

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris®) en el Trastorno del espectro de Neuromielitis Óptica

IPT, 94/2023. V1

Fecha de publicación: 12 de enero de 2023<sup>1</sup>

El trastorno del espectro de neuromielitis óptica - TENMO (en inglés, *Neuromyelitis optica spectrum disorders* – NMOSD), son enfermedades crónicas e inflamatorias del sistema nervioso central que se caracterizan por una severa desmielinización y daño axonal inmuno-mediado, que afecta de forma preferente a los nervios ópticos (neuritis óptica – dando lugar a una pérdida visual grave) y a la médula espinal (mielitis transversa - a menudo causando debilidad en las extremidades, pérdida sensorial y disfunción vesical) (1- 5).

Aproximadamente un 80% de los pacientes con TENMO tienen anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4-IgG). La acuaporina es una proteína del canal de transporte de agua, expresada principalmente en astrocitos. Los anticuerpos anti-acuaporina, dañan los astrocitos por la vía de activación del complemento. La formación de complejos anticuerpo-complemento activa la quimiotaxis de leucocitos y macrófagos, resultando en desmielinización (6,7).

La edad media de inicio es de 39 años, aunque puede presentarse en población pediátrica y en ancianos, y es hasta 9 veces más frecuente en mujeres que en hombres (8). Hay datos que sugieren que existe una prevalencia aumentada en la población asiática. En el TENMO se incluyen diversas presentaciones clínicas como la neuromielitis óptica (NMO), la mielitis transversa, el síndrome del área postrema, y también formas mixtas u otras formas limitadas como la mielitis transversa longitudinal extensa (LETM) y la neuritis óptica inflamatoria recurrente (RION), neuritis óptica bilateral (BON), NMO en el contexto de enfermedad autoinmune órgano o no-órgano específica, casos atípicos con lesiones cerebrales manifiestas o subclínicas y lesiones cerebrales EM óptico espinales (OSMS) (2,9).

Se trata de una enfermedad rara cuya incidencia y prevalencia se encuentran en rangos de 0,52-4,4 por 100.000 individuos (10). En nuestro país la incidencia y prevalencia se ha estudiado en una cohorte de pacientes española (11) dando un resultado de 0,63/1,000,000 y 0,89/100,000, respectivamente. Alrededor del 80-90% de los pacientes presentan un curso de la enfermedad caracterizado por brotes (solo el 5-10% son monofásicos), generalmente con recuperación incompleta, y una discapacidad cuyo grado va aumentando en relación a frecuencia y gravedad de los brotes. En algunos estudios se ha visto que la tasa de recuperación incompleta o nula de los brotes de mielitis fue aproximadamente del 75% y empeoró con las recaídas posteriores (12). 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. Las enfermedades autoinmunes coexistentes, presentes

en alrededor de un 20% de los pacientes, pudiendo ser un factor predictor de discapacidad (13).

La mortalidad se describe hasta en el 20% de los pacientes y en general se asocia a afectación troncoencefálica con compromiso respiratorio secundario (14). El diagnóstico y tratamiento del TENMO se establece siguiendo los criterios de las guías de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) publicadas en el año 2010 (14) y en la posterior revisión del año 2015 realizada por un consenso internacional sobre el diagnóstico del TENMO, que se basa en la presencia de una de las siguientes características clínicas principales: neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome del área postrema (episodio de hipo inexplicable o náuseas y vómitos), síndrome del tronco cerebral agudo, narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo con TENMO- lesiones diencefálicas típicas en resonancia magnética nuclear (RMN), síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de TENMO, más la presencia de anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4-IgG) (1). La presencia de anticuerpos NMO-IgG/AQP4 corrobora el diagnóstico de la NMO y es un factor pronóstico para los síndromes de alto riesgo. Los anticuerpos NMO-IgG/AQP4 pueden aparecer en los pacientes varios años antes o después de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (14). Para aquellos pacientes seronegativos frente a los 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). Se ha demostrado que el título de autoanticuerpos anti-AQP4 séricos en el nadir de los ataques clínicos se relaciona con la gravedad de las lesiones de la médula espinal (15,16), y que los niveles de anti-AQP4 se relacionan con la actividad de la enfermedad clínica.

El manejo farmacológico de los pacientes con TENMO va dirigido al tratamiento de episodios agudos, la prevención de recaídas, el manejo de síntomas y la rehabilitación (8). La discapacidad en el TENMO está relacionada con los ataques, y las recaídas requieren un tratamiento rápido con altas dosis de corticosteroides sistémicos con escalado progresivo (metilprednisolona; 1 g durante 3-5 días consecutivos como terapia de primera línea, seguida de prednisolona oral de forma crónica). En caso de falta de respuesta, está indicada la instauración temprana de plasmaféresis (hasta siete sesiones cada dos días) (2). Los tratamientos a largo plazo deben iniciarse desde el momento del diagnóstico de TENMO ya que la prevención de ataques es clave para reducir la discapacidad permanente. El tratamiento inmunosupresor (TIS) es el tratamiento de referencia. Sin embargo, no hay ensayos controlados con placebo que hayan establecido la eficacia del TIS (o IST) para la prevención de recaídas y la mayoría de fármacos inmunosupresores se utilizan fuera de indicación (8). El arsenal terapéutico incluye azatioprina como terapia de primera línea (o rituximab como alternativa), en combinación con prednisolona oral hasta que la azatioprina empiece a ejercer su efecto. Otros TIS alternativos a los comentados anteriormente, en caso de existir contraindicaciones a las mismas o por ineficacia del tratamiento de primera línea, son la ciclofosfamida, mitoxantrona o micofenolato de mofetilo, ciclosporina A, inmunoglobulinas (Ig) intravenosas y metotrexato (14,17). Se recomienda también la valoración del estado emocional.

