

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-178/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ravulizumab (Ultomiris®) en miastenia gravis generalizada

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular, crónica y autoinmune crónica en la cual se producen autoanticuerpos patogénicos de tipo inmunoglobulina G (IgG), que se unen a los receptores de la acetilcolina (AChR) o a moléculas funcionalmente relacionadas en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. De esta manera, se produce una disminución del número de receptores de acetilcolina en la placa motora y una alteración de la transmisión neuromuscular. Esta enfermedad se caracteriza por debilidad de los músculos esqueléticos, que aumenta típicamente con el ejercicio y el uso del músculo, generando fatiga de intensidad variable durante el día y entre distintos días. Como consecuencia, estos pacientes presentan una afectación sustancial en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. La MG evoluciona en forma progresiva o en brotes separados por remisiones de duración variable¹.

La Fundación Americana de Miastenia Gravis (MGFA, por sus siglas en inglés), clasifica la enfermedad en 5 niveles de gravedad: en el grado I, la afectación se limita a los párpados y a los músculos extraoculares y suele afectar al 15% de los pacientes con MG; a partir del grado II, se afectan otros músculos además de los oculares (formas de miastenia gravis generalizada o MGG). En ellas la afectación muscular puede ser leve (II), moderada (III) o grave (IV). El grado mayor de gravedad o crisis miasténica, cursa con fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica (V). Según los grupos musculares afectados, los grados anteriormente mencionados pueden afectar predominantemente a los músculos esqueléticos axiales y/o predominantemente a los músculos orofaríngeos o respiratorios².

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

La MG es una enfermedad rara, que en Europa afecta aproximadamente a 2 personas de cada 10 000⁵. En España se estima una prevalencia de entre 2,6 y 3,3 casos por cada 10 000 habitantes^{6,7,8}.

El diagnóstico de MG se basa en la combinación de síntomas y signos relevantes y/o un test positivo para anticuerpos específicos contra el receptor de acetilcolina y/o un estudio neurofisiológico compatible. Se detectan anticuerpos anti-AChR positivos (AChR-Ab+) en el 85% de los pacientes con MGG. Del 15% restante, el 40% tienen anticuerpos específicos contra el receptor de tirosin-quinasa muscular (MuSK). El resto pueden tener anticuerpos para otros antígenos o ser doble seronegativos (anticuerpos no detectados o no identificados)^{9,10}.

Existen distintas herramientas para medir el estado clínico de los pacientes con MG. El test cuantitativo de miastenia gravis (QMG, por sus siglas en inglés) es una escala de 13 ítems, evaluados por un clínico, con una puntuación global de entre 0 y 39 puntos. Fue considerada el método de referencia y utilizada rutinariamente como variable principal en ensayos clínicos¹¹. Sin embargo, cada vez es más habitual el uso de otra escala validada: MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living), desarrollada para evaluar los síntomas de la MG y su impacto en las actividades de la vida diaria y que consta de 8 ítems, cada uno de los cuales es valorado por el paciente con una puntuación de 0 a 3 (puntuación total de 0 a 24 puntos)^{12,13}.

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

Las terapias disponibles incluyen la timectomía, inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (siendo la piridostigmina la más utilizada), corticosteroides, inmunosupresores no esteroideos, anticuerpos monoclonales como eculizumab, rituximab (fuera de indicación) o efgartigimod alfa, inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y plasmaféresis (PLEX)^{5,14,15}.

Salvo en raras excepciones, la timectomía se debe llevar a cabo en todos aquellos pacientes con timoma y se recomienda también en aquellos pacientes sin timoma con MGG AChR-Ab+ de entre 18 y 50 años de edad. También se puede considerar en pacientes con MGG sin anticuerpos anti-AChR detectables que no respondan adecuadamente a la terapia inmunosupresora o para evitar o minimizar los efectos adversos intolerables de la misma^{8,9}.

El tratamiento sintomático con piridostigmina se utiliza como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes. Aquellos pacientes que no alcanzan los objetivos de tratamiento con piridostigmina, se tratan con corticoides o con inmunosupresores no esteroideos cuando los primeros están contraindicados, se rechazan o se requieren dosis relativamente

elevadas de corticoides para el control adecuado de la enfermedad. Los inmunosupresores no esteroideos que se pueden utilizar en MG son azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrólimus, ciclosporina y metotrexato. La PLEX y las IVIg, como tratamiento a corto plazo, son el pilar para manejar las crisis miasténicas; además, se utilizan como tratamiento a corto plazo en pacientes con insuficiencia respiratoria o disfagia, como preparación para la cirugía en pacientes con alteración bulbar o cuando se necesita una respuesta rápida al tratamiento^{8,9}.

