

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 136-2023/V1/02062023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Satralizumab (Enspryng®) en neuromielitis óptica

Fecha de publicación: 02/06/2023

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro de neuromielitis óptica - TENMO (en inglés, *Neuromyelitis optica spectrum disorders* – NMOSD), incluye un grupo de enfermedades autoinmunes crónicas del sistema nervioso central, cuya diana preferente son los nervios ópticos y la médula espinal (1- 5).

Aproximadamente un 70-80% de los pacientes con TENMO tienen anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4-IgG), por lo que la seropositividad para estos anticuerpos es uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad. 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, rompiendo la barrera hematoencefálica. La formación de complejos anticuerpo-complemento activa la quimiotaxis de leucocitos y macrófagos, que penetran en el sistema nervioso central, dañando la mielina y provocando lesión axonal secundaria, que es la que provoca la discapacidad permanente (6,7).

Se trata de una enfermedad rara. Los datos epidemiológicos son difíciles de establecer, dado que los criterios diagnósticos son cambiantes. Estudios recientes sitúan la incidencia en Europa en 0,07-0,08/100.000 habitantes, y la prevalencia en 1,04-1,09/100.000 (8). En población asiática las cifras son mayores. En España se ha estimado una incidencia de 0,06/100.000 y prevalencia de 0,89/100.000 (9). Es más frecuente en mujeres que en varones, en una proporción 3:1 en un estudio francés y 10:1 en un estudio japonés (10). Aunque puede debutar a cualquier edad, el pico de máxima incidencia se sitúa en torno a los 40 años, siendo el rango entre 40 y 59 años el de mayor prevalencia de la enfermedad en ambos sexos. Es frecuente que los pacientes sufran otras enfermedades autoinmunes concomitantemente.

Típicamente cursa con brotes recurrentes de neuritis óptica y/o mielitis transversa, que pueden 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 rara es la afectación del tronco cerebral, con náuseas, vómitos e hipo por afectación del área postrema, del diencéfalo, con narcolepsia sintomática a la afectación hipotalámica, o del cerebro (2,11).

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. 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 (13). En una serie de TENMO recurrente, con una mediana de seguimiento de 60,2 meses, la mortalidad llegó al 32% que, en general, fue debida a afectación del centro respiratorio troncoencefálico (14).

El diagnóstico 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. Se basa en los datos clínicos citados, junto con la presencia de lesiones en la resonancia magnética (RM) cerebral y la presencia de anticuerpos AQP4-IgG (1). El título de estos anticuerpos no se relaciona con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, durante la fase aguda, sí es un indicador de la gravedad del brote (15, 16). Algunos de los pacientes sin AQP4-IgG, tienen anticuerpos frente a la proteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG) y el resto son dobles seronegativos. 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).

El manejo de los pacientes con TENMO va dirigido al tratamiento de episodios agudos, la prevención de recaídas, el manejo de síntomas y la rehabilitación funcional (10). El tratamiento de primera línea sigue las pautas obtenidas de la experiencia clínica, sin que se hayan realizado ensayos clínicos controlados que refrenden su utilidad (14). 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) (2). En caso de falta de respuesta, está indicada la instauración temprana de plasmaféresis (hasta siete sesiones cada dos días) (17). El tratamiento inmunosupresor (TIS) preventivo debe iniciarse al diagnóstico de TENMO ya que la prevención de ataques es clave para reducir la discapacidad permanente. No hay ensayos controlados con placebo que

hayan establecido la eficacia del TIS para la prevención de recaídas y la mayoría de fármacos inmunosupresores se utilizan fuera de indicación (10). El arsenal terapéutico incluye azatioprina y micofenolato mofetilo como terapia de primera línea, en combinación con prednisolona oral hasta que estos empiecen a ejercer su efecto. Otros tratamientos alternativos son rituximab, ciclofosfamida, mitoxantrona, ciclosporina A, inmunoglobulinas (Ig) intravenosas y metotrexato (14,18). Recientemente se ha incorporado a este arsenal eculizumab, que ha obtenido la autorización de comercialización europea para el tratamiento de pacientes adultos con TENMO con anticuerpos AQP4-Ig con curso recidivante (19) e inebilizumab, como tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con TENMO seropositivos para anticuerpos AQP4-Ig (20).

SATRALIZUMAB (ENSPRYNG®)

Satralizumab está indicado como monoterapia o en combinación con otros fármacos inmunosupresores para el tratamiento de los TENMO seropositivos para anticuerpos AQP4-IgG, en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Se administra por vía subcutánea mediante una jeringa precargada que contiene una dosis de 120 mg. El tratamiento se inicia con una carga inicial de 3 dosis de 120 mg cada una, separadas entre sí 2 semanas. A continuación, se sigue de una fase de mantenimiento, administrando 120 mg subcutáneos cada 4 semanas.