## ECULIZUMAB (SOLIRIS®) (18)

Eculizumab está indicado en adultos para el Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica (TENMO) en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) con curso recidivante de la enfermedad.

Otras indicaciones, que no son objeto de este informe, son:

<sup>1</sup>Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 9 de junio de 2020.

-en adultos y niños para el tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa).

-en adultos para el tratamiento de la Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AchR).

Se presenta en viales de 30 ml; cada vial contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).

La posología y forma de administración varían según la indicación terapéutica. En el caso del TENMO, del SHUa y de la MGg en pacientes adultos consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.

- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1200 mg mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

No precisa ajuste de dosis en población de edad avanzada (>65 años) o en pacientes con insuficiencia renal.

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos, dado el posible efecto inhibitorio de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab. No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con eculizumab en pacientes tratados con IgIV.

### Farmacología

Eculizumab es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado, producido mediante tecnología de ADN recombinante que se une a la proteína del complemento C5 humana inhibiendo su escisión en C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. La administración crónica del fármaco produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad del complemento terminal (18).

### Eficacia

El programa de desarrollo clínico de eculizumab para TENMO se basó en dos ensayos fase III: el estudio pivotal ECU-NMO-301, que fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, seguido del ensayo de extensión ECU-NMO-302, que es un estudio multicéntrico, abierto, no controlado y que sigue en curso. La dosis administrada es la aprobada para el tratamiento de otras indicaciones ya autorizadas (SHUa y MGg). No se han realizado estudios específicos de dosis respuesta para esta indicación.

En el ensayo clínico ECU-NMO-301 se incluyeron pacientes adultos (> 18 años) de ambos sexos, con diagnóstico de NMO o TENMO según lo definido por los criterios de 2006-2007 de Wingerchuk, con anticuerpos anti-AQP4 positivo, antecedentes de al menos 2 recaídas en los últimos 12 meses o 3 recaídas en los últimos 24 meses con al menos 1 recaída en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio, y una puntuación  $\leq 7$  en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Los pacientes podían haber sido tratados previamente con TIS, y durante el ensayo

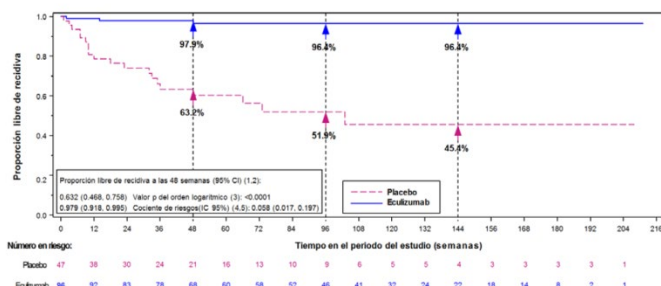
podían continuar el TIS con la misma dosis de mantenimiento previa. La dosis diaria de corticosteroides no debía ser superior a 20 mg de prednisona o equivalente. Los pacientes tratados con rituximab o mitoxantrona en los 3 meses previos a la aleatorización o inmunoglobulinas intravenosas tres semanas antes fueron excluidos del ensayo.

Un total de 143 pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir eculizumab (n = 96) o a placebo (n = 47). La aleatorización se estratificó en función de la puntuación de la EDSS ( $\leq 2,0$ ;  $\geq 2,5$  y  $\leq 7,0$ ) y del TIS previo (sin TIS previo, con el mismo TIS desde la última recaída, o con cambios del TIS desde la última recaída).

Se administró eculizumab o placebo, en el período de inducción mediante perfusión intravenosa durante 35 minutos en los pacientes adultos con TENMO a dosis de 900 mg/semana (cada  $7 \pm 2$  días) durante 4 semanas, seguido de 1200 mg de eculizumab, o placebo, en la semana  $5 \pm 2$  días, y posteriormente en el período de mantenimiento 1200 mg cada  $14 \pm 2$  días. La mediana de edad de los pacientes fue de  $44,3 \pm 13,27$ , y la edad mediana a la que habían tenido las primeras manifestaciones clínicas fue de  $36,6 \pm 14,35$  años. La mayoría (91%) de los pacientes eran mujeres, aproximadamente la mitad era de raza blanca (49,0%), y los sujetos afroamericanos estaban más representados en el grupo placebo que en el grupo de eculizumab (17,0% vs 9,4%). Las formas clínicas en el diagnóstico fueron la neuritis óptica en 58 pacientes (41%), la mielitis transversa en 57 (40%), ambas en 14 (10%), síndrome de área postrema en 21 (15%) y otras en 6 (4%). La mediana de la tasa anual de recaídas previa en los 24 meses anteriores a la inclusión fue de 1,92. Previamente a la inclusión en el ensayo 133 pacientes (93%) habían sido tratados con un TIS, y 110 pacientes (76,9%) estaban en tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador en el momento de sufrir alguna de las recaídas previas. Los pacientes siguieron en el estudio hasta la aparición de recaída o finalización del período de seguimiento (cuando 23 pacientes hubieran recaído). Un total de 124 pacientes completaron el estudio (44 del grupo placebo y 80 del grupo eculizumab), y 19 lo abandonaron (3 en el grupo placebo y 16 en el grupo eculizumab).