Usualmente, los pacientes con MGG que no responden o continúan sintomáticos a pesar del tratamiento a largo plazo con corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras distintas, utilizadas a dosis y duración adecuadas, o que tienen efectos adversos graves al tratamiento inmunosupresor, se denominan refractario⁸. La prevalencia exacta de la MGG refractaria es desconocida, pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con MG⁹. En España, el 12% de los pacientes con MG no están controlados tras el uso de corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras¹⁶. En estos pacientes, además del tratamiento inmunosupresor ya mencionado, se puede considerar el tratamiento de mantenimiento con IVIg, así como el PLEX, ciclofosfamida o rituximab. Adicionalmente, eculizumab está indicado para pacientes con MGG refractaria que sean AChR-Ab+^{11,12,17}.

Recientemente han obtenido autorización en la UE dos nuevos fármacos: ravulizumab y efgartigimod alfa, indicados ambos como tratamiento complementario a la terapia estándar para pacientes adultos con MGG con anticuerpos positivos frente a AchR^{18,19}. Sus principales características se resumen en la tabla 1 del anexo.

Ravulizumab (Ultomiris®)^{19,20}

Ravulizumab ha recibido autorización como tratamiento para pacientes adultos con MGG con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina (AChR-Ab+) de forma complementaria al tratamiento convencional.

También está autorizado en síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

La pauta posológica recomendada en MGG consiste en una dosis de carga (2400-3000 mg) seguida de dosis de mantenimiento (3000-3600 mg), que se administra una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga, y se basa en el peso corporal del paciente (ver ficha técnica).

El PLEX o la administración de IVIg han mostrado reducir los niveles séricos de ravulizumab, por lo que aquellos pacientes en tratamiento con ravulizumab y PLEX requerirán dosis complementarias de ravulizumab (ver ficha técnica).

A fecha de redacción de este informe, ravulizumab se comercializa en viales de concentrado para solución para perfusión de 300 mg/3 ml y de 1100mg/11 ml. Se debe administrar por perfusión intravenosa, durante un tiempo mínimo variable en función del peso corporal. Debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.

Farmacología^{19,20}

Ravulizumab es un anticuerpo monoclonal IgG2/4K que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad precursora del complejo de ataque a la membrana, [MAC o C5b-9]) e impidiendo la generación de C5b-9. En la MGG, la activación incontrolada del complemento terminal impulsada por autoanticuerpos, con lisis y activación dependientes del MAC y la inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular, provocan la pérdida de AChR y el fallo de la transmisión neuromuscular.

La media (desviación estándar, DE) de la semivida de eliminación de ravulizumab en pacientes adultos con MGG es de 56,6 (8,36) días.

Eficacia^{19,20,21}

Se dispone de un ensayo pivotal en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de ravulizumab en pacientes adultos con MGG: el ensayo ALXN1210-MG-306 (EudraCT: 2018-003243-39, CHAMPION-MG²¹). Este ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico consta de un periodo de cribado de hasta 4 semanas, un periodo doble ciego, aleatorizado y controlado de 26 semanas (periodo controlado aleatorizado o PCA) en el que los pacientes recibieron ravulizumab o placebo, y un periodo de extensión abierta (OLE) de hasta 4 años en el que todos los pacientes recibieron ravulizumab (en curso a fecha de redacción de este informe, se dispone de datos preliminares hasta la semana 60). No se realizaron estudios específicos de dosis respuesta para esta indicación. La dosis recomendada es la aprobada para SHUa y HPN.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos y de ≥ 18 años de edad, diagnosticados de MGG al menos 6 meses antes de la visita de cribado, con una prueba serológica positiva para AChR, clase II a IV según la clasificación clínica de la MGFA, puntuación total ≥ 6 en la escala de las actividades de la vida diaria en MG (MG-ADL) con peso corporal ≥ 40 kg y uno de los siguientes (ya sea histórico o durante el cribado):

- prueba de transmisión neuromuscular anormal demostrada por electromiografía de fibra única o estimulación nerviosa repetitiva.
- prueba de anticolinesterasa positiva.

- mejora demostrada de los signos de la MG con el tratamiento con inhibidores orales de la AChE.

Los pacientes fueron excluidos del estudio si tenían un timoma activo o no tratado, antecedentes de carcinoma gástrico o neoplasia gástrica (a no ser que se considerara curada con un tratamiento adecuado y no hubiera habido evidencia de recurrencia al menos en los 5 años previos del cribado); timectomía, timomectomía o cualquier cirugía gástrica en los 12 meses previos al cribado; características clínicas compatibles con crisis o exacerbación de MG, o deterioro clínico por MG en el momento de la visita de selección o en cualquier momento anterior a la aleatorización; si habían recibido IVIg o PLEX en los 28 días previos a la aleatorización, o rituximab en los 6 meses previos; o si habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento (p.ej., eculizumab), entre otros.