En caso de un olvido de dosis, si han pasado menos de 8 semanas con respecto a la fecha agendada inicialmente, se administrará una dosis de 120 mg lo antes posible y se proseguirá con la pauta prevista previamente, que será diferente dependiendo de si el tratamiento se encuentra en fase de carga o de mantenimiento. En caso de que hayan transcurrido entre 8 y 12 semanas con respecto a la fecha agendada inicialmente, se pondrá una dosis lo antes posible, una segunda dosis dos semanas después y, posteriormente, una nueva dosis cada 4 semanas. Si han pasado más de 12 semanas, se procederá como si se tratara de un tratamiento de inicio: administración de 120 mg lo antes posible, que se repetirá a las 2 y 4 semanas y, posteriormente, una dosis de 120 mg cada 4 semanas.

Farmacología

Satralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG2 que bloquea el receptor de IL-6 (IL-6R) tanto en su forma soluble como anclado a la membrana plasmática. Así, impide la señalización mediada por esta interleukina. Durante los periodos de actividad de la enfermedad, los niveles de IL-6 están elevados en el suero y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con Neuromielitis óptica (NMO) y TENMO. Se han implicado diversas funciones de la IL-6 en la patogenia de la NMO y TENMO, incluyendo la activación de los linfocitos B, la diferenciación de linfocitos B a plasmablastos y la producción de

autoanticuerpos patológicos, (como los AQP4-Ig), la activación y diferenciación de los linfocitos Th17, la inhibición de los linfocitos T reguladores y las alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El bloqueo del receptor de la IL-6 impediría esta cascada inflamatoria.

La absorción del producto es similar cuando se pincha en abdomen o en muslo. La eliminación del producto se produce por catabolismo proteico en el sitio de unión, por lo que, a priori, no precisa ajustes de dosis en casos de insuficiencia hepática ni renal leve. No obstante, no se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática ni renal.

Satralizumab se ha diseñado con tecnología de reciclaje de anticuerpos, con lo que se consigue un incremento de la vida media. Esta es de aproximadamente 30 días (intervalo 22 a 37 días). La farmacocinética en situación de equilibrio se alcanza después del periodo de carga (8 semanas).

La IL-6 aumenta la actividad de las subunidades de CYP450, por lo que satralizumab podría regular esta actividad. Aunque es poco probable que puedan darse interacciones clínicamente significativas, se recomienda precaución en caso de que se utilice concomitantemente con fármacos metabolizados por CYP 3A4, 1A2, 2C9 y 2C19 cuyo margen terapéutico sea estrecho. Los análisis farmacocinéticos de la población no detectaron ningún efecto de azatioprina, corticosteroides orales o micofenolato de mofetilo en el aclaramiento de satralizumab.

Eficacia

La eficacia y seguridad de satralizumab en TENMO se ha estudiado en dos estudios fase III (BN40898 y BN40900). Para ser incluidos, los pacientes tenían que ser diagnosticados de TENMO según los siguientes criterios:

1.- NMO según la definición de Wingerchuk de 2006 (21) que implica sufrir neuritis óptica y mielitis aguda junto con, al menos, 2 de los elementos de apoyo siguientes:

- Lesión en médula espinal identificada mediante RM que se extienda al menos a 3 segmentos vertebrales.
- RM cerebral que no cumple criterios de esclerosis múltiple
- Seropositividad para AQP4-Ig.

2.- TENMO definido en base a la presencia en el periodo de selección de las alteraciones descritas a continuación, en pacientes seropositivos para AQP4-IgG (Wingerchuk 2007):

- Uno o varios episodios de mielitis con extensión longitudinal en al menos 3 niveles vertebrales.
- Neuritis óptica bilateral recurrente o simultánea.

A su entrada en el estudio, tenían que tener una puntuación entre 0 y 6,5 en la escala EDSS.

El estudio BN40898 es un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para evaluar eficacia y seguridad de satralizumab como tratamiento añadido a un inmunosupresor cuya dosis se ha mantenido estable en las últimas 8 semanas (corticoides orales a un máximo de 15 mg/día [equivalente a la prednisona], azatioprina a un máximo de 3 mg/kg/día o micofenolato mofetilo a un máximo de 3 000 mg/día), en adolescentes y adultos entre 12 y 74 años, que habían sufrido al menos 2 brotes en los últimos 2 años y al menos 1 en el último año. Se incluyeron 83 pacientes, 41 recibieron satralizumab (37 de ellos mujeres) y 42 placebo (40 de ellos mujeres). Los pacientes que recibieron satralizumab tenían una edad entre 13 y 73 años con una media de 40,8 y desviación estándar (DE) de 16,1. Su puntuación media en la escala EDSS fue de 3,83 (DE 1,57). Veintisiete de ellos tenían anticuerpos AQP4-IgG. Los que recibieron placebo tenían una edad entre 14 y 65 años, con una media de 43,4 y DE de 12. Su puntuación media en la escala EDSS fue de 3,63 (DE 1,32). Veintiocho de ellos tenían anticuerpos AQP4-IgG. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes incluidos en ambos brazos del estudio.