La variable principal del estudio ECU-NMO-301 fue el tiempo hasta la primera recaída durante el ensayo, confirmada por un comité independiente. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la primera recaída confirmada entre eculizumab (3 pacientes (3,1%) tuvieron recaídas con una mediana de tiempo de seguimiento de 89,4 semanas) y placebo (20 pacientes (42,6%) tuvieron recaídas con una mediana de tiempo de seguimiento de 36 semanas) (HR 0,058 IC 95%: 0,017 a 0,197; p < 0,001) (Figura 1). El análisis de sensibilidad preespecificado del tiempo hasta la primera recaída confirmada por el médico también mostró diferencias estadísticamente significativas: 14 (14,6%) pacientes del grupo eculizumab tuvieron 14 recaídas frente a 29 (61,7%) pacientes del grupo placebo tuvieron 31 recaídas (HR 0,180 IC 95% 0,095 a 0,343 (p < 0,001).

**Figura 1. Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera recaída confirmada durante el ensayo: conjunto de análisis completo**



Nota: Los pacientes que no presentaron una recaída confirmada durante el ensayo fueron censurados al final del periodo del estudio.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EDSS = escala expandida del estado de discapacidad; TIS = tratamiento inmunosupresor.

El efecto del tratamiento con eculizumab en la reducción del tiempo hasta la primera recaída fue consistente en los diferentes subgrupos (edad, sexo, raza, área geográfica, EDSS y TIS). Las variables secundarias del estudio ECU-NMO-301 fueron la tasa anualizada de recaídas, la discapacidad, la función neurológica y la calidad de vida de los pacientes. Se realizó un análisis jerarquizado, de manera que, si no se alcanzaba la significación estadística en una variable, las siguientes se consideraron descriptivas. Los resultados de las variables secundarias se muestran a continuación:

- *Tasa anualizada de recaídas (TAR)*. El número total de recaídas en el grupo de eculizumab y el grupo placebo fue de 3 y 21, respectivamente, y la TAR confirmada ajustada en el grupo de eculizumab y el grupo placebo fue de 0,016 (IC 95% 0,005, 0,050) y 0,350 (IC 95% 0,199, 0,616), respectivamente. El efecto del tratamiento, medido por la proporción de la tasa (eculizumab/placebo) fue de 0,045 (IC 95%: 0,013, 0,151;  $p < 0,0001$ ), lo que representa una reducción del 95,5% en la TAR para pacientes tratados con eculizumab en comparación con placebo (Tabla 1).

**Tabla 1: Tasa anualizada de recaídas<sup>1</sup>.**

Variable	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Número total de recaídas	21	3
Número total de paciente-años en el periodo del estudio	52,41	171,32
TAR confirmadas ajustada <sup>a</sup> (IC 95%)	0,350 (0,199, 0,616)	0,016 (0,005, 0,050)
Efecto del tratamiento <sup>a</sup> (Razón de tasas de eculizumab/placebo (IC 95%) valor de p	...	0,045 (0,013, 0,151) <0,0001

Abreviaturas: TAR = tasa anualizada de recaídas; IC = intervalo de confianza.

<sup>1</sup> La TAR se basó en una regresión de Poisson ajustada por los estratos de aleatorización y la TAR histórica en los 24 meses anteriores a la selección.

- *Cambio en la puntuación de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale en inglés - EDSS) al final del estudio*. La mediana (mín., máx.) de los cambios fue de 0,00 (-3,5, 1,5) en el grupo de eculizumab y de 0,00 (-2,0, 2,5) en el grupo placebo, con una media del cambio en la puntuación para esta

escala de -0,18 (mejoría) en eculizumab y de 0,12 (empeoramiento) en placebo ( $p=0,0597$ ). El 51,0% y el 42,6% de los pacientes tratados con eculizumab y placebo, respectivamente, no presentaron cambios, el 29,2% y el 29,8% de los pacientes tratados con eculizumab y placebo, respectivamente, obtuvieron una mejora de 0,5 puntos en la puntuación de EDSS, mientras que el 19,8% y el 27,7% de los pacientes tratados con eculizumab y placebo, respectivamente, mostraron un empeoramiento de 0,5 puntos en la puntuación de EDSS.

- *Cambio de Escala Rankin modificada (ERm o mRS en inglés) al final del estudio*. La mediana de los cambios fue de 0,00 (-4, 2) en el grupo de eculizumab y de 0,00 (-2, 3) en el grupo placebo ( $p$  nominal=0,0154), con una disminución en la puntuación que representa una mejoría. El cambio medio fue -0,12 en eculizumab y +0,1 en placebo. La distribución para el cambio al final del estudio mostró que el 67,7% de los pacientes tratados con eculizumab y el 74,5% de los pacientes tratados con placebo no tuvo ningún cambio, el 26,0% de los pacientes tratados con eculizumab y el 10,6% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una mejoría de 1 punto, mientras que el 6,3% de los pacientes tratados con eculizumab y el 14,9% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un empeoramiento de 1 punto.

