueron estadísticamente significativos y consistentes con los resultados del análisis principal. Los pacientes del grupo ravulizumab tuvieron menos probabilidad de experimentar un empeoramiento de la discapacidad neurológica relacionada con la movilidad medida por la puntuación HAI, en comparación con los pacientes del grupo placebo (OR=0,155; IC95%: 0,031-0,771; $p = 0,0228$). Se reportaron empeoramientos clínicamente relevantes en la puntuación HAI en 2 pacientes del grupo ravulizumab (3,4%) vs. 11 del grupo placebo (23,4%). Los resultados de los índices ED-5D, ED-5D VAS y EDSS no fueron estadísticamente significativos, aunque se observó una tendencia a favor de ravulizumab en los índices ED-5D ($p = 0,0567$) y EQ-5D VAS (p nominal=0,0297) (26).

De forma exploratoria, en el estudio ALXN1210-NMO-307 también se analizaron otros resultados de eficacia con relevancia clínica, concretamente, las hospitalizaciones y el uso de terapia aguda relacionado con recaídas. El estudio mostró que ravulizumab reduce de forma significativa, en comparación con el control externo, las hospitalizaciones, uso de corticoides orales e intravenosos y el intercambio plasmático (26).

Seguridad

La evaluación de la seguridad de ravulizumab para el tratamiento del TENMO se basa en el periodo de tratamiento primario del estudio ALXN1210-NMO-307. En el momento del corte de datos, 56 de los 58 pacientes incluidos habían completado el periodo de tratamiento primario y se encontraban en el periodo de extensión a largo plazo. Los dos pacientes restantes (3,4%) habían abandonado el periodo de tratamiento primario debido a eventos adversos (EA). La mediana de la duración del estudio fue de 73,5 semanas (rango: 13,7-117,7). El 94,8% de los pacientes ($n = 55$) habían sido

seguidos durante más de 12 meses y el 36,2% (n=21) habían sido seguidos durante más de 18 meses. La mediana de perfusiones de ravulizumab fue de 11,0 (rango: 2-18). Durante la evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se proporcionó una actualización de los datos de seguridad en la que el 81% (n=47) de los pacientes habían sido seguidos durante más de 18 meses y el 24% (n=14) habían sido seguidos durante más de 24 meses. La información de seguridad disponible de otras indicaciones autorizadas (hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico y miastenia gravis generalizada) se puede considerar de apoyo teniendo en cuenta que los pacientes fueron tratados con el mismo régimen posológico.

La mayoría de los pacientes (91,4%) reportaron EA, siendo los más frecuentes ($\geq 10\%$) COVID-19 (24,1%), cefalea (24,1%), dolor de espalda (12,1%), artralgia (10,3%) e infección del tracto urinario (10,3%). De los 328 eventos reportados, 38 (11,6%) se consideraron relacionados con el tratamiento y se produjeron en 26 pacientes (44,8%). Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes pertenecieron a la categoría de "infecciones e infestaciones" (15,5%), incluyendo cistitis (3,4%), infección del tracto urinario (3,4%), infección del tracto respiratorio superior (3,4%), nasofaringitis (1,7%), sinusitis (1,7%), encefalitis meningocócica (1,7%), sepsis meningocócica (1,7%) y neumonía (1,7%). Se produjeron 7 eventos de reacción relacionada con la perfusión en 4 pacientes (6,9%), que también se consideraron relacionados con el tratamiento.

La mayor parte de los EA fueron de gravedad leve o moderada. Se reportaron EA graves en 9 pacientes (15,5%), siendo los más frecuentes de la categoría infecciones o infestaciones (un paciente con encefalitis meningocócica, otro con discitis intervertebral, otro con sepsis meningocócica, otro con neumonía y otro con infección del tracto respiratorio superior), lo que es consistente con el mecanismo de acción del fármaco. No se produjo ningún fallecimiento durante el estudio ALXN1210-NMO-307.

Dos pacientes (3,4%) interrumpieron el tratamiento debido a EA durante el periodo de tratamiento primario. Uno de ellos experimentó 3 EA (bronquitis, encefalitis meningocócica e infección por *Stenotrophomonas*) que conllevaron la interrupción permanente del tratamiento. Otro paciente interrumpió el periodo de tratamiento primario debido a un carcinoma de mama lobular invasivo. Este paciente continuó con el tratamiento aproximadamente 6 meses después del diagnóstico, pero finalmente abandonó el estudio debido al cáncer y la necesidad de tratamiento adicional.

En el estudio ALXN1210-NMO-307 sólo se consideraron EA de especial interés las infecciones meningocócicas. Se produjeron en 2 pacientes (3,4%): uno con sepsis meningocócica y otro con encefalitis meningocócica. Ambos casos se consideraron graves. Los dos pacientes habían sido vacunados frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B, fueron tratados rápidamente con antibióticos y se recuperaron sin secuelas.

Se registraron 1 o más reacciones relacionadas con la perfusión en 20 pacientes (34,5%). Ninguno de estos eventos fue grave ni conllevó la interrupción permanente del tratamiento con ravulizumab.

No se detectaron cambios clínicamente significativos en resultados de laboratorio, signos vitales, examen físico ni electrocardiograma.

El estudio incluyó únicamente 7 pacientes mayores de 65 años (12,1%), por lo que la información de seguridad en esta población es muy limitada.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad relacionados con la administración prolongada y repetida de ravulizumab. En general, el perfil de seguridad de ravulizumab observado en los estudios de TENMO es consistente con el reportado para otras indicaciones. Hasta el momento, no se han detectado nuevos problemas de seguridad procedentes de los datos post-comercialización de ravulizumab (26).