Por su parte, el BN40900, es un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar eficacia y seguridad de satralizumab como monoterapia, en adultos, con edad comprendida entre 18 y 74 años, que habían sufrido al menos 1 brote en el último año, que podía haber sido el primer brote de la enfermedad. En este estudio, los pacientes no habían recibido previamente tratamiento inmunosupresor o lo habían suspendido antes de su reclutamiento. Se incluyeron 95 pacientes, 63 recibieron satralizumab (46 mujeres) y 32 placebo (31 mujeres). La edad media de los pacientes que recibieron satralizumab fue de 45,3 años (DE 12), y la de los que recibieron placebo 40,5 años (DE 10,5). Cuarenta y un pacientes de los que tomaron satralizumab y 23 de los que fueron asignados al brazo placebo eran seropositivos para AQP4-Ig. La puntuación media en la escala EDSS fue de 3,9 (DE 1,5) en los pacientes que recibieron satralizumab y de 3,7 (DE 1,6) en los que se recibieron placebo. No hubo diferencias significativas en las características basales entre ambos brazos del estudio.

Acabado el periodo de doble ciego, los pacientes que lo desearon pudieron entrar en un estudio abierto de extensión. Se incluyeron 42 pacientes procedentes del estudio BN40898 y 35 procedentes del estudio BN40900.

La variable primaria de eficacia en ambos estudios fue el tiempo transcurrido desde el reclutamiento hasta el primer brote, teniendo en cuenta el periodo doble ciego de 24 semanas. Se definió como brote la aparición de un nuevo síntoma neurológico característico de TENMO o el empeoramiento de uno previo, persistente durante más de 24 horas y no atribuible a posibles factores de confusión, como fiebre, infecciones, traumatismos, alteraciones de ánimo o efectos secundarios de la medicación. El brote debía cumplir alguna de las características siguientes:

- Incremento de al menos 1 punto en la escala EDSS si la puntuación basal era igual o superior a 1, o de al menos 2 puntos si la puntuación basal era cero.

- Incremento de al menos 2 puntos en una de las escalas *Functional System Scores* (FSS) adecuada.

- Incremento de al menos 1 punto en dos o más de las escalas FSS adecuadas si la puntuación basal fue igual o superior a 1.

- Incremento de al menos 1 punto en la escala FSS de uno de los ojos, cuando la puntuación basal en ese ojo fue igual o superior a 1.

Con el fin de asegurar que los criterios fueran aplicados de forma homogénea, se estableció un comité central que decidió si los síntomas neurológicos que presentaron los pacientes se consideraban o no un brote según los criterios definidos por el protocolo.

Se tomaron como variables secundarias los cambios en la semana 24 con respecto a la basal en la escala analógica visual (VAS) de dolor y en la escala FACIT de fatiga. Otras variables secundarias fueron los cambios en las escalas SF-36v2, EuroQol-5D 3, escala modificada de Rankin, escala Zarit Burden Interview (ZBI), cambio en la escala EDSS, cambio en agudeza visual, tasa anualizada de recaídas (TAR) y proporción de pacientes libres de brotes. En el estudio BN40900 se añadieron los cambios en la escala Low-contrast Sloan Letter Chart (LCSLC) y Timed 25-Foot Walk (T25W).

En ambos estudios, se observó que el tiempo hasta el primer brote definido según protocolo de la enfermedad desde el inicio de tratamiento fue más largo cuando se administró satralizumab que cuando se administró placebo (BN40898: HR 0,38; IC 95%: 0,16-0,88, p-value: 0,02; BN40900: HR 0,45; IC 95%: 0,23-0,89, p-value: 0,02). Considerando ambos estudios conjuntamente, el riesgo de sufrir un brote definido según protocolo en pacientes seropositivos para AQP4-Ig, se redujo significativamente en el grupo tratado con satralizumab con respecto al placebo (HR 0,25; IC 95%: 0,12-0,50). La diferencia se mantuvo cuando se analizaron por separado las distintas regiones (Asia, Europa y Norteamérica), etnias (asiáticos o caucásicos) y rangos de masa corporal. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el riesgo de sufrir un nuevo brote en los pacientes seronegativos para estos autoanticuerpos.

En ambos estudios se observó un menor efecto cuando se tomaron como variable los brotes definidos a criterio del investigador en vez de los brotes definidos por protocolo a criterio del comité central (BN40898: HR 0,53; IC 95%: 0,25-1,12, p-value: 0,09; BN40900: HR 0,51; IC 95%: 0,25-1,03, p-value: 0,06). Por tanto, es posible que la magnitud del efecto en práctica clínica real sea algo inferior a la observada en los ensayos clínicos.