- *Cambio en el índice ambulatorio de Hauser (HAI) al final del estudio*. La mediana de los cambios al final del estudio fue de 0,0 (-5, 3) en el grupo de eculizumab y 0,0 (-2, 8) en el grupo placebo ( $p$  nominal= 0,0002), con un cambio medio de -0,4 puntos y de +0,5 puntos (una disminución representa una mejoría). El 52,1% de los pacientes tratados con eculizumab y el 66,0% de los pacientes tratados con placebo no mostraron cambios, el 38,5% de los pacientes tratados con eculizumab y el 10,6% de los pacientes tratados con placebo tuvo una mejora de 1 punto en la puntuación de IHA, mientras que el 9,4% de los pacientes tratados con eculizumab y el 23,4% de los pacientes tratados con placebo sufrieron un empeoramiento de 1 punto en la puntuación de IHA.

- *Cambio European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) al final del estudio*. El EQ-5D tiene 2 puntuaciones finales, la puntuación de índice y la escala analógica visual (VAS) EQ-5D. La mediana del cambio en la puntuación de EQ-5D VAS al final del estudio fue de 0,0 (-30, 60) en el grupo de eculizumab y de 0,0 (-28, 40) en el grupo placebo ( $p$  nominal= 0,0309), con un cambio medio (DE) de 5,4 (18,53) y 0,6 (16,39) para los grupos de eculizumab y placebo, respectivamente (un aumento de la puntuación representa una mejoría).

Con respecto al estudio de extensión ECU-NMO-302 abierto y no controlado, y que todavía sigue en marcha, se habían incluido un total de 119 pacientes tratados con eculizumab en el análisis intermedio hasta la fecha de corte del 31 de octubre de 2018 (41 pacientes del grupo placebo/eculizumab que recibieron placebo en el estudio ECU-NMO-301 y 78 pacientes del grupo de eculizumab/eculizumab que recibieron eculizumab en el estudio ECU-NMO-301). La variable principal del estudio fue el cambio en la TAR determinada por el médico durante el período de extensión respecto de la TAR histórica en los 24 meses anteriores al inicio del estudio ECU-NMO-301. Los pacientes incluidos en el estudio de extensión ECU-NMO-302 tenían una mediana de 1,92 recaídas por año en los 2 años anteriores al inicio del estudio ECU-NMO-301. La mediana de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) en la medida basal ECU-NMO-302 fue de 4,00 (0,0, 7,5). Casi el 80% de los pacientes estaban recibiendo TIS o inmunomoduladores en el momento de las recaídas históricas. Casi todos (111 [93,3%]) habían recibido IST de apoyo antes del tratamiento en el estudio ECU-NMO-301 (con mayor frecuencia corticosteroides [71,4%]). Un total de 87 (73,1%) pacientes utilizaron TIS durante el estudio



ECU-NMO-302. Los TIS más utilizados fueron los corticosteroides (63 [52,9%] pacientes), azatioprina (34 [28,6%] pacientes) y micofenolato de mofetilo (24 [20,2%] pacientes), y 34 (28,6%) pacientes modificaron el TIS durante el estudio.

Los pacientes estuvieron en tratamiento durante el estudio ECU-NMO-302 durante una mediana de 20,00 (0,1, 198,4) semanas. La media de cambio de la TAR determinada por el médico respecto a la TAR histórica fue de -1,901 (IC 95%: -2,098 a -1,703,  $p < 0,0001$ ). De los 119 pacientes incluidos en el análisis intermedio, sólo 3 pacientes experimentaron un empeoramiento de la TAR en el ensayo respecto a su TAR histórica (1 pacientes del grupo placebo/eculizumab y 2 pacientes del grupo ecolizumab/eculizumab).

La mayoría de los pacientes (109 [91,6%]) no sufrieron recaídas durante el estudio. De los 10 pacientes que experimentaron una recaída 7 pacientes tuvieron 1 recaída, 1 paciente tuvo 2 recaídas y 2 pacientes tuvieron 3 recaídas. El número total de pacientes-año en el período de estudio fue de 105,76, para una TAR de 0,142 (IC del 95%: 0,086, 0,235).

En un análisis de sensibilidad basado en las recaídas confirmadas por un comité independiente se calculó la mediana de la reducción de la TAR respecto a la TAR histórica (-1,829 [-6,38, 1,63]); que representa un efecto significativo del tratamiento con ecolizumab en comparación a la TAR histórica ( $p < 0,0001$ ). Cuando los pacientes que recibieron placebo en el estudio ECU-NMO-301 fueron tratados con ecolizumab en el estudio ECU-MG-302 se observó una reducción mediana (mejora) en la TAR de -1,923 (rango intercuartílico (RIQ) -2,404; -1,442). En pacientes tratados previamente con ecolizumab, la respuesta se mantuvo durante el estudio ECU-NMO-302, con una mediana de reducción de -1,442 (RIQ -2,404; -1,442). Hubo un total de 6 recaídas en el ensayo, en 5 pacientes (2 pacientes en el grupo placebo/eculizumab, 1 de los cuales experimentó 2 recaídas confirmadas, y 3 pacientes en el grupo de ecolizumab/eculizumab que experimentaron 1 recaída), con una TAR de 0,057 (IC 1 95%: 0,025, 0,126). El cambio más frecuente fue una disminución de la dosis o la interrupción de un IST, evento que se produjo en 30 pacientes (25,2%).

En general, los resultados de las variables secundarias no mostraron cambios aparentes en la discapacidad y QoL.