Discusión

El TENMO es una patología grave que produce discapacidad neurológica temprana y permanente. El grado de discapacidad y la mortalidad de los pacientes con TENMO están asociados a la frecuencia y gravedad de los brotes, por eso, ante la falta de un tratamiento curativo, los principales objetivos terapéuticos en pacientes con TENMO son el manejo rápido y eficaz de los brotes y el tratamiento de mantenimiento para prevenir futuros brotes.

Antes de 2019, el tratamiento de mantenimiento para la prevención de brotes consistía en inmunosupresores usados fuera de las indicaciones autorizadas en ficha técnica, incluyendo azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab. Desde entonces, se han autorizado en la UE cuatro anticuerpos monoclonales: eculizumab, satralizumab, inebilizumab y ravulizumab. No se han llevado a cabo comparaciones directas entre ellos.

La eficacia de ravulizumab en el tratamiento del TENMO deriva del estudio abierto de fase 3 ALXN1210-NMO-307, de un único brazo y que utiliza como control externo el brazo placebo del estudio pivotal de eculizumab (ECU-NMO-301). No se declaró ninguna recidiva en los pacientes tratados con ravulizumab durante el periodo de tratamiento principal (mediana de seguimiento de 73,5 semanas). Todos los pacientes tratados con ravulizumab se mantuvieron libres de recidivas durante una mediana de seguimiento de 90,93 semanas. En comparación, 20 pacientes del grupo control externo sufrieron una recidiva en una mediana de seguimiento de 36 semanas (HR=0,014; IC95%: 0,000-0,103; p<0,0001). La TAB entre los pacientes tratados con ravulizumab fue de 0,0 (IC95%: NE-0,044).

Limitaciones del estudio ALXN1210-NMO-307 y valoración del beneficio clínico

El diseño del estudio ALXN1210-NMO-307 fue objeto de discusión durante una asesoría científica proporcionada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). El desarrollador consideró éticamente inaceptable el uso de placebo teniendo en cuenta que otras terapias empezarían a estar disponibles durante el transcurso del ensayo. Por otro lado, conseguir un tamaño de muestra suficiente para llevar a cabo un ensayo de no inferioridad frente a un comparador activo se consideró inviable teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad rara. Bajo estas circunstancias excepcionales, se consideró aceptable un estudio de brazo único (26).

La principal limitación del estudio es la comparación de dos grupos no contemporáneos y las diferencias entre ellos en ausencia de una aleatorización que pueda prevenir sesgos. Los pacientes del grupo placebo presentaban mayor discapacidad que los del grupo ravulizumab, con puntuaciones medias HAI (2,1 vs. 1,2) y EDSS (4,26 vs. 3,30) más altas, así como una mayor actividad de la enfermedad (TAB a 1 año de 2,23 vs. 2,04 y a dos años de 2,07 vs. 1,87). El número de pacientes previamente tratados también fue superior en el grupo placebo (95,7% vs. 86,2%), así como la proporción de pacientes en tratamiento durante el estudio (72,3% vs. 48,3%).

Los resultados de los análisis de sensibilidad proporcionan apoyo al análisis principal y, en especial el E-valor, indica que es poco probable que el efecto observado con el tratamiento con ravulizumab sea debido a factores de confusión no medidos. Adicionalmente, existen otros factores que proporcionan cierto apoyo al uso de ravulizumab para la prevención de brotes en pacientes con TENMO: por un lado, ravulizumab solo difiere ligeramente en su estructura molecular con eculizumab, con el que comparte mecanismo de acción, y eculizumab ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del TENMO en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. Por otro lado, la no inferioridad de ravulizumab frente a eculizumab ha sido demostrada en 2 ensayos en fase 3 para otra indicación (hemoglobinuria paroxística nocturna). Por último, la justificación biológica de la inhibición de C5 para prevenir el daño mediado por el complemento ya está establecida (26).

Teniendo en cuenta todo esto, en especial, las diferencias encontradas en las características basales de la enfermedad entre el grupo de pacientes tratado con ravulizumab y el control externo, no se puede descartar el riesgo de sobreestimar el efecto del tratamiento en un estudio abierto no controlado. Durante la evaluación, se proporcionaron explicaciones sobre las medidas implementadas durante el estudio para reducir el posible sesgo, así como análisis de

sensibilidad adicionales. El CHMP reconoció estos esfuerzos y, aunque las incertidumbres no se resolvieron por completo, concluyó que había evidencia suficiente y que el beneficio aportado por ravulizumab en la indicación prevista quedaba suficientemente demostrado.

Los datos de seguridad de ravulizumab en el tratamiento del TENMO son limitados, tanto por el número de pacientes expuestos como por la duración de la exposición. No obstante, el perfil de seguridad observado es comparable al conocido para otras indicaciones y, en general, el tratamiento con ravulizumab durante el estudio fue bien tolerado (26).

Comparación con otras opciones disponibles

La evidencia disponible sobre el uso de azatioprina y micofenolato de mofetilo procede principalmente de estudios retrospectivos y series de casos no controlados (28, 29, 30). Rituximab, aunque no cuenta con autorización específica en la UE para el tratamiento de los pacientes con TENMO, dispone de evidencia en esta patología procedente de ensayos clínicos controlados, aunque con un número reducido de pacientes. Un estudio abierto llevado a cabo en Irán comparó la eficacia de rituximab con la de azatioprina, concluyendo que el primero presentaba mayor eficacia (sufrieron un brote el 22% de los pacientes tratados con rituximab, frente al 45,7% de los tratados con azatioprina). Este estudio incluyó 68 pacientes, la mitad de los cuales eran seronegativos para AQP4-IgG (31). Otro estudio realizado en Japón evaluó la eficacia de rituximab en pacientes con TENMO en un ensayo aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo. Al final del ensayo, ningún paciente del grupo rituximab había sufrido recidivas frente al 37% de los pacientes tratados con placebo. Este estudio incluyó una población muy reducida, de tan sólo 38 pacientes seropositivos (32). Un metaanálisis reciente reporta una mayor eficacia de rituximab y un peor balance entre eficacia y efectos adversos para azatioprina y micofenolato de mofetilo (33).