Para reducir el riesgo de infección meningocócica por *Neisseria meningitidis*, todos los pacientes debían haber sido vacunados contra las infecciones meningocócicas en los 3 años anteriores, o en el momento de iniciar el tratamiento con el medicamento del estudio. Los pacientes que iniciaron el tratamiento con el medicamento del estudio menos de 2 semanas después de recibir la vacuna antimeningocócica debían recibir tratamiento antibiótico profiláctico adecuado hasta 2 semanas después de la vacunación.

Se permitió el uso de otros tratamientos para la MG, como los inhibidores de colinesterasa, los tratamientos inmunosupresores (TIS), y, en ciertas condiciones, las IVIg y PLEX. En general, las dosis de los fármacos usados contra la MG de forma concomitante se debían mantener estables durante el PCA, salvo circunstancias excepcionales justificadas por la situación clínica del paciente.

A los pacientes que recibían TIS (corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo o tacrólimus) se les permitió continuar con dicho tratamiento a lo largo del estudio, siempre que hubieran utilizado dosis estables durante periodos de tiempo determinados para cada uno de ellos. Se permitió asimismo el tratamiento de rescate (p. ej., con corticosteroides a dosis altas, PLEX o IVIg) si un paciente experimentaba un deterioro clínico definido en el protocolo. Durante el ensayo, se prohibió el uso de rituximab y de cualquier inhibidor del complemento.

Los pacientes se estratificaron por regiones (Norteamérica, Europa, Asia-Pacífico, y Japón) y fueron aleatorizados 1:1 para recibir ravulizumab (n = 86) o placebo (n = 89).

La variable primaria fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en la puntuación total en la escala MG-ADL.

El ensayo se diseñó para controlar el error de tipo I bilateral $\alpha = 0,05$. La hipótesis nula primaria debía probarse primero con $\alpha=0,05$. Si era estadísticamente significativa, se

comprobaba la superioridad de 5 hipótesis secundarias (las variables secundarias del estudio) mediante un procedimiento cerrado con el siguiente orden:

1. Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación total de la escala *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG)¹¹ en la semana 26.
2. Proporción de pacientes con una mejoría de al menos 5 puntos en la puntuación total de la escala QMG (tasa de respondedores QMG) desde el valor basal en la semana 26.
3. Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación total de la escala *Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life* (MG-QOL15r) en la semana 26. En dicha escala validada, el rango oscila entre 0 y 30 puntos. Las puntuaciones más altas indican una mayor disfunción e insatisfacción relacionada con la MG.
4. Cambio con respecto al valor inicial en la puntuación total de la escala *Neurological Quality of Life Fatigue* (Neuro-QOL Fatiga) en la semana 26. En esta escala validada de 19 ítems, el intervalo de la puntuación total es de 19 a 95. Las puntuaciones más altas indican mayor fatiga y mayor impacto de la MG en las actividades.
5. Proporción de pacientes con una mejora de al menos 3 puntos en la puntuación total de la escala MG-ADL (tasa de respondedores MG-ADL) desde el valor basal en la semana 26.

Las pruebas se realizaron jerárquicamente, de la primera a la quinta, y si no se alcanzaba significación estadística (valor $p > 0,05$), los resultados de las variables posteriores no se consideraban estadísticamente significativas, si bien se calcularon los estimadores puntuales y los IC 95% para todas ellas, independientemente del resultado del procedimiento cerrado.

Los cálculos de potencia y de tamaño de muestra se basaron en el cambio en la puntuación total MG-ADL observado en el ensayo pivotal de eculizumab, el ensayo REGAIN²², en el que el efecto de eculizumab con respecto a la escala MG-ADL desde el nivel basal hasta la semana 26 se estimó en -1,9 puntos (IC 95%: -3,27; -0,55). Basándose en la suposición de que el estudio CHAMPION-MG proporcionaría resultados similares, se calculó que serían necesarios un total de 160 pacientes para garantizar una potencia de al menos el 90% para rechazar la hipótesis nula de ausencia de efecto del tratamiento según la escala MG-ADL con una tasa de error de tipo I del 5%.

La población incluida estaba equilibrada entre ambos sexos (50,9% mujeres), era mayoritariamente de raza blanca (73,1%), tenía una edad media de 55,6 años en la primera administración de fármaco y una edad media al diagnóstico de MG de 46,1 años. La mayoría tuvieron como primera manifestación clínica de la MG la MGG (71,4%) y se clasificaban como clase IIIa de la MGFA (32,0%) en el momento basal, con puntuaciones medias en las escalas

MG-ADL y QMG de 9,0 puntos y de 14,7 puntos, respectivamente. El 60% de los pacientes había sufrido alguna exacerbación de la MG antes del cribado y el 21,7% había sufrido alguna crisis de MG (ver tabla 2 en el anexo).