Figura 1: tiempo hasta el primer brote en pacientes AQP4-Ig positivos (estudio BN40898)

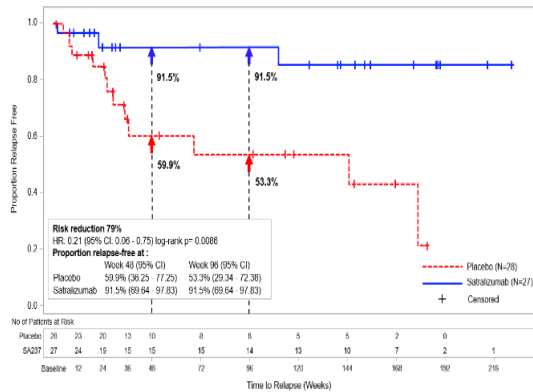


Figura 2: tiempo hasta el primer brote en pacientes AQP4-Ig negativos (estudio BN40898).

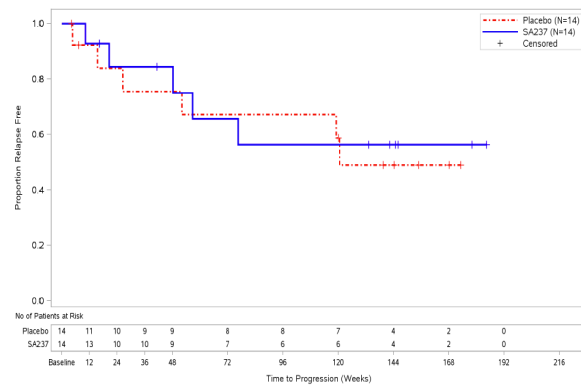


Figura 3: tiempo hasta el primer brote en pacientes AQP4-Ig positivos (ensayo BN40900).

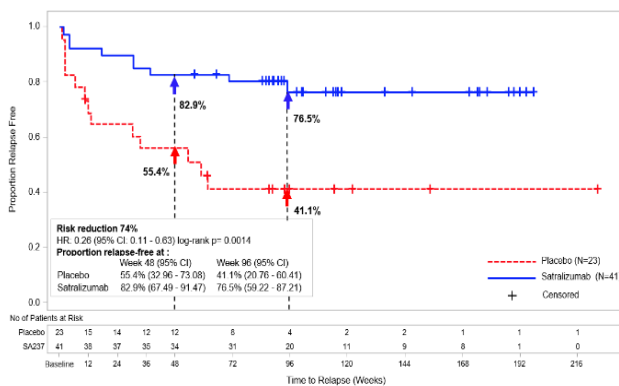
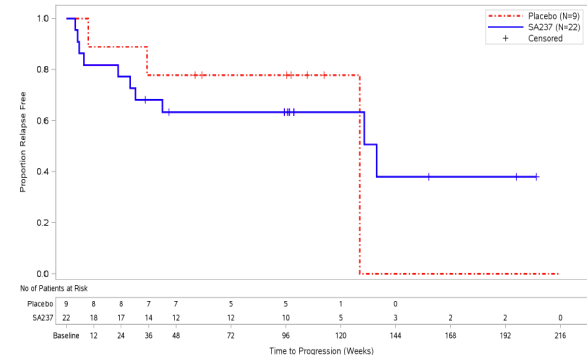


Figura 4: tiempo hasta el primer brote en pacientes AQP4-Ig negativos (ensayo BN40900).



Considerando ambos estudios (BN40898 y BN40900) agrupados, un 85,7% de los pacientes seropositivos para AQP4-Ig tratados con satralizumab permanecían libres de brotes al año de tratamiento (frente a un 58,7% los tratados con placebo). A los 2 años, el porcentaje de pacientes seropositivos para AQP4-Ig libres de brotes fue 81,4% en los tratados con satralizumab, frente a 42,7% de los tratados con placebo. No hubo diferencias significativas en eficacia en los pacientes seronegativos para AQP4-Ig.

En los pacientes seropositivos incluidos en el estudio BN40900, satralizumab redujo significativamente, en un 74%, la necesidad de tratamiento de rescate (corticoides, Ig por vía intravenosa o plasmaféresis) (OR = 0,26, 95% IC: 0,09 – 0,79; p=0,02). En el estudio BN40989 la reducción fue de un 61% con respecto a placebo (OR= 0,39, 95% IC: 0,13-1,15; p=0,09) sin alcanzar significación estadística.

En esta misma población, el riesgo de sufrir un brote grave, con empeoramiento de más de 2 puntos en la escala EDSS, fue inferior en un 85% (HR=0,15, IC 95%: 0,02-1,25; p=0,04) en el estudio BN40898 y en un 79% (HR=0,21, IC 95%: 0,05-0,91; p=0,02) en el estudio BN40900 en los tratados con satralizumab comparados con los que recibieron placebo.