Tanto eculizumab como satralizumab e inebilizumab han recibido autorización de la EMA para el tratamiento de pacientes con TENMO seropositivos para AQP4-IgG en base a ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En el caso de eculizumab, se observó una diferencia significativa en el tiempo hasta el primer brote, con un HR de 0,058; (IC 95%: 0,017-0,197; $p < 0,001$) (34). Satralizumab cuenta con dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, uno de ellos en combinación con TIS de base y otro en monoterapia; en ambos estudios, el tratamiento con satralizumab incrementó el tiempo hasta el primer brote, con HR de 0,21 (IC 95%: 0,06-0,75; $p = 0,0086$) y de 0,26 (IC 95%: 0,11-0,63; $p = 0,0014$), respectivamente (35). Por su parte, inebilizumab redujo significativamente el riesgo de sufrir un brote en los pacientes seropositivos para AQP4-IgG con un HR de 0,227 (IC 95%: 0,121-0,423; $p < 0,0001$) (36).

Debido a que el ensayo pivotal de ravulizumab se diseñó para utilizar como control externo el grupo placebo del ensayo pivotal de eculizumab, ambos estudios utilizan criterios bastante homogéneos. Sin embargo, existe una diferencia en los criterios de inclusión que puede ser relevante: para entrar al estudio de ravulizumab, los pacientes debían haber sufrido al menos 1 brote en los 12 meses previos a la selección mientras que para entrar al estudio de eculizumab, era necesario que los pacientes hubiesen sufrido al menos 2 brotes en los 12 meses previos (o 3 brotes en los 24 meses previos habiendo sufrido al menos uno en los últimos 12 meses). Es posible que esta diferencia en los criterios de inclusión sea la que ha originado las diferencias previamente mencionadas en las características basales de la enfermedad de las poblaciones de ambos estudios. Los ensayos pivotaes de satralizumab e inebilizumab presentan aún más diferencias con los de eculizumab y ravulizumab y no es posible afirmar que las poblaciones incluidas sean comparables. El límite máximo en la puntuación basal de la escala EDSS varió entre los distintos estudios (≤ 8 para inebilizumab, ≤ 7 para eculizumab y ravulizumab y $\leq 6,5$ para satralizumab, aunque las puntuaciones medias basales fueron parecidas, siendo las más bajas las del estudio con ravulizumab: teniendo en cuenta solo la población seropositiva de los grupos con tratamiento activo las puntuaciones medias basales EDSS fueron de 3,8 para inebilizumab; 4,3 para satralizumab en combinación con TIS; 4,02 para satralizumab en monoterapia; 4,15 para eculizumab y 3,3 para ravulizumab). Otra diferencia es la inclusión de distintas proporciones de pacientes seronegativos



para AQP4-IgG en los estudios de satralizumab (33,1%) e inebilizumab (7,8%), mientras que estos pacientes fueron excluidos de los estudios de eculizumab y ravulizumab. No obstante, tanto en el estudio de satralizumab como en el de inebilizumab se llevó a cabo una estratificación en base a la presencia o ausencia de AQP4-IgG en el suero de los pacientes y los resultados sugieren que la eficacia de satralizumab o inebilizumab se puede atribuir principalmente al efecto sobre los pacientes seropositivos, algo que también queda reflejado en la indicación autorizada.

Otra diferencia importante entre los estudios pivotaes de eculizumab, ravulizumab, satralizumab e inebilizumab fue la utilización o no de terapia inmunosupresora de base. En los estudios de eculizumab y ravulizumab se permitió a los pacientes continuar con la terapia inmunosupresora que estuviesen recibiendo antes de entrar en el estudio, en combinación con el tratamiento activo o con placebo, a excepción de rituximab. En el caso de satralizumab, se llevaron a cabo dos ensayos, uno con TIS de base y otro en monoterapia, mientras que inebilizumab sólo se ha evaluado en monoterapia (aunque el protocolo contempló el tratamiento con prednisona 20 mg/día o equivalente durante 2 semanas tras la primera administración de inebilizumab, esto es relevante, ya que las guías de tratamiento actuales recomiendan el uso de tratamiento puente para prevenir brotes durante el tiempo en el que el anticuerpo monoclonal comienza a ejercer su efecto, ya sea al inicio o durante un cambio de tratamiento).

También cabe destacar que, aunque la variable principal de todos estos estudios fue el tiempo hasta la aparición del primer brote, no existen criterios establecidos para definir qué se considera un brote y estos variaron entre los distintos estudios, si bien existieron comités independientes externos en cada estudio que contribuyeron a clasificar un brote. Las variables secundarias analizadas también variaron entre los estudios y, aunque inebilizumab es el único que ha demostrado una reducción estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que mostraron un empeoramiento en la puntuación EDSS, los criterios utilizados para definir qué se considera empeoramiento tampoco fueron homogéneos entre los estudios, por lo que tampoco es posible establecer comparaciones claras en este aspecto.

La tabla A3 (anexo) recoge las principales similitudes y diferencias entre los ensayos clínicos mencionados.