### Seguridad

La seguridad de ecolizumab se ha evaluado en los dos estudios fase III: el estudio pivotal ECU-NMO-301 en el cual se aleatorizaron 143 pacientes (43 en el grupo placebo y 96 en el grupo de ecolizumab) y el estudio de extensión ECU-NMO-302 en el cual se incluyeron 119 pacientes del ensayo pivotal: 41 del grupo placebo en los cuales se inició el tratamiento activo con ecolizumab y 78 del grupo ecolizumab. En total, 137 pacientes fueron expuestos a ecolizumab antes del momento de análisis de los datos (31-oct-2018).

De los 143 pacientes del estudio ECU-NMO-301, 133 pacientes (93,0%) experimentaron algún tipo de acontecimiento adverso (AA). La incidencia de AAs fue similar entre el grupo de ecolizumab (91,7%) y el grupo placebo (95,7%); y de ellos, el 51,0% de los pacientes tratados con ecolizumab frente al 57,4% de los pacientes que recibieron placebo consideraron dichos AAs relacionados con la medicación. De los 119 pacientes que continuaron el estudio de extensión ECU-NMO-302, 92 (77,3%) experimentaron algún tipo de AA y de ellos el 33,6% fueron AA relacionados con la medicación (73,1% leves). Un total de 125 pacientes (91,2 %) de los tratados con ecolizumab, en un análisis conjunto, experimentó algún tipo de AA (56% relacionado con la medicación y el 87,6% de gravedad leve).

En el estudio ECU-NMO-301 los AA notificados con mayor frecuencia fueron: infección de las vías respiratorias superiores (29,2% vs 12,8% para ecolizumab y placebo, respectivamente), cefalea (22,9% vs 23,4%), nasofaringitis (20,8% vs 19,1%), náuseas (16,7% vs 25,5%), infección del tracto urinario (13,5% vs 21,3%), dolor de espalda (14,6% vs 12,8%) y diarrea (15,6% vs 14,9%). En el estudio de extensión ECU-NMO-302 los AA más frecuentes fueron: cefalea (16%), nasofaringitis (12,8%), infección del tracto urinario (8,4%) infección de las vías respiratorias superiores (8,4%). La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. En el estudio pivotal ECU-NMO-301, 18 de los pacientes tratados con ecolizumab notificaron acontecimientos graves (18,8%) vs 12 (25,5%) de los que estaban tratados con placebo. En el estudio de extensión ECU-NMO-302, 17 (14,3%) pacientes notificaron AAs graves. La mayoría de los AAs graves notificados estaban relacionados con TENMO. A excepción de los AAs relacionadas con el TENMO subyacente, no se han notificado nuevos acontecimientos adversos para ecolizumab en esta nueva población. En general, el perfil de AE es coherente con el conocido por ecolizumab en otras indicaciones.

Hubo una muerte en el estudio pivotal ECU-NMO-301: un hombre de 30 años con EPOC hospitalizado con diagnóstico de neumonía y derrame pleural. Estuvo recibiendo ecolizumab durante más de 2 años. Desarrolló un cuadro de shock séptico, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca congestiva. Se aislaron *Streptococcus intermedius* y *Peptostreptococcus*. El cuadro clínico descrito se consideró probablemente relacionado con el tratamiento.

En general, aparte de los AAs relacionados con el TENMO, los AAs notificados con mayor frecuencia fueron los relacionados con infecciones. Los acontecimientos adversos de especial interés (AAEI) incluyeron infecciones (infecciones meningocócicas, infecciones por *Aspergillus* y cualquier infección grave), sepsis, AAs relacionadas con la perfusión, reacciones cutáneas graves, trastornos cardíacos y angioedema. Durante el estudio ECU-NMO-301, el 21,3% de los pacientes tratados con placebo y el 21,9% de los pacientes tratados con ecolizumab notificaron un AAEI. No se observaron diferencias relevantes en la incidencia entre los grupos de ecolizumab y placebo; sin embargo, el número de eventos por grupo fue pequeño. En el estudio ECU-NMO-302, el 16,0% de los pacientes experimentaron AAEI. No se notificaron infecciones meningocócicas, pero se notificó un caso de sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*.

Por su mecanismo de acción, ecolizumab aumenta la sensibilidad del paciente a la infección por *Neisseria meningitidis*. Para disminuir el riesgo de infección, los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes de la administración de ecolizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ecolizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica.

No se ha podido obtener ninguna conclusión sobre la seguridad en la población de edad avanzada dado que se incluyeron sólo 9 pacientes de dicha población (3 en placebo, 6 en ecolizumab). Respecto a la seguridad de ecolizumab en niños/adolescentes, está en marcha un ensayo abierto no controlado en niños de 2 a < 18 años con TENMO recurrente en tratamiento con inmunosupresores que finalizará en octubre de 2021.

Los datos post-comercialización no parecen mostrar ningún nuevo problema de seguridad. En general, el perfil de AAs es coherente con el conocido por ecolizumab en otras indicaciones.

## DISCUSIÓN

La NMO y en general el TENMO son enfermedades crónicas, inflamatorias, desmielinizantes del sistema nervioso central que se caracterizan por un daño axonal, inmuno-mediado, que afecta de forma preferente a los nervios ópticos en forma de neuritis óptica y a la médula espinal con mielitis (2-5). Se asocian a la presencia de anticuerpos específicos dirigidos a los canales de la AQP-4. Es una enfermedad altamente incapacitante con un impacto socio-laboral y de difícil manejo, que requiere tratamientos agresivos para la prevención de exacerbaciones, generalmente graves, utilizándose fármacos inmunosupresores que, a día de hoy, representan el principal tratamiento modificador de la enfermedad (TMCE). El control clínico es difícil y debería realizarse en unidades especializadas y de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente, la gravedad, el curso y el ritmo de progresión y recaídas; siendo la prevención de estas últimas uno de los objetivos fundamentales del tratamiento. En este escenario, eculizumab está dirigido a la prevención de las recaídas demostrando en los estudios pivotaes superioridad frente a placebo en retrasar el tiempo hasta la primera recaída, lo que se considera de relevancia clínica.