Todos los pacientes, excepto uno, habían recibido al menos un tratamiento para la MGG antes de entrar en el ensayo. Al inicio del estudio, el 90,0% de los pacientes recibía tratamiento con algún TIS (siendo los TIS más común los corticosteroides (69%)). Los medicamentos para la MG más utilizados durante el PCA fueron el bromuro de piridostigmina (65,7%), la prednisona (45,1%) y el micofenolato de mofetilo (26,9%). El 47,4% de los pacientes utilizaba 2 TIS (placebo: 52,8%; ravulizumab 41,9%) durante el PCA, siendo la combinación más frecuente (18,3%) la de corticosteroides y micofenolato de mofetilo (placebo: 22,5%; ravulizumab 14,0%). Durante el PCA, el 10,3% de los pacientes utilizaron IVIg (placebo: 14,6%; ravulizumab: 5,8%) y el 1,7% de los pacientes utilizó PLEX (placebo: 1,1%; ravulizumab: 2,3%).

El 70,3% de los pacientes siguieron tomando corticosteroides durante el PCA (placebo: 74,2%; ravulizumab 66,3%). Se produjeron cambios (introducción, interrupción o aumento o disminución de la dosis) en los TIS en el 24% de los pacientes (placebo: 21%; ravulizumab: 27%) durante el PCA. El cambio más frecuente fue el inicio de IVIg debido al empeoramiento de los síntomas de la MG (10,0%).

Todos los pacientes utilizaron medicamentos para la MG concomitantes durante el OLE. El bromuro de piridostigmina (64,6%), la prednisona (54,4%) y el micofenolato de mofetilo (34,2%) fueron los tratamientos concomitantes más utilizados. Los TIS más utilizado durante el OLE fueron los corticosteroides (72,2%). El 39,2% de los pacientes utilizó dos TIS durante el OLE, siendo la combinación más frecuente (21,5%) la de corticoesteroides y micofenolato mofetilo (34,2%). Durante el OLE, el 6,3% de los pacientes utilizaron IVIg y el 3,8% de los pacientes utilizaron PLEX.

Un total de 162 (92,6 %) pacientes (79 del grupo de ravulizumab y 83 del grupo placebo) completaron el PCA de 26 semanas del estudio CHAMPION-MG, correspondiendo al 93,3% (83 pacientes) de los pacientes incluidos en el brazo placebo y al 91,9% (79 pacientes) del brazo ravulizumab al inicio del ensayo.

La reducción desde el inicio hasta la semana 26 de la media de mínimos cuadrados [error estándar (SE)] en la puntuación total de la escala MG-ADL fue significativamente mayor en el grupo de ravulizumab (-3,1 [0,38] en comparación con el grupo de placebo (-1,4 [0,37]; diferencia media entre tratamientos: -1,6; IC 95%: -2,6; -0,7; p = 0,0009) (ver tabla 3 en el anexo). Se realizaron seis análisis de sensibilidad preespecificados, de los cuales todos salvo uno fueron estadísticamente significativos.

En cuanto a las variables secundarias, se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de ravulizumab en comparación con el grupo de placebo para las primeras dos

variables secundarias (puntuación QMG y tasa de respondedores QMG, ambas a las 26 semanas). En concreto, para el valor de la escala QMG, la diferencia de las medias de mínimos cuadrados entre los dos grupos fue de -2,0 puntos (IC95%: -3,2; -0,8; $p=0,0009$). En cuanto a la tasa de respondedores QMG, el 30,0% de los pacientes en tratamiento con ravulizumab y el 11,3% de los pacientes tratados con placebo (ambos porcentajes ajustados) consiguieron una mejoría en la escala QMG de al menos 5 puntos (OR= 3,350; IC 95%: 1,443; 7,777; $p=0,0052$).

La reducción desde el inicio hasta la semana 26 de la media de mínimos cuadrados [error estándar (SE)] en la puntuación total de la escala MG-QOL15r fue de -3,3 [0,71] puntos para ravulizumab y de -1,6 (0,70) para placebo (diferencia media= -1,7; IC95%: -3,4; 0,1; p no significativa). Dado que la diferencia de tratamiento no alcanzó significación estadística, no se pudo evaluar formalmente la significación estadística de las variables secundarias situadas posteriormente en la escala de análisis jerárquico y sólo se dispone de los valores p nominales para el cambio desde el valor basal en la puntuación de Neuro-QoL-Fatigue y la tasa de respondedores MG-ADL en la semana 26.