Con respecto a la seguridad comparada, los cuatro fármacos incrementan el riesgo de infecciones, lo que es consistente con sus respectivos mecanismos de acción. El riesgo principal asociado al uso de inhibidores de C5 (eculizumab y ravulizumab) es una mayor susceptibilidad a infecciones provocadas por *Neisseria sp.*, especialmente *N. meningitidis*, por lo que los pacientes deben estar vacunados antes de iniciar el tratamiento o recibir tratamiento profiláctico hasta 2 semanas después de la vacunación.

En la fecha de elaboración de este informe, no se han encontrado comparaciones indirectas o metaanálisis que incluyan a ravulizumab. Teniendo en cuenta el diseño de un solo brazo del estudio ALXN1210-NMO-307, cualquier comparación indirecta va a presentar numerosas limitaciones. Las comparaciones indirectas entre inebilizumab, eculizumab y satralizumab se ven limitadas por las diferencias existentes entre los ensayos clínicos, en especial, los diferentes criterios utilizados para definir un brote y las diferencias en la utilización o no de terapia inmunosupresora de base, que a su vez se traduce en diferencias en la duración de los ensayos controlados y en la evolución temporal de la tasa de eventos en el grupo placebo.

Existen varios metaanálisis que sitúan a eculizumab como la opción probablemente más eficaz para la prevención de brotes, uno de ellos no tuvo en cuenta el uso heterogéneo de terapia inmunosupresora concomitante entre los distintos estudios incluidos (37). Otro metaanálisis, financiado por Alexion (compañía responsable de eculizumab y ravulizumab), lleva a cabo tres metaanálisis:

1. Un análisis conjunto, frente a satralizumab, teniendo en cuenta los datos en monoterapia y en combinación con TIS.
2. Un análisis frente a satralizumab e inebilizumab, incluyendo sólo los pacientes que los recibieron en monoterapia.

3. Un análisis frente a satralizumab, incluyendo sólo los pacientes en tratamiento concomitante con TIS.

Teniendo en cuenta los datos conjuntos (en monoterapia y combinación con TIS), eculizumab se mostró más eficaz que satralizumab en la prolongación del tiempo hasta el primer brote. Teniendo en cuenta sólo los datos de los pacientes que recibieron cada uno de estos fármacos en monoterapia, los resultados del metaanálisis sugieren que eculizumab fue más eficaz que satralizumab e inebilizumab, con menor probabilidad de experimentar el primer brote. Sin embargo, en la comparación de eculizumab y satralizumab en combinación con TIS, aunque el análisis mostró una tendencia favorable para eculizumab, los resultados no fueron significativos (38).

Además de las diferencias ya mencionadas que existen entre los ensayos clínicos incluidos en este metaanálisis (criterios de inclusión distintos que llevan a diferentes características basales, definición de brote distinta, inclusión de población seronegativa y seropositiva, distinta duración del periodo doble ciego, etc.), hay que tener en cuenta que, al tratarse de una enfermedad rara, las poblaciones incluidas en los ensayos de los distintos estudios son muy reducidas, a lo que hay que sumar que el metaanálisis depende de la división de estas poblaciones ya reducidas en dos subgrupos: uno en monoterapia y otro en combinación con TIS. Teniendo en cuenta todos estos factores, los resultados de este metaanálisis deben ser interpretados con mucha cautela y no se pueden considerar concluyentes, por lo que no se considera adecuado su utilización para establecer un posicionamiento terapéutico diferencial entre las opciones de tratamiento analizadas.

A pesar de presentar el mismo mecanismo de acción y de ser moléculas muy relacionadas, los datos disponibles actualmente no permiten afirmar que ravulizumab es equivalente, en eficacia y seguridad a eculizumab, especialmente teniendo en cuenta el reducido número de pacientes expuestos a ravulizumab (n=55) y las diferencias ya mencionadas entre las poblaciones incluidas en estos estudios. Satralizumab e inebilizumab presentan mecanismos de acción diferentes: el primero es un inhibidor de la interleukina 6 y el segundo un anti-CD19.

La indicación autorizada para eculizumab difiere de la del resto de anticuerpos monoclonales autorizados al estar restringida a pacientes con curso recidivante de la enfermedad, reflejando los diferentes criterios de inclusión de su ensayo pivotal, que requerían haber sufrido al menos 2 brotes previamente (frente a 1 en los ensayos de ravulizumab, inebilizumab y satralizumab). Puesto que eculizumab se autorizó antes que ravulizumab, se desconoce su eficacia en pacientes que hayan sufrido un brote durante el tratamiento con otro inhibidor del complemento. El ensayo pivotal de ravulizumab excluyó a los pacientes previamente tratados con inhibidores del complemento.

Otra característica diferencial entre estos fármacos es el modo y la frecuencia de administración. Eculizumab, ravulizumab e inebilizumab se administran por perfusión intravenosa, pero con frecuencias de administración diferentes: eculizumab requiere dosis de mantenimiento cada 2 semanas, ravulizumab cada 8 semanas e inebilizumab cada 6 meses. Satralizumab se administra por vía subcutánea con dosis de mantenimiento cada 4 semanas, y aunque la primera dosis debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado, las dosis posteriores pueden ser administradas por el propio paciente o su cuidador.

Hasta el momento, satralizumab es el único fármaco que ha obtenido autorización para el tratamiento del TENMO en población pediátrica (a partir de los 12 años de edad).