En ninguno de los dos estudios, satralizumab mostró eficacia en los objetivos secundarios principales: cambios en dolor y fatiga a las 24 semanas del inicio del tratamiento. En relación a las otras variables secundarias, los estudios no mostraron diferencias clínicamente significativas entre el grupo satralizumab y el grupo placebo en la escala modificada de Rankin, en la ZBI ni en la EDSS. Del mismo modo, tampoco se observaron diferencias en ambos grupos respecto a las utilidades derivadas del EuroQol-5D 3. La fase de doble ciego se siguió de un estudio de extensión durante 4 años, en el que se incluyeron 77 pacientes. Ningún paciente tratado con satralizumab fue retirado del estudio por sufrir un brote en este periodo de tiempo. En los pacientes seropositivos para AQP4-Ig, un 58% de los tratados con satralizumab en combinación con otro inmunosupresor y un 73% de los tratados con satralizumab en monoterapia, permanecían sin recidivas después de 120 semanas de tratamiento.

Un 41% de los pacientes del estudio BN40898 y un 71% del BN40900 tratados con satralizumab presentaron anticuerpos contra el fármaco. La capacidad de estos anticuerpos para neutralizar el fármaco es desconocida. Los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los pacientes sin y con anticuerpos contra el fármaco.

Seguridad

En general, el tratamiento con satralizumab fue bien tolerado. La mayoría de los efectos secundarios fueron de intensidad leve o moderada. La frecuencia de efectos adversos no fue significativamente diferente en el grupo de pacientes tratados con satralizumab y con placebo, tanto si los consideramos globalmente (90% frente a 95%) como por subgrupos como infecciones, efectos adversos graves (17% frente a 21%) o efectos adversos que provocaron discontinuación del tratamiento. La tasa de reacciones en el punto de inyección fue mayor con satralizumab que con placebo.

Los efectos secundarios reportados con más frecuencia fueron nasofaringitis, infecciones de tracto respiratorio superior e infección urinaria, aunque en porcentaje similar en los pacientes tratados con satralizumab y placebo. Los pacientes tratados con satralizumab presentaron con más frecuencia leucopenia, neutropenia y trombopenia leves.

Se observó una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales en los pacientes tratados con satralizumab. Se reportaron náuseas en un 13,5% (vs. 6,8% en los tratados con placebo) y gastritis en 4 pacientes (3,8%) tratados con satralizumab mientras que no hubo ninguno en el brazo placebo.

Un 18,3% de los pacientes tratados con satralizumab, presentaron elevaciones de GOT y un 27,9% de GPT (vs. un 13,5% de GOT y un 12,2% de GPT de los tratados con placebo). En la mayoría de los casos, la elevación fue leve o moderada y transitoria, resolviéndose sin retirada del medicamento con satralizumab. Un 2,9% de los pacientes tratados con satralizumab en monoterapia y un 1,9% de los tratados con satralizumab y un inmunosupresor presentaron elevaciones por encima del triple del valor normal. Se recomienda la monitorización de niveles de GOT y GPT cada 4 semanas en los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada 3 meses hasta completar un año de tratamiento. Transcurrido este tiempo, el seguimiento analítico se hará a criterio clínico del médico responsable del tratamiento. En caso de registrarse una elevación en estos enzimas superior a 5 veces su valor normal, deberá suspenderse el tratamiento con satralizumab. Si, además de la elevación de GOT y GPT, se observa una elevación de bilirrubina, el tratamiento con satralizumab no debe reiniciarse. En caso de que no haya elevación de bilirrubina, puede retomarse una vez que se hayan normalizado la GOT y GPT, con una dosis de 120 mg cada 4 semanas, vigilando estrechamente los enzimas hepáticos y la bilirrubina.

Se ha reportado neutropenia en los pacientes tratados con satralizumab. Se recomienda monitorizar los neutrófilos entre las 4 y las 8 semanas tras el inicio del tratamiento, valorando la prolongación del seguimiento analítico si el médico responsable lo considera oportuno. En caso de que el número de neutrófilos caiga por debajo de $1 \times 10^9/L$ se debe suspender el tratamiento. En caso de trombopenia por debajo de $75 \times 10^9/L$, también se recomienda suspender el tratamiento hasta que se remonten estas cifras.

El uso de satralizumab se asoció a un incremento en el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, dado que se observó un efecto hiperlipidémico (se observó elevación de los niveles de colesterol por encima de 7,75 mmol/L en un 10,6% de los tratados con satralizumab frente a un 1,4% de los tratados con placebo, y de triglicéridos por encima de 3,42 mmol/L en un 20,2% de los tratados con satralizumab y un 10,8% de los tratados con placebo) e hipertensivo. Además, hubo dos casos de bradicardia sintomática. En el ECG, se observó una tendencia al alargamiento del intervalo QTc en un 24,4% de los pacientes tratados con satralizumab frente a un 10,9% de los tratados con placebo, que fue de escasa magnitud y no se consideró clínicamente significativa. Hubo 2 casos en los que se reportó una alteración significativa en el ritmo cardíaco, uno con bradicardia y otro con ritmo nodal, en los que la situación se resolvió espontáneamente, sin modificar el tratamiento.