Resultados de eficacia en el periodo OLE

Entraron en el periodo OLE 77 pacientes (89,5%) del brazo de ravulizumab y 81 (91,0%) del brazo de placebo. Dicha fase OLE sigue en curso en el momento de redacción de este informe y únicamente se dispone de datos de 79 pacientes (38 del grupo que había recibido ravulizumab durante el PCA y 41 del grupo de placebo) con seguimiento hasta la semana 52 en el momento del análisis.

La mejora en la puntuación total del MG-ADL observada durante el PCA en ambos grupos se mantuvo desde la semana 26 hasta la semana 60 (cambio medio de mínimos cuadrados en la semana 60 en el grupo ravulizumab -4,0 [IC95%: -4,8; -3,1]; en el grupo placebo, -3,3 [IC 95%: -4,3; -2,2]). Asimismo, la mejora en la puntuación total del QMG observada durante el PCA en ambos grupos se mantuvo desde la semana 26 hasta la semana 60 (cambio medio de mínimos cuadrados en la semana 60 en el grupo ravulizumab -4,1 [IC95%: -5,4; -2,9]; en el grupo placebo -3,8 [IC 95%: -5,1; -2,4]).

En el OLE, se permitió ajustar los TIS concomitantes. El 47,8% de los pacientes notificaron un cambio en el uso del TIS durante este periodo. El cambio más común fue una disminución de los corticosteroides (28,0%), y la razón más común para la disminución fue la mejora de los síntomas de la MG (21,7%).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Entre las principales limitaciones de este ensayo se encuentra el escaso número de pacientes incluido y el seguimiento relativamente corto, teniendo en cuenta la cronicidad de la MG. Se puede considerar que la base de datos de seguridad presenta ciertas limitaciones, especialmente en lo que respecta a los acontecimientos menos frecuentes o tardíos; sin embargo, la MG es una enfermedad poco prevalente y es complicado el reclutamiento de un mayor número de pacientes.

En cuanto a la validez externa, la población incluida en el ensayo es ligeramente más joven que la población general con MGG^{4,5}.

Se ha de tener en cuenta que, en el ensayo CHAMPION-MG, ravulizumab se ensayó frente a placebo, y no frente a alguno de los tratamientos disponibles para la MGG, si bien se utilizó como medicamento adicional a la terapia estándar. La ausencia de comparaciones directas con otras alternativas en esta indicación dificulta el posicionamiento de los distintos medicamentos en MGG.

En el ensayo CHAMPION-MG, al igual que en otros ensayos clínicos en MGG^{22,23,24,25,26}, se detectaron respuestas relativamente altas en el grupo placebo. La causa subyacente no está completamente dilucidada; sin embargo, las expectativas de beneficio al participar en un ensayo clínico, la regresión a la media o la naturaleza fluctuante de la enfermedad pueden estar relacionadas con los resultados obtenidos en el brazo placebo.

Por otra parte, aún no se dispone de los resultados finales del periodo de extensión OLE, que informarán de la eficacia y seguridad de ravulizumab en MGG a más largo plazo (4 años de seguimiento), y los datos de que se dispone corresponden a menos de la mitad de la población aleatorizada inicialmente.

Evaluaciones por otros organismos

- Haute Autorité de Santé (HAS, Francia): ravulizumab aporta un valor clínico añadido menor (ASMR grado IV) para el tratamiento de pacientes adultos con MGG y AChR-Ab+ que permanecen sintomáticos²⁷. Recomienda el uso en combinación con el tratamiento estándar (incluidos los inmunosupresores de primera línea), en pacientes adultos con MGG y AChR-Ab+ que permanezcan sintomáticos a pesar de una terapia bien controlada. Indica que los datos actuales no permiten posicionar a ravulizumab en relación con eculizumab y efgartigimod alfa por la ausencia de datos comparativos.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA, Alemania): no hay datos adecuados para evaluar el beneficio añadido de ravulizumab, en comparación con los tratamientos comparadores adecuados (efgartigimod alfa, y eculizumab en pacientes refractarios) en pacientes adultos con MGG y AChR-Ab+ que cumplen los requisitos para recibir

terapia adicional al tratamiento estándar. Por lo tanto, concluyen que no se ha demostrado un beneficio adicional con ravulizumab²⁸.

Seguridad²⁰

En global, 86 pacientes estuvieron expuestos a ravulizumab durante el PCA, y un total de 127 pacientes recibieron al menos una dosis de ravulizumab, ya fuera en el PCA o en el OLE. El 91,9% de los pacientes en el brazo de ravulizumab completaron el PCA de 26 semanas, frente al 93,3% de los pacientes incluidos en el grupo placebo. De entre los sujetos del brazo ravulizumab que abandonaron el ensayo, dos se produjeron por fallecimiento (uno por razones relacionadas con el COVID-19) y dos por decisión del paciente.