Con respecto a la experiencia de uso, cabe destacar que eculizumab cuenta con otras indicaciones en la UE desde 2007, aunque todas ellas son en enfermedades raras, se puede considerar que su perfil de seguridad está bien establecido. Además, existen datos publicados de un análisis intermedio de su estudio de extensión abierto para TENMO, con datos de 137 pacientes con una mediana de duración del tratamiento de 132,1 semanas (39). Ravulizumab recibió su primera autorización en la UE en 2019 y cuenta también con varias indicaciones, en las mismas patologías que eculizumab. Hasta ahora, inebilizumab y satralizumab sólo tienen indicación para el tratamiento del TENMO, aunque ya existen publicaciones sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, con medianas de seguimiento de 4,4 y 4,0 años en los estudios

de satralizumab en combinación con TIS y en monoterapia, respectivamente (40, 41), y un análisis post-hoc de 75 pacientes tratados con inebilizumab durante ≥ 4 años (42).

Llevar a cabo comparaciones con los inmunosupresores clásicos utilizados habitualmente en esta patología es aún más complicado y está sujeto a mayores limitaciones, por lo que este informe se ha limitado exclusivamente a las opciones de tratamiento autorizadas en TENMO, que cuentan con un mayor nivel de evidencia. Se debe tener en cuenta que azatioprina y micofenolato de mofetilo han sido utilizados como estándar de tratamiento durante más de 20 años y existen estudios observacionales retrospectivos que muestran que son capaces de reducir la TAB tanto en pacientes seropositivos como en seronegativos. Adicionalmente, la mayor parte de los pacientes incluidos en los estudios de ravulizumab, eculizumab, inebilizumab y satralizumab habían sido previamente tratados con algún inmunosupresor clásico. Debido a la menor experiencia de uso disponible para eculizumab, satralizumab e inebilizumab, cuando se redactaron sus respectivos IPTs hace varios años, se posicionaron en segunda línea, tras el fracaso de los tratamientos inmunosupresores utilizados fuera de ficha técnica. Sin embargo, se debe tener en cuenta también que la calidad de la evidencia disponible con los tratamientos autorizados es superior a la disponible con los inmunosupresores clásicos, que procede principalmente de estudios observacionales retrospectivos llevados a cabo con poblaciones reducidas de pacientes, y que estos tratamientos llevan autorizados en la UE para pacientes con TENMO desde 2019, 2021 y 2022, respectivamente y cuentan con datos publicados de más de 4 años de seguimiento. Las recomendaciones de práctica clínica más actuales consideran que los anticuerpos monoclonales (incluyendo rituximab, que se utiliza habitualmente fuera de indicación) pueden ser utilizados tanto en primera línea como tras el fracaso de otros tratamientos existentes (24) o bien recomiendan el uso en primera línea de los anticuerpos monoclonales en monoterapia (sin recomendar un cambio de tratamiento para aquellos pacientes ya tratados y controlados con otros inmunosupresores) (23).

Conclusión

Ravulizumab ha demostrado su eficacia en la prevención de brotes en pacientes adultos con trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) con anticuerpos positivos frente a AQP4 en un estudio abierto de fase 3, de brazo único y utilizando, como control externo, el brazo placebo del estudio pivotal de eculizumab en pacientes con TENMO. Los 58 pacientes incluidos en el estudio se mantuvieron libres de brotes durante el periodo principal de tratamiento (mediana de seguimiento de 73,5 semanas) y continuaban libres de brotes en una actualización posterior (mediana de seguimiento de 90,93 semanas). En comparación, 20 pacientes del grupo control externo sufrieron un brote en una mediana de seguimiento de 36 semanas (HR=0,014; IC95%: 0,000-0,103; $p < 0,0001$). Los datos de seguridad de ravulizumab en el tratamiento del TENMO son limitados, tanto por el número de pacientes expuestos como por la duración de la exposición. No obstante, el perfil de seguridad observado es comparable al conocido para otras indicaciones.

Tradicionalmente, el TENMO se ha tratado con medicamentos inmunosupresores utilizados fuera de las indicaciones recogidas en sus fichas técnicas, principalmente con azatioprina, micofenolato de mofetilo y rituximab. Sin embargo, existen otras opciones de tratamiento autorizadas en la UE para el tratamiento del TENMO: eculizumab*, que comparte mecanismo de acción con ravulizumab (inhibidores de C5), satralizumab (inhibidor de IL6) e inebilizumab (anti-CD19). La calidad de la evidencia disponible para eculizumab*, satralizumab e inebilizumab en el tratamiento del TENMO es superior a la disponible para ravulizumab, ya que cuentan con ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con un mayor número de pacientes expuestos y un mayor seguimiento.

No se dispone de datos que permitan establecer un posicionamiento de las opciones de tratamiento autorizadas (ravulizumab, eculizumab*, satralizumab e inebilizumab) con respecto a los tratamientos utilizados fuera de ficha técnica (azatioprina, micofenolato de mofetilo y rituximab). Aunque los medicamentos autorizados cuentan con evidencia de mayor calidad, se debe tener en cuenta que azatioprina y micofenolato de mofetilo se han utilizado durante más de 20 años en el tratamiento del TENMO y que la mayor parte de los pacientes incluidos en los estudios de

ravulizumab, eculizumab*, satralizumab e inebilizumab habían sido tratados previamente con otros inmunosupresores. Por lo tanto, el tratamiento con ravulizumab, eculizumab*, satralizumab e inebilizumab puede considerarse tanto en primera línea como tras el fracaso del tratamiento con otros inmunosupresores.

Con respecto al posicionamiento entre las opciones autorizadas, se debe tener en cuenta que la indicación autorizada para eculizumab* difiere de la del resto de opciones disponibles al estar restringida a pacientes con curso recidivante de la enfermedad. Esto refleja los diferentes criterios de inclusión de los ensayos pivotaes: en el ensayo pivotal de eculizumab, era necesario que los pacientes hubiesen sufrido 2 o más brotes en los 12 meses previos a la entrada en el estudio, mientras que en el resto de ensayos, el criterio era de 1 o más brotes en los 12 meses previos.