Los efectos secundarios psiquiátricos aparecieron con más frecuencia en los pacientes tratados con satralizumab. Al reclutamiento, el porcentaje de pacientes que reportaron conductas o ideación suicida fue mayor entre los que posteriormente tomaron satralizumab (20,2%) que entre los asignados a placebo (6,8%). En el periodo de doble ciego, el porcentaje de pacientes que reportaron ideación suicida fue similar en ambos brazos (4,8% en los tratados con satralizumab y 4,1% en los tratados con placebo). Hubo un caso de intento de suicidio en un paciente tratado con satralizumab. La tasa de incidencia de depresión fue mayor en el grupo tratado con satralizumab que con placebo (6,7% vs. 2,7%).

Otros efectos adversos detectados, comunes a los tratamientos con anticuerpos monoclonales, fueron: artralgia (13,5%), cefalea (19,2%), migraña (3,8%), rigidez muscular (4,8%), insomnio (5,8%), reacción en el punto de inyección (12,5%), edema periférico (4,8%), prurito (5,8%), rash (8,7%), rinitis alérgica (3,8%) e hipofibrinogenemia (2,9%).

No hay datos sobre seguridad de satralizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en monos no han mostrado efectos teratógenos. En cualquier caso, es preferible evitar el uso del fármaco en caso de embarazo. Se desconoce si satralizumab pasa a la leche materna.

Precauciones

Se recomienda mantener una vigilancia especial para detectar precozmente infecciones en los pacientes tratados con satralizumab, iniciando el tratamiento específico lo

antes posible. En caso de infección activa, se debe retrasar la administración de satralizumab hasta que esta esté controlada.

Las vacunas con gérmenes vivos, aunque sean atenuados, deben evitarse en los pacientes tratados con satralizumab, dado que el perfil de seguridad del fármaco con estas vacunas no está establecido. El intervalo entre la administración de una de estas vacunas y el inicio de tratamiento con satralizumab viene determinado por la guía de uso de cada vacuna en combinación con fármacos inmunosupresores. Es aconsejable que los pacientes tengan al día el calendario de vacunación recomendado en su región cuando inicien el tratamiento con satralizumab.

Valoración del beneficio clínico

Satralizumab reduce de forma significativa el riesgo de recaída en pacientes con TENMO. Dado que, en estos trastornos, cada brote tiene un riesgo elevado de dejar secuelas importantes, esto supone un importante beneficio clínico. Además, evita los efectos secundarios derivados de la medicación necesaria para tratar un brote, fundamentalmente de las dosis elevadas de corticoides. Sin embargo, en ninguno de los dos estudios, satralizumab mostró eficacia en los objetivos secundarios principales: cambios en dolor y fatiga a las 24 semanas del inicio del tratamiento.

DISCUSIÓN

Los TENMO son cuadros relativamente huérfanos de tratamiento. Los fármacos más utilizados son azatioprina y rituximab. En el único ensayo clínico aleatorizado que ha comparado ambos fármacos, rituximab consiguió una mayor reducción en la TAR que azatioprina (22). Un estudio retrospectivo de cohortes llegó a la misma conclusión (23). Por otro lado, en un estudio prospectivo de cohortes no se detectaron diferencias significativas en la TAR entre azatioprina, micofenolato de mofetilo y rituximab (24). Un reciente meta-análisis reporta mayor eficacia de rituximab y un peor balance entre eficacia y efectos secundarios para azatioprina y micofenolato de mofetilo (25). Por esta razón, el *Neuromyelitis Optica Study Group* ha propuesto rituximab como la primera línea de tratamiento (26).

Recientemente se ha incorporado eculizumab al arsenal terapéutico contra los TENMO. Este es un anticuerpo monoclonal que se une a la fracción C5 del complemento, impidiendo su escisión en las subunidades C5a y C5b. En ensayos clínicos, ha mostrado reducción de un 94% del riesgo de sufrir una recaída con respecto a placebo. La mayoría de los pacientes (76%) tomaba concomitantemente otros fármacos inmunosupresores. Sin embargo, no se consiguieron los objetivos secundarios, puesto que no hubo cambios en la puntuación de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), en el índice de calidad de vida (EQ-5D), ni en la Escala Rankin modificada (ERM).

No obstante, el tiempo de seguimiento en los ensayos clínicos fue reducido y el número de recaídas escaso para que se vieran alteradas estas escalas, incluso en el brazo placebo.

El tratamiento en monoterapia con inebilizumab ha demostrado una reducción significativa en la frecuencia de brotes en pacientes adultos con TENMO seropositivos para AQP4-IgG. En consistencia con esto, el tratamiento con inebilizumab demostró una reducción estadísticamente significativa en el número de pacientes con empeoramiento en la escala EDSS, el número de lesiones activas detectadas por RM y el número de hospitalizaciones debidas al TENMO (20).

Satralizumab tiene un mecanismo de acción implicado en la patogenia de la enfermedad y ha demostrado su eficacia en dos ensayos clínicos, tanto asociado a otros inmunosupresores como en monoterapia.