Durante el PCA, el 90,7% de los pacientes del grupo ravulizumab sufrieron algún EA, frente al 86,5% de los pacientes del grupo placebo. Por su parte, de entre los pacientes que recibieron al menos una dosis de ravulizumab, ya fuera durante el PCA o durante el OLE, el 86,6% sufrió al menos un EA (el 85,8% durante los primeros 6 meses y el 35,1% desde el sexto al duodécimo mes).

Durante el PCA, los EA notificados con mayor frecuencia fueron cefalea (placebo: 25,8%; ravulizumab: 18,6%), diarrea (placebo: 12,4%; ravulizumab: 15,1%) y náuseas (placebo: 10,1%; ravulizumab: 10,5%). Los EA notificados con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido al menos una dosis de ravulizumab, fueron cefalea (18,1%), diarrea (12,6%) y náuseas (10,2%). De los pacientes que experimentaron cefalea, la mayoría de los EA (24 de 30 eventos) se produjeron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Durante el PCA, el 23,3% de los pacientes del brazo de ravulizumab y el 15,7% del brazo de placebo experimentaron algún EA grave. En el OLE, cuarenta y un pacientes experimentaron al menos un EA grave (24,3%, 75 acontecimientos), y seis pacientes tuvieron EA graves que el investigador consideró relacionados con el fármaco del estudio: 4 pacientes del grupo placebo (dos casos de celulitis, un caso de herpes zóster y otro caso de reacción relacionada con la infusión) y 2 pacientes del grupo ravulizumab (disfagia y tendinitis).

Se produjeron un total de 7 muertes tras un seguimiento de 60 semanas (2 en el PCA y 5 en el OLE). El investigador no relacionó ninguna de ellas con el fármaco del estudio.

Cuatro (4,5%) pacientes del grupo placebo y 7 (8,1%) pacientes del grupo ravulizumab tuvieron EA graves relacionados con infecciones e infestaciones; todos los EA graves de infecciones se observaron en un paciente cada uno, con la excepción de la neumonía COVID-19 (dos pacientes del brazo ravulizumab) y la celulitis (dos pacientes tratados con placebo).

Dos pacientes del grupo de ravulizumab tuvieron como EA grave un accidente cerebral isquémico transitorio. El investigador consideró que ninguno de dichos EA estaba relacionado con el fármaco del estudio: un paciente tenía antecedentes de taquicardia supraventricular, hipertensión y arteriopatía coronaria y el otro paciente tenía antecedentes de hipertensión y dislipidemia.

Un paciente del grupo de ravulizumab tuvo un EA grave de intento de suicidio por el que fue hospitalizado. El paciente tenía antecedentes de depresión e intento de suicidio y el investigador consideró que este EA no estaba relacionado con el fármaco del estudio.

Un total de 3 pacientes en el grupo que recibió ravulizumab tanto en el PCA como en el periodo OLE tuvieron EA graves que condujeron a la interrupción del fármaco del estudio: los EA graves de úlcera cutánea infectada y neumonía por COVID-19 con desenlace fatal ocurrieron en un paciente cada uno durante el PCA; y un EA grave de MG ocurrió en un paciente durante el PCA. Un total de 30 (17,8%) pacientes tratados con ravulizumab experimentaron EA de gravedad máxima de grado 3. Todos los EA de grado 3 se produjeron en un paciente cada uno, a excepción de pirexia, neumonía, síncope, disnea, urticaria e hipertensión (2 pacientes cada uno) y miastenia gravis (4 pacientes). Siete (4,1%) pacientes experimentaron EA que tuvieron una gravedad máxima de grado 4: cefalea, hipotensión, rotura venosa, apendicitis, artritis bacteriana, neumonía COVID-19 y sospecha de COVID-19.

El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones a la infusión durante el PCA fue similar entre los grupos de tratamiento (32,6% vs. 61,5%). La reacción a la infusión más frecuente fue la cefalea (ravulizumab 11,6% vs. placebo 15,7%). De entre todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de ravulizumab, 59 (34,9%) notificaron reacciones a la infusión. Las más frecuentes fueron cefalea (11,2%) y náuseas (6,5%). Un total de 9 infusiones en 8 pacientes tuvieron que ser interrumpidas debidas a EA. En 7 de los 8 pacientes, la perfusión se reinició y completó posteriormente.