No existen comparaciones directas o indirectas de ravulizumab con el resto de opciones terapéuticas. Por lo tanto, en pacientes adultos con diagnóstico de TENMO y anticuerpos positivos frente a AQP4 que han sufrido al menos 1 brote previamente, ravulizumab, inebilizumab y satralizumab pueden considerarse opciones de tratamiento adecuadas para el tratamiento del TENMO, sin que, con los datos disponibles actualmente, sea posible establecer una superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre ellas.

Para los pacientes adultos con TENMO y anticuerpos positivos frente a AQP4 con curso recidivante de la enfermedad, es decir, que han sufrido al menos 2 brotes en los últimos 12 meses (o 3 en los últimos 2 años, habiendo ocurrido el último en el último año), existen metaanálisis que sugieren que eculizumab* podría ser más eficaz que satralizumab e inebilizumab (sin que existan comparaciones con ravulizumab); sin embargo, las numerosas diferencias encontradas entre los estudios (incluyendo el estado basal de la enfermedad de las poblaciones incluidas, los diferentes criterios utilizados para definir un brote y la diferente duración de los ensayos), junto con el tamaño reducido de las poblaciones estudiadas, impiden establecer esta superioridad de forma fiable. Por tanto, eculizumab* puede considerarse una opción de tratamiento más, junto con ravulizumab, inebilizumab y satralizumab.

Además, se debe tener en cuenta que tanto eculizumab como satralizumab y ravulizumab pueden ser utilizados tanto en monoterapia como en combinación con otros inmunosupresores (excepto anticuerpos monoclonales), mientras que el uso de inebilizumab sólo está autorizado en monoterapia y no existen datos de su combinación con otros inmunosupresores (excepto por el tratamiento puente con corticosteroides al inicio del tratamiento).

Para población pediátrica, satralizumab es la única opción autorizada hasta el momento (en pacientes a partir de 12 años).

Existen otras características diferenciales que se pueden tener en cuenta para la selección del tratamiento individualizado para cada paciente como el modo y la frecuencia de administración: satralizumab es el único de administración subcutánea (con intervalos cada 4 semanas) y puede ser autoadministrado por el paciente o su cuidador. Eculizumab*, inebilizumab y ravulizumab se administran por perfusión intravenosa con diferentes intervalos (cada 2 semanas para eculizumab, cada 8 semanas para ravulizumab y cada 6 meses para inebilizumab).

**Aunque en este documento se hace referencia a eculizumab, en la fecha de elaboración de este informe, únicamente Soliris®, y no sus biosimilares, cuenta con una autorización para la indicación discutida.*

NOTA: a fecha de publicación de este IPT, este documento recoge el posicionamiento más actualizado de las diferentes opciones de tratamiento para TENMO.



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 Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Alianza General de Pacientes (AGP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Estimación de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer brote (población global).

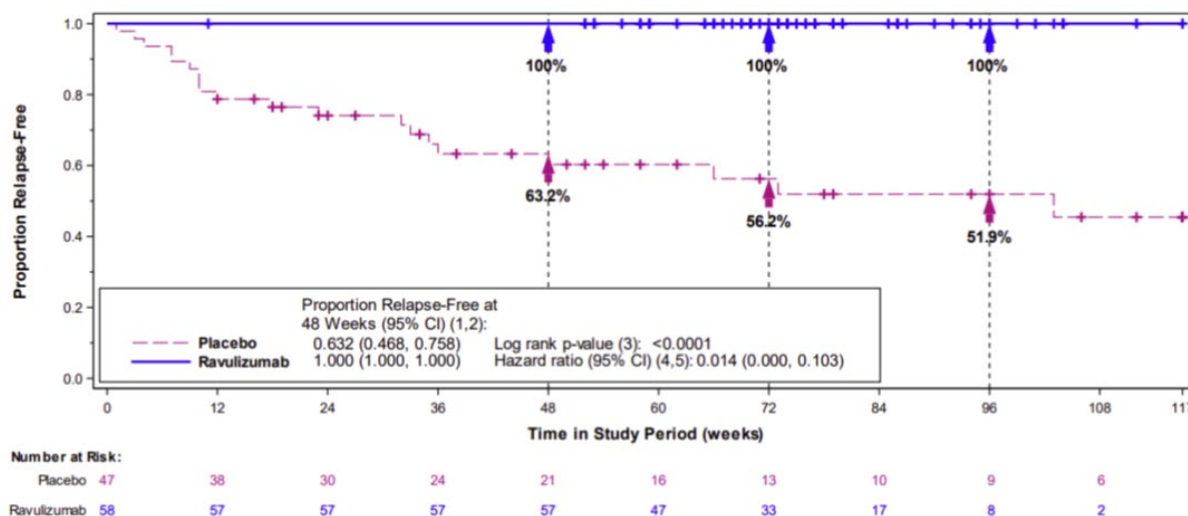


Figura A2. Análisis del tiempo hasta el primer brote en los subgrupos pre-especificados (población global).