Aunque hasta la fecha no existe un tratamiento aprobado de primera línea para el TENMO, en la práctica clínica habitual han ido alternándose el uso fuera de indicación de varios TIS siendo azatioprina (AZA) y rituximab (RTX) los que disponen de más estudios publicados evaluando su efectividad en la prevención de recaídas y de la discapacidad de los pacientes. En las guías de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) del 2010 y en su posterior revisión publicada en 2016 se propone AZA como una de las terapias de primera línea para el TENMO (14,20). También hay otros TIS alternativos como ciclofosfamida, mitoxantrona o micofenolato de mofetilo (MMF), ciclosporina A, inmunoglobulinas intravenosas y metotrexato (MTX) (14,17).

En un metaanálisis que revisa más de 270 publicaciones sobre el uso de AZA en el TENMO, 9 cumplieron con los criterios de elegibilidad (1 ensayo controlado aleatorizado, 3 estudios de cohorte prospectivos, 5 estudios retrospectivos), que corresponde a un total de 977 pacientes. En este metaanálisis se sugiere que el régimen de AZA puede ser inferior al rituximab en términos de tasa anualizada de recaída, EDSS y riesgo de tasa libre de recaída. En el único ensayo controlado aleatorizado que comparó AZA y RTX, el grupo de pacientes tratados con RTX mostró una diferencia en la TAR antes y después del tratamiento de 1,09 (DE 0,72) en comparación con el grupo de pacientes tratados con AZA de 0,49 (DE 0,59) ( $p < 0,001$ ; 68 pacientes) (21).

Sin embargo, en un estudio de cohorte prospectivo publicado recientemente, las diferencias en los valores de TAR post-tratamiento entre los grupos AZA [0 (0–3,0)], MMF [0 (0–2,4)] y RTX [0 (0–3,0)] no fueron significativos ( $p = 0,78$ ; 72 pacientes) aunque sí se observó que dosis bajas de RTX se asociaban a una reducción mayor de los linfocitos B-CD19 y de las AQP-IgG y que RTX y MMF eran mejor tolerados que AZA (22).

Los valores de TAR posteriores al tratamiento en los grupos MMF (0 [0–2,0]) y AZA (0 [0–2,1]) no fueron significativamente diferentes según otro estudio de cohorte prospectivo ( $p = 0,9852$ ; 210 pacientes) (23).

De acuerdo con un estudio retrospectivo de cohortes, RTX (mediana de TAR 1,17 pretratamiento y 0,25 postratamiento) redujo significativamente la TAR en comparación con AZA (mediana de TAR pretratamiento a 0,92 a 0,56 postratamiento) ( $p = 0,021$ ; 54 pacientes) (24).

En una revisión sistemática que incluyó 46 estudios y datos de 438 pacientes, el tratamiento con RTX se asoció a una reducción media de la TAR de 0,79 (IC 95% -1,08 a -0,49) y una reducción de la media de la puntuación de la EDSS de 0,64 (0,27) (IC 95%, -1,18 a -0,10). Un 26% de los pacientes tratados con RTX presentaron efectos adversos (25).

En otra reciente revisión sistemática de 26 estudios con datos de 577 pacientes, el tratamiento con RTX redujo la TAR -1,56 (IC 95% -1,82 a -1,29) y la puntuación de la EDSS -11,6 (IC 95%: -1,36 a -0,96). Un 63% de los pacientes tratados no presentaron recaídas, y un 16,5% tuvieron efectos adversos (26).

Los datos de eficacia son muy limitados en la comparación de AZA con MMF, ciclofosfamida e interferón- $\beta$  para pacientes con TENMO (no hay estudios de AZA comparado con placebo). Se evidenció que AZA reducía la recaída y mejoraba la discapacidad en pacientes con TENMO pero, como ya se ha comentado, este régimen se asoció con reacciones adversas relativamente frecuentes como hepatotoxicidad, leucopenia y alopecia con frecuencia significativamente mayor en comparación con MMF o RTX, lo que puede dar lugar al incumplimiento terapéutico (22). Es cierto que se necesitan más ensayos clínicos adecuados para establecer con certeza los efectos beneficiosos y perjudiciales de AZA en pacientes con TENMO, pero estos datos pueden explicar la tendencia en los últimos años a elegir RTX como tratamiento de primera línea (27).

Como se ha comentado, el tratamiento con eculizumab en TENMO muestra diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en el tiempo hasta la primera recaída (HR 0,058;  $p < 0,0001$ ), que representa una reducción relativa del riesgo de recaídas de un 94%. Aunque la mayoría de pacientes además de eculizumab también fueron tratados con TIS (76%), es difícil estimar el beneficio exacto de eculizumab en combinación con el TIS porque no se estandarizó el tratamiento de base. Se realizó un análisis en el subgrupo de pacientes que no recibieron IST concomitante durante el ensayo. No se identificó ninguna recaída en el grupo de 21 pacientes tratados con eculizumab, mientras que 7 de los 13 (54%) pacientes del grupo placebo sufrieron recaídas, si bien se deben tener en cuenta las limitaciones por el bajo número de pacientes y el hecho de que fue un subgrupo no preespecificado.