Se incluyeron como EA de especial interés las infecciones meningocócicas, si bien no se notificó ningún acontecimiento durante el periodo analizado. Sin embargo, un paciente del grupo placebo que cambió a ravulizumab durante el OLE tuvo un EA grave no mortal de meningitis de etiología desconocida. El paciente había recibido la vacuna meningocócica antes de entrar en el estudio. El investigador consideró que el acontecimiento estaba relacionado con ravulizumab, siendo compatible con meningitis bacteriana parcialmente tratada. No se tomó ninguna medida respecto a ravulizumab en respuesta a este acontecimiento y el paciente siguió recibiendo dicho fármaco.

No se observaron anticuerpos anti-ravulizumab tras la administración de ravulizumab en ningún paciente durante el PCA. Todos los resultados de las pruebas de anticuerpos neutralizantes de fármacos fueron negativos.

Los análisis del perfil de seguridad por factores intrínsecos (sexo, raza, edad, ubicación geográfica) o extrínsecos (uso de terapia inmunosupresora al inicio del estudio) no identificaron subgrupos sensibles que se considerara que influyeran en el perfil de seguridad global de ravulizumab.

Valoración del beneficio clínico²⁰

El tratamiento con ravulizumab en pacientes con MGG y AChR-Ab+ ha demostrado ser superior, de forma estadísticamente significativa, a placebo, en cuanto al cambio medio en la puntuación MG-ADL (variable principal), al cambio medio en la puntuación QMG (primera variable secundaria) y a la tasa de respondedores QMG (segunda variable secundaria). Estos resultados implican una reducción en la discapacidad funcional evaluada por los pacientes (MG-ADL) y por médicos cualificados (QMG).

Sin embargo, el beneficio clínico proporcionado por la disminución de -1,6 puntos en el cambio medio de la puntuación MG-ADL se puede considerar incierto, ya que no alcanzaría los umbrales de significación clínica establecidos en la literatura para esta escala (es decir, una reducción de al menos -2 puntos^{29,30,31}), si bien el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés), de la Agencia Europea de Medicamentos consideró que estos umbrales debían utilizarse para analizar la respuesta individual de cada paciente y no como punto de referencia para un efecto medio poblacional del tratamiento con el fármaco, a pesar de que este criterio podría considerarse como un valor de corte basado en un enfoque individual. A este respecto, el 63,9% de los pacientes tratados con ravulizumab y el 53,0% de los tratados con placebo mostraron una reducción de 2 puntos en la puntuación MG-ADL, siendo la diferencia observada del 10,9% de difícil interpretación. Además, no se alcanzó el resultado previsto en el cálculo del tamaño muestral para el ensayo CHAMPION-MG (en torno a -1,9 puntos de diferencia en la puntuación MG-ADL entre ravulizumab y placebo, que fue el valor que se obtuvo en el ensayo pivotal de eculizumab¹⁶).

En cuanto al beneficio clínico que supondría la reducción en la puntuación de la escala QMG de -2,0 puntos (IC95%: -3,2; -0,7), igualmente se consideraría incierto, teniendo en cuenta que la reducción mínima establecida como clínicamente significativa en la bibliografía para esta escala es de -3 o -3,5 puntos^{29,30,31}.

Respecto al mantenimiento del efecto a largo plazo, no se dispone por el momento de los datos finales de la fase OLE, y los datos disponibles corresponden a menos de la mitad de la población aleatorizada inicialmente en el ensayo (79 pacientes, 45,1%). Si bien los resultados disponibles actualmente indican que el beneficio se mantendría a lo largo del tiempo, las limitaciones comentadas dificultan la evaluación del beneficio clínico a largo plazo.

Discusión²⁰

La MG es una enfermedad autoinmune que afecta a la unión neuromuscular y produce debilidad en la musculatura esquelética, afectando sustancialmente a la calidad de vida y las actividades de la vida diaria de los pacientes afectados. En uno de cada diez pacientes con MG, los síntomas se limitan a los músculos oculares extrínsecos, pero en la mayoría de los pacientes, los síntomas progresan y afectan a otros músculos (MGG). Aproximadamente el 10% de los pacientes con MGG son refractarios a los tratamientos disponibles actualmente. Entre el 15 y el 20% de los pacientes con MG sufren una crisis miasténica al menos una vez en sus vidas, lo que constituye una complicación potencialmente mortal en la que la mayoría de los pacientes requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Ravulizumab está indicado como tratamiento para pacientes adultos con MGG y AChR-Ab+ de forma complementaria al tratamiento convencional. El ensayo CHAMPION-MG incluyó pacientes con MGG sintomática (puntuación total ≥ 6 en la escala MG-ADL), clase II-IV según la clasificación de la MGFA. Todos los pacientes, excepto uno, habían recibido al menos un tratamiento para la MGG antes de entrar en el ensayo. En torno al 90% de los pacientes recibía tratamiento con algún TIS al inicio del ensayo, y casi la mitad de los pacientes utilizaba 2 TIS. La puntuación basal media en la escala MG-ADL era de 9,0 puntos, y de 14,7 puntos en la escala QMG; lo que indica que los pacientes presentaban síntomas importantes a pesar del tratamiento que estaban recibiendo.