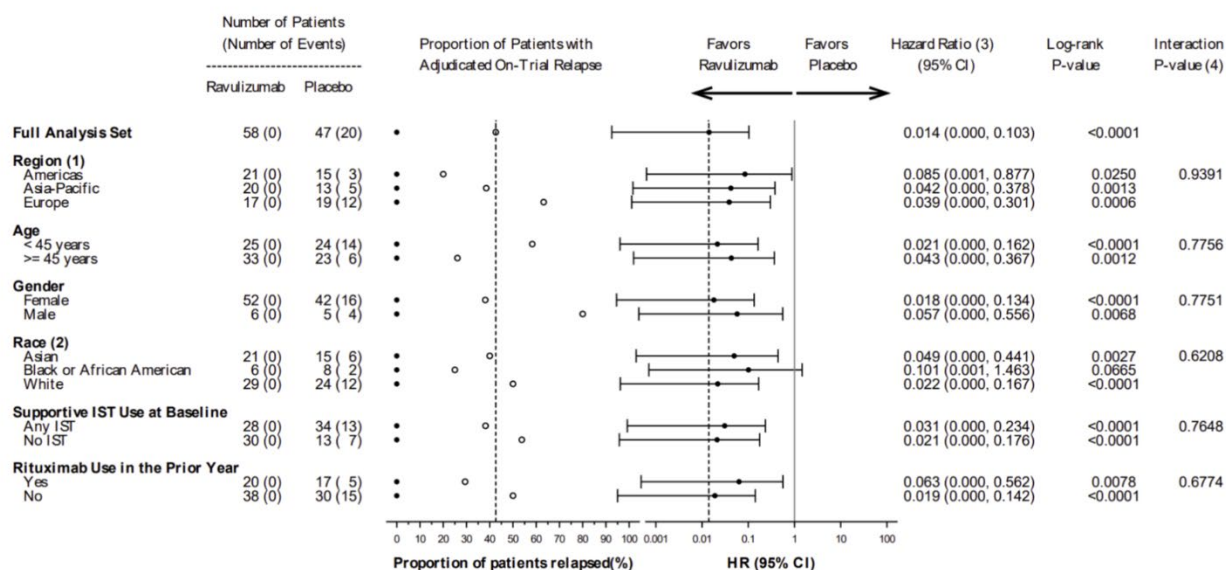


Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento.

Nombre	Ravulizumab	Eculizumab*	Satralizumab	Inebilizumab
Presentación	Concentrado para solución de perfusión (IV).	Concentrado para solución de perfusión (IV).	Solución inyectable en jeringa precargada (SC)	Concentrado para solución de perfusión (IV).
Posología	Carga: 1 dosis (2400-3000 mg, en función del peso corporal). Mantenimiento: 3000-3600 mg, en función del peso corporal, cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga.	Carga: 900 mg semanales durante 4 semanas. Mantenimiento: 1200 mg cada 14 ± 2 días	Carga: 3 dosis de 120 mg cada 2 semanas. Mantenimiento: 120 mg cada 4 semanas.	Carga: 2 dosis de 300 mg cada 2 semanas. Mantenimiento: 300 mg cada 6 meses.
Indicación	Tratamiento de pacientes adultos con TENMO con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4.	Tratamiento de TENMO en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 con curso recidivante de la enfermedad.	Tratamiento de TENMO en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunosupresor en adultos y adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4.	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con TENMO con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4.
Efectos adversos	EA más frecuentes: Cefalea, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, pirexia, náuseas, artralgia, fatiga, dolor de espalda y dolor abdominal.	EA más frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, cefalea, nasofaringitis, náusea, infección del tracto urinario, dolor de espalda y diarrea.	EA más frecuentes: cefalea, artralgia, descenso de los niveles de leucocitos, hiperlipidemia y reacciones relacionadas con la inyección.	EA más frecuentes: Infección del tracto urinario, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y dolor de espalda.
Conveniencia	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día	Administración por paciente o cuidador.	Administración en hospital de día.
Otras características diferenciales			Autorizado en población pediátrica (a partir de 12 años).	

* Aunque en este documento se hace referencia a eculizumab, en la fecha de elaboración de este informe, únicamente Soliris®, y no sus biosimilares, cuenta con una autorización para la indicación discutida.

Tabla A2. Tratamiento inmunosupresor (TIS) que recibían los pacientes de los grupos placebo y ravulizumab ante de la entrada a sus respectivos estudios.

TIS	Placebo (estudio ECU-NMO-301) (N=47)	Ravulizumab (estudio ALXN1210-NMO-307) (N=58)
Cualquier TIS	34 (72,3%)	28 (48,3%)
Solo corticosteroides	11 (23,4%)	12 (20,7%)
Azatioprina	13 (27,7%)	7 (12,1%)
- Sola	6 (12,8%)	3 (5,2%)
- Con corticosteroides	7 (14,9%)	4 (6,9%)
Micofenolato de mofetilo	8 (17,0%)	6 (10,3%)
- Solo	5 (10,6%)	2 (3,4%)
- Con corticosteroides	3 (6,4%)	4 (6,9%)
Otros inmunosupresores	2 (4,3%)	3 (5,2%)
- Solos	0 (0,0%)	2 (3,4%)
- Con corticosteroides	2 (4,3%)	1 (1,7%)
Ningún TIS (monoterapia)	13 (27,7%)	30 (51,7%)

Tabla A3. Características de los ensayos clínicos llevados a cabo con las opciones terapéuticas con indicación para el tratamiento de pacientes con TENMO.