Se ha observado beneficio en términos de prevención/retraso de recaída, pero no se han observado diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias como el cambio en la puntuación de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), cambio en el índice de calidad de vida (EQ-5D), cambio de Escala Rankin modificada (ERm) entre otras. Aunque no se haya demostrado un efecto directo sobre la discapacidad, hay que tener en cuenta que el periodo de seguimiento del estudio fue demasiado corto para detectar cambios en estas variables y que durante el seguimiento hubo muy pocas recaídas y, por tanto, se esperaría que la mayoría de pacientes no tuvieran cambios, ya que el empeoramiento de la función está relacionado con los brotes. Sin embargo, podría esperarse una mejora a largo plazo al prevenir/retrasar recaídas, dado que hay una relación entre el número de recaídas y la discapacidad, según la historia natural de la enfermedad.

Así mismo es interesante resaltar las diferencias observadas en el estudio ECU-NMO-301 entre las recaídas identificadas por parte de los investigadores (31 en 29 pacientes del grupo placebo y 14 en 14 pacientes del grupo eculizumab) con respecto a las finalmente adjudicadas por parte del comité independiente (21 en 20 pacientes del grupo placebo y 3 en 3 pacientes del grupo eculizumab). La proporción de recaídas confirmadas por el investigador fue superior en el grupo placebo (21/31; 67,7%) que en el grupo eculizumab

(3/14; 21,4%), por lo que no se puede descartar que existiera un sesgo. Cabe destacar que durante el curso del estudio se realizó una enmienda del protocolo para cambiar la variable principal, que inicialmente eran las recaídas determinadas por el médico, y posteriormente fueron las recaídas confirmadas por el comité. No obstante, en el análisis de las recaídas definidas por el médico también se observaron diferencias estadísticamente significativas con una reducción relativa del riesgo de recaídas del 82%.

La heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios y de los fármacos inmunosupresores utilizados impiden proporcionar información útil teniendo en cuenta el limitado tamaño de la muestra del estudio. Eculizumab debería dirigirse exclusivamente a la población incluida en el estudio: pacientes adultos con diagnóstico de NMO o TENMO con anticuerpos positivos frente a AQP4 con curso recidivante de la enfermedad. Aunque no fue un criterio de selección la gran mayoría de pacientes habían recibido previamente algún TIS en el curso de la enfermedad (133/143; 93%). El periodo de seguimiento sigue siendo limitado para obtener una imagen global fiable del mantenimiento del efecto observado, el cual deberá confirmarse en el análisis final del estudio de extensión.

El uso de eculizumab en el tratamiento del TENMO se ha estudiado exclusivamente en el ámbito de la administración crónica y no se ha evaluado el efecto de la interrupción del tratamiento. Se debe, por tanto, monitorizar de cerca a los pacientes que suspendan el tratamiento con eculizumab con el fin de detectar signos y síntomas de una posible recidiva del TENMO (18).

El perfil de seguridad a largo plazo se basa en un número limitado de participantes en el estudio ECU-NMO-302, incluidos 119 participantes (78 pacientes en el grupo eculizumab/eculizumab y 41 pacientes en el grupo placebo/eculizumab) con 104 pacientes expuestos a eculizumab 12 meses y 67 pacientes expuestos a eculizumab durante 24 meses. El estudio de extensión ECU-NMO-302 sigue en curso y la evaluación final de la eficacia está prevista para una duración máxima para cada paciente de 5,5 años. Dada la baja prevalencia de TENMO, la exposición puede considerarse aceptable para la evaluación de la seguridad de eculizumab. Asimismo, los datos disponibles para las indicaciones ya autorizadas en las que se administra el mismo régimen de dosificación suponen una información adicional.

En general el perfil de seguridad de eculizumab y los AA notificados son consistentes con los ya conocidos en sus otras indicaciones (SHUa, hemoglobinuria paroxística nocturna y MGg), sin haberse evidenciado hallazgos inesperados; siendo la mayoría de gravedad leve o moderada y los más frecuentes infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y nasofaringitis. Los efectos adversos ya conocidos previamente que son infrecuentes pero graves obligan a una monitorización estricta; entre los notificados se incluyeron infecciones (infecciones meningocócicas, infecciones por *Aspergillus* y cualquier infección grave), sepsis, reacciones adversas relacionados con la perfusión, reacciones cutáneas graves, trastornos cardíacos y angioedema (9).

La evidencia que sustenta las opciones de tratamiento actuales para el control de síntomas y progresión de la enfermedad es limitada. Eculizumab no se ha comparado directa, ni indirectamente con las opciones de tratamiento actuales por lo tanto los datos no permiten confirmar superioridad y solo es posible hacer comparaciones indirectas.

## CONCLUSIÓN

Eculizumab es el primer medicamento aprobado para el tratamiento de la NMO y del Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica (TENMO) en pacientes adultos con

anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) con curso recidivante de la enfermedad. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó como variable principal el tiempo hasta la primera recaída en pacientes con TENMO, eculizumab mostró una diferencia estadísticamente significativa con una reducción relativa del 94% (HR 0,058; IC 95% 0,017 a 0,19) en el riesgo de la primera recaída.