La diferencia entre ravulizumab y placebo en el cambio de la puntuación de la escala MG-ADL en la semana 26 fue de -1,6 puntos (IC95%: -2,6; -0,7); mientras que fue de -2,0 puntos (IC95%: -3,2; -0,7) para la escala QMG. El 30,0% de los pacientes tratados con ravulizumab tuvo una reducción ≥ 5 puntos en la escala QMG, frente al 11,3% (OR=3,35; IC 95%: 1,44; 7,78). La diferencia en el cambio medio de la puntuación MG-ADL no alcanzó los umbrales de significación clínica establecidos en la literatura de al menos -2 puntos, al igual que la diferencia en el cambio medio de la puntuación QMG, con un umbral de significación clínica de -3 o -3,5 puntos y por lo tanto no se considera clínicamente relevante. Sin embargo, se observa cierta coherencia en las tasas de respuesta notificadas tanto desde la perspectiva del paciente (escala MG-ADL) como del médico (escala QMG), superiores para ravulizumab frente a placebo.

El mantenimiento del efecto de ravulizumab más allá de las 26 semanas de tratamiento doble ciego se basa en el periodo de extensión abierta aún en curso, en el que los participantes en el ensayo CHAMPION-MG son tratados con ravulizumab y seguidos hasta 4 años. Con las limitaciones que supone el diseño abierto, el hecho de que el estudio aún está en curso, y que se dispone de datos de relativamente pocos pacientes, los resultados actualmente disponibles sugerirían que el efecto se mantiene a largo plazo.

El perfil de seguridad de ravulizumab es coherente con el conocido en otras indicaciones, sin hallazgos inesperados; no obstante, cabe señalar que la información disponible en MGG procede de una base de datos de seguridad muy limitada en cuanto al tiempo y al número de pacientes incluidos (este último aspecto justificable por la baja prevalencia de la enfermedad). La infección meningocócica sigue siendo un importante riesgo identificado para ravulizumab basado en el mecanismo de acción, los resultados de los estudios clínicos y la experiencia a largo plazo con ravulizumab, si bien durante el periodo analizado del ensayo CHAMPION-MG no se detectó ningún caso.

Recientemente, efgartigimod alfa ha sido autorizado en la UE con una indicación similar a la discutida en este informe: complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGG y AChR-Ab+. Efgartigimod alfa es un fragmento Fc derivado de la inmunoglobulina G1 que se une al receptor neonatal para el Fc (FcRn), lo que provoca una reducción de los niveles de IgG patológicos circulantes¹⁸. Asimismo, eculizumab, que es un inhibidor del complemento como ravulizumab, está autorizado para el tratamiento de pacientes con MGG refractaria con AChR-Ab+¹⁷.

La eficacia del tratamiento con efgartigimod alfa se evaluó en el ensayo ARGX-113-1704, un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 26 semanas, que incluyó pacientes con MGG clase II a IV, con y sin AChR-Ab+, con puntuación MG-ADL ≥ 5 , y tratados con dosis estables de otros medicamentos para la MG. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de pacientes respondedores tras un ciclo de tratamiento según la escala MG-ADL (definidos como aquellos que presentan una reducción de al menos 2 puntos en la puntuación total MG-ADL en comparación con la puntuación basal, de forma sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas). El resultado de esta variable, de entre la población AchR-Ab+, fue del 68% para efgartigimod alfa y del 30% para placebo (OR=4,95; IC 95%: 2,21;11,53; $p < 0,0001$), con un cambio medio desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL fue de -4,10 puntos (IC95%: -5,01;-3,20) en el grupo efgartigimod alfa frente a -1,269 puntos (IC 95%: -2,20;-0,34) en el grupo placebo. La primera variable secundaria, el porcentaje de pacientes respondedores tras un ciclo de tratamiento según la escala QMG (definidos como aquellos que presentan una reducción de al menos 3 puntos en la puntuación total del test QMG, sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas) de entre la población AchR-Ab+ fue del 63% para efgartigimod alfa y del 14% para placebo (OR= 10,48; IC95%: 4,18; 31,20; $p < 0,0001$). Los criterios utilizados para definir a los pacientes respondedores están en línea con la magnitud de cambio que se considera clínicamente relevante en estas escalas, por lo que los resultados pueden considerarse clínicamente relevantes³².

La eficacia del tratamiento con eculizumab para pacientes