En conjunto, los dos ensayos clínicos fase III incluyen 178 pacientes. Si descartamos los seronegativos para AQP4-IgG, en los que el fármaco no muestra eficacia, quedan un total de 119 para el análisis, 55 en el BN40898, en el que satralizumab se asoció a otro tratamiento inmunosupresor, y 64 en el BN40900, en el que se valoró la eficacia de satralizumab en monoterapia. Al no existir en el momento del diseño de los estudios un tratamiento estandarizado, el comparador fue placebo en ambos.

El beneficio obtenido con relación al placebo es a la vez estadísticamente significativo y clínicamente relevante. Los TENMO pueden ocasionar alteraciones muy incapacitantes, por pérdida de movilidad e independencia al afectar a la fuerza y sensibilidad de los miembros, alteración esfinteriana urinaria y fecal y disminución de la capacidad visual, que se van acentuando en cada brote. Al disminuir la frecuencia de brotes, se consigue limitar la discapacidad que ocasiona la enfermedad. Además, los brotes obligan a tratamientos agresivos, con dosis elevadas de corticoides que, de esta manera, se evitan.

El porcentaje de efectos secundarios total (90%) y de efectos secundarios graves (17%) no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con satralizumab y en los que se les asignó placebo (95% y 21%, respectivamente). En su mayoría fueron de intensidad leve o moderada. Los más frecuentes fueron infecciones de escasa entidad. También fueron más frecuentes los efectos secundarios gastrointestinales, náuseas y gastritis, en los pacientes tratados con satralizumab, así como los efectos secundarios psiquiátricos. Es conveniente vigilar el posible efecto cardiovascular, por la trascendencia que podría tener un evento de esta naturaleza, más tratándose generalmente de población joven, que deberá tomar la medicación durante tiempo prolongado. Así mismo, hay que hacer una monitorización analítica de transaminasas, bilirrubina y hemograma completo, especialmente al inicio del tratamiento, suspendiendo la medicación si la cifra de transaminasas es superior a 5 veces el valor normal, la de neutrófilos a 1×10^9 /L o la de plaquetas a 75×10^9 /L. En el estudio de seguimiento a largo plazo no aparecieron efectos

secundarios inesperados. En conjunto, el perfil de seguridad es mejor que el de inmunosupresores clásicos, como azatioprina o micofenolato de mofetilo, con mayor riesgo de infecciones y desarrollo de cáncer en tratamientos prolongados.

Aunque no existen estudios comparativos directos ni indirectos con las opciones de tratamiento actuales utilizadas en práctica clínica, las cifras de eficacia encontradas en los ensayos clínicos con satralizumab son mejores que las referidas en práctica clínica con los inmunosupresores clásicos, como azatioprina o micofenolato mofetil, y el perfil de seguridad es más favorable. En comparaciones indirectas mediante metaanálisis de los datos obtenidos en ensayos clínicos, eculizumab protege con mayor eficacia de las recaídas que satralizumab (HR 0,10, 95% IC 0,01- 0,65), aunque las diferencias entre los ensayos clínicos en criterios de inclusión y medicación concomitante hacen que esta posible ventaja de eculizumab haya que tomarla con cautela (21).

Por lo tanto, los datos disponibles hasta el momento no permiten establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica respecto a los tratamientos inmunosupresores o rituximab, utilizados actualmente. En un estudio aleatorizado, otro anticuerpo monoclonal anti IL-6, tocilizumab, se mostró más eficaz que azatioprina (27). Un meta-análisis indirecto, en el que se incluyen tanto ensayos clínicos como datos de práctica clínica real, sugiere que la eficacia de satralizumab sería similar a la de tocilizumab (28). La principal limitación de este análisis es la heterogeneidad de los estudios en tamaño muestral, tiempo de seguimiento, proporción de pacientes seropositivos AQP4-Ig y fármacos inmunosupresores con los que se combina el fármaco de estudio.

Un reciente meta-análisis bayesiano en red, que incluyó los 4 ensayos clínicos realizados con eculizumab y satralizumab, encuentra que la posibilidad de sufrir una recaída es menor en los pacientes tratados con eculizumab que en los tratados con satralizumab, tanto en monoterapia como combinados con otros inmunosupresores (25). Este estudio tiene limitaciones, pues la comparación no es directa y los pacientes que se incluyen en los ensayos no son iguales. Los criterios de inclusión no fueron los mismos, así como el número de fármacos inmunosupresores que podían usarse conjuntamente con la medicación de estudio. Además, la definición de brote no fue uniforme. Por ejemplo, en uno de los estudios se utilizó RM para la determinación del brote y en el resto no. Por tanto, la posible ventaja de eculizumab frente a satralizumab hay que valorarla con cautela. Por otro lado, la administración subcutánea de satralizumab supone ventajas logísticas para llevar a cabo el tratamiento con respecto a eculizumab, cuya administración es intravenosa.