Se deben resaltar como principales limitaciones del ensayo la heterogeneidad de los pacientes, la variabilidad en el uso del tratamiento inmunosupresor concomitante, el bajo número de pacientes y el corto periodo de seguimiento, fundamentalmente para establecer el mantenimiento del efecto, y que deberá confirmarse en el análisis final del estudio de extensión en marcha.

En general, el tratamiento con eculizumab fue bien tolerado para la población objeto del estudio y los acontecimientos adversos observados son consistentes con los ya conocidos para otras indicaciones autorizadas (SHUa, HPN y MGg), siendo los más frecuentes infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y nasofaringitis, de gravedad leve o moderada. Debido a los AA infrecuentes pero graves como las infecciones, los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica. Los datos de seguridad a largo plazo son limitados. Se obtendrá más información cuando se disponga de los resultados finales del actual estudio de extensión en curso.

Con respecto a rituximab no es posible su administración con eculizumab por interferencias farmacodinámicas a menos que se haya suspendido el RTX en los tres meses previos al inicio de eculizumab con otro IST.

No se ha comparado directa, ni indirectamente con las opciones de tratamiento actuales utilizadas en práctica clínica, por lo tanto, los datos disponibles actualmente no permiten establecer la superioridad, no inferioridad o equivalencia terapéutica respecto a los tratamientos inmunosupresores o rituximab, utilizados actualmente. En este contexto, eculizumab se posiciona como una opción terapéutica de segunda línea al tratamiento estándar (incluyendo terapias inmunosupresoras) para los pacientes adultos diagnosticados de Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica (TENMO), con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4), que hayan sido tratados previamente con un tratamiento inmunosupresor y con curso recidivante de la enfermedad.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de SOLIRIS® (eculizumab) en el trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) con curso recidivante de la enfermedad.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Dean M. Wingerchuk, Brenda Banwell, Jeffrey L. Bennett, Philippe Cabre, William Carroll, MD, Tanuja Chitnis et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*® 2015;85:177–189 American Academy of Neurology.
2. Stellmann, J.P., Krumbholz, M., Friede, T., et al., 2017. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J. Neurol.*

- Neurosurg. Psychiatry 88 (8), 639–647. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315603>.
3. C.F. Lucchinetti, R.N. Mandler, D. McGavern, W. Bruck, G. Gleich, R.M. Ransohoff, *et al.* A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica *Brain*, 125 (2002), pp. 1450-1461
  4. V.A. Lennon, T.J. Kryzer, S.J. Pittock, A.S. Verkman, S.R. Hinson. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*, 202 (2005), pp. 473-477
  5. J. Correale, M. Fiol. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology*, 63 (2004), pp. 2363
  6. Broadley S, Khalili E, Heshmat S, Clarke L, *ACNR* 2017;17(1):11-14.
  7. Christopher C Glisson, DO, MS, FAAN - Neuromyelitis optica spectrum disorders – UpToDate – Agosto 2019
  8. Jacob A, McKeon A, Nakashima I, *et al.* Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):922-930.
  9. EPAR: 25 July 2019 EMA/CHMP/400124/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
  10. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, *et al.* Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis international*. 2015.
  11. 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. *MS Journal* 2017. DOI: 10.1177/1352458517735191
  12. 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 doi: 10.1186/1742-2094-9-14
  13. 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*, vol 135, issue 6, June 2012, pages 1834-1849.
  14. J. Sellner, M. Boggild, M. Clanet, R. Q. Hintzen, Z. Illes, X. Montalban, R. A. Du Pasquier, C. H. Polman, P. S. Sorensen and B. Hemmer *et al.* EFNS guidelines on diagnosis and management on neuromyelitis óptica. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1019–1032.
  15. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, *et al.* Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130:1235.
  16. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, *et al.* Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131:3072.
  17. Biswas A, Mukherjee A. Therapy of NMO spectrum disorders. *Ann Indian Acad Neurol* [serial online] 2015 [cited 2019 Sep 23];18,Suppl,S1:16-23. Available. <http://www.annalsofian.org/text.asp?2015/18/5/16/164818>
  18. Ficha técnica o resumen de las características del producto - Soliris – CIMA - AEMPS.
  19. European Public Assessment Report (EPAR) de Soliris® (eculizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0105-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  20. Sahasranaman, S., Howard, D., Roy, S., 2008. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64 (8), 753–767. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0478-6>.
  21. Nikoo, Z., Badihian, S., Shaygannejad, V., Asgari, N., Ashtari, F., 2017. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J. Neurol.* 254 (9). <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8590-0>.
  22. Yang, Y., Wang, C.J., Wang, B.J., Zeng, Z.L., Guo, S.G., 2018. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J. Neurol. Sci.* 385, 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.034>.
  23. Chen, H., Zhang, Y., Shi, Z., *et al.*, 2016. The efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil in treating neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder in Western China. *Clin. Neuropharmacol.* 39 (2), 81–87. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000131>.
  24. Torres J, Pruitt A, Balcer L, Galetta S, Markowitz C, Dahodwala N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2015 Apr 15;351(1-2):31-35. Doi: 10.1016/j.jns.2015.02.012.
  25. Damato V, Evoli A, Iorta R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 73: 1347-1348. <https://doi:10.1001/jamaneurol.2016.1637>.
  26. Gao F, Caho B, Gu Ch *et al.* Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurology* 2019; 19: 36. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1261-2>
  27. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis Adrian I. Espiritu, Paul Matthew D. Pasco *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33 (2019) 22–32



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio**

**Catalán de la Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de REvalMed SNS.