Nombre	Ravulizumab	Eculizumab	Satralizumab	Inebilizumab
Diseño	Abierto, comparado con control externo (grupo placebo del ensayo de eculizumab)	Aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo	BN40898: aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo. BN40900: aleatorizado (2:1), doble ciego y comparado con placebo	Aleatorizado (3:1) doble ciego y controlado con placebo
Duración	Mediana de 73,5 semanas (el periodo de tratamiento principal).	Mediana de 89,43 semanas para eculizumab y 36 semanas para placebo.	BN40898: mediana de 139,4 semanas para satralizumab (40 para placebo). BN40900: mediana de 96,7 semanas para satralizumab (60,1 para placebo).	197 días
Población	58 pacientes adultos AQP4-IgG positivos	143 pacientes (96 en eculizumab y 47 en placebo) adultos AQP4-IgG positivos.	BN40898: 83 pacientes de 12 a 74 años (41 en satralizumab y 42 en placebo), siendo el 66,3% AQP4-IgG positivos. BN40900: 95 pacientes adultos (63 en satralizumab y 32 en placebo), siendo el 67,4% AQP4-IgG positivos.	230 pacientes adultos (174 en inebilizumab y 56 en placebo), siendo el 92,6% AQP4-IgG positivos.
Utilización de TIS de base	Sí	Sí	BN40898: Sí BN40900: No	No
EDSS basal en población seropositiva del grupo tratamiento	3,3	4,15	BN40898: 4,3 BN40900: 4,02	3,8
Resultado en seropositivos para AQP4-IgG	Ningún paciente con brote (HR=0,014; IC95%: 0,000-0,103; p<0,0001).	3,1% de pacientes con brote en eculizumab vs. 42,6% en placebo (HR=0,058; IC95%: 0,017-0,197; p<0,0001).	BN40898: 8,5% de pacientes con brote en satralizumab vs. 40,1% en placebo (HR=0,21; IC95%: 0,06-0,75; p=0,0086). BN40900: 17,1% de pacientes con brote en satralizumab vs. 44,6 en placebo (HR=0,26; IC95%: 0,11-0,63; p=0,0014).	11,2% de pacientes con brote en inebilizumab vs. 42,3% en placebo (HR=0,227; IC95%: 0,121-0,423; p<0,0001).

Referencias

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85:177-189.
2. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88:639-647.
3. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125:1450-1461.
4. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005; 202:473-477.
5. Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2004; 63:2363-2370.
6. Agüera Morales E, Álvarez Cermeño JC, Ara Callizo JR, Arrambide García G, Arrollo González R, Ayuso Peralta L, et al. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Sociedad Española de Neurología (SEN). 2023. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis_2023web.pdf.
7. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira JI, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepúlveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 2021 Jan 12;96(2):59-77.
8. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler*. 2018; 24:1843-1851.
9. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012; 135(Pt 6):1834-1849.
10. Sepúlveda M, Delgado-García G, Blanco Y, Sola-Valls N, Martínez-Lapiscina EH, Armangué T, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 6:e607.
11. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008; 71:93-100.
12. Broadley S, Khalili E, Heshmat S, Clarke L. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *ACNR* 2017; 17:11-14.
13. Kowarik MC, Astling D, Gasperi C, Wemlinger S, Schumann H, Dzieciatkowska M, et al. CNS Aquaporin-4-specific B cells connect with multiple B-cell compartments in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017; 4:369-380.
14. Christopher C Glisson, DO, MS, FAAN - Neuromyelitis optica spectrum disorders – UpToDate – Agosto 2019.
15. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:3701-3706.
16. Greenberg BM, Graves D, Remington G, Hardeman P, Mann M, Karandikar N, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. *Mult Scler*. 2012; 18:1022-1026.
17. European Public Assessment Report (EPAR) for Soliris® (eculizumab): 25 July 2019 EMA/CHMP/400124/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
18. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012; 9:14.
19. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010; 17:1019-1032.
20. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007; 130(Pt 5):1235-1243.
21. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008; 131(Pt 11):3072-3080.
22. Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:922-930.



23. Kämpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Jarius S, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Trebst C, Tumani H, Warnke C, Wildemann B, Berthele A; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2024 Jan;271(1):141-176.
24. Paul F, Marignier R, Palace J, Arrambide G, Asgari N, Bennett JL, Cree BAC, De Sèze J, Fujihara K, Kim HJ, Hornby R, Huda S, Kissani N, Kleiter I, Kuwabara S, Lana-Peixoto M, Law L, Leite MI, Pandit L, Pittock SJ, Quan C, Ramanathan S, Rotstein D, Saiz A, Sato DK, Vaknin-Dembinsky A. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 May 31;10(4):e200124.
25. Ficha técnica de Ultomiris® (ravulizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_es.pdf.
26. European Public Assessment Report (EPAR) for Ultomiris (ravulizumab). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/182657/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
27. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017 Aug 15;167(4):268-274. doi: 10.7326/M16-2607. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28693043.
28. Bichuetti DB, Perin MMM, Souza NA, Oliveira EML. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler*. 2019 Jul;25(8):1150-1161.
29. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kämpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Young KL, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl U, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Kleiter I; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):639-647.
30. Wang Y, Ma J, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103181.
31. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017; 264:2003-2009.
32. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19:298-306
33. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 50:102869.
34. EPAR: 25 July 2019 EMA/CHMP/400124/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
35. EPAR: 22 April 2021 EMA/CHMP/265568/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
36. EPAR: 11 November 2021 EMA/266309/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
37. Xue T, Yang Y, Lu Q, Gao B, Chen Z, Wang Z. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 43:102166.
38. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2022; 11:123-135.
39. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Wang KC, Miller L, Shang S, Sabatella C, Yountz M, Pittock SJ; PREVENT Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol*. 2021 Jun;89(6):1088-1098.
40. Yamamura T, Weinschenker B, Yeaman MR, De Seze J, Patti F, Lobo P, von Büdingen HC, Kou X, Weber K, Greenberg B. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct;66:104025.
41. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, Javed A, Mayes D, Büdingen HV, Klingelschmitt G, Stokmaier D, Bennett JL. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Dec 8;10(1):e200071.



-
42. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, Katz E. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler.* 2022 May;28(6):925-932.