Los estudios existentes no permiten establecer con seguridad si el tratamiento con satralizumab en monoterapia es superior, inferior o equivalente a las distintas terapias inmunosupresoras que actualmente se utilizan para la prevención de brotes en pacientes con

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

CONCLUSIÓN

Satralizumab ha mostrado en dos estudios fase III controlados prolongar el tiempo hasta la aparición del primer brote de la enfermedad en pacientes seropositivos para AQP4-Ig, respecto a placebo (HR 0,25; 95% IC: 0,12-0,50). No se observaron diferencias en las variables secundarias principales cambios en dolor y fatiga a las 24 semanas de tratamiento.

En relación a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes son las infecciones de escasa entidad. Es recomendable vigilar el nivel de lípidos y los factores de riesgo cardiovascular, así como la función hepática y el hemograma. Destaca, por otro lado, la mayor frecuencia de efectos secundarios psiquiátricos en los pacientes tratados con satralizumab.

Satralizumab se configura como un tratamiento de segunda línea, tras el fracaso del tratamiento inmunosupresor usado habitualmente de entrada en práctica clínica (corticoides, azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab), para pacientes mayores de 12 años con TENMO seropositivos para AQP4-Ig, con una puntuación en la escala EDSS entre 0 y 6,5. Se puede utilizar bien combinado con otro tratamiento inmunosupresor (corticoides, azatioprina o micofenolato de mofetilo), o bien en monoterapia. No se ha valorado en ensayos clínicos la combinación de rituximab y satralizumab. Se puede considerar como alternativa a eculizumab y inebilizumab, en pacientes adultos con trastorno del espectro de neuromielitis óptica (aunque eculizumab no constituye una opción para pacientes con curso monofásico). Su eficacia se ciñe a los pacientes seropositivos para AQP4-Ig.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Enspryng® (satralizumab), en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunosupresor (TIS) para el tratamiento del

trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos positivos IgG frente a la acuaporina-4 (AQP4-IgG), restringiendo su financiación a los pacientes con una puntuación en la escala EDSS entre 0 y 6,5 y tras el fracaso al tratamiento inmunosupresor usado habitualmente (inmunosupresores convencionales o biológicos) en la práctica clínica.

La elección entre Enspryng® (satralizumab) y las alternativas existentes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

Enspryng® (satralizumab) no se financia en combinación con rituximab.

REFERENCIAS

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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. EPAR: 25 July 2019 EMA/CHMP/400124/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
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. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, Jacob A, Yudina A. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021 Dec;16(4):806-817. doi: 10.1007/s11481-021-10004-9. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599742; PMCID: PMC8714620.
18. 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>.
19. European Public Assessment Report (EPAR) de Soliris® (eculizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variati-on-report/soliris-h-c-791-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf
20. European Public Assessment Report (EPAR) de Uplizna® (inebilizumab): 11 November 2021 EMA/266309/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assess-ment-report/uplizna-epar-public-assessment-report_en.pdf
21. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 May 23;66(10):1485-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74. PMID: 16717206.
22. 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>.
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.000000000000131>.
24. 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>.
25. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, Nakashima I, Tanvir I, Paul F, Pittock SJ. 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 Mar;11(1):123-135. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773597; PMCID: PMC8857350.
26. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, García-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 May;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33711580.
27. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3. PMID: 32333897; PMCID: PMC7935423.
28. Kharel S, Shrestha S, Ojha R, Guragain N, Ghimire R. Safety and efficacy of interleukin-6-receptor inhibitors in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Neurol.* 2021 Nov 23;21(1):458. doi: 10.1186/s12883-021-02488-y. PMID: 34814882; PMCID: PMC8609802.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Juan José Poza. Neurólogo del Hospital Universitario de Donostia.

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

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

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

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Rituximab	Eculizumab	Satralizumab
Administración	Intravenosa	Intravenosa	Subcutánea
Posología	Variable según los estudios: 1.- 375 mg/m ² /semana durante 4 semanas. 2.- 1000 mg/semana durante 2 semanas 3.- 100 mg/semana durante 4 semanas	Carga: 900 mg semanal durante 4 semanas Mantenimiento: 1200 mg cada 14 ± 2 días	Carga: 3 dosis de 120 mg cada 2 semanas. Mantenimiento: 120 mg/4 semanas
Indicación aprobada en FT o no	No	Sí	Sí
Efectos adversos	4,4 % de los pacientes. Reacción alérgica	92% de los pacientes, 16% con efectos adversos graves (91% de los pacientes y 15% con efectos adversos graves en el brazo placebo). Fundamentalmente, infecciones del tracto respiratorio y cefalea.	90% de los pacientes, 17% con efectos adversos graves (95% de los pacientes y 21% con efectos adversos graves en el brazo placebo). Fundamentalmente infecciones y molestias en el punto de inyección.
Utilización de recursos	Hospital de día	Hospital de día	Administración por el propio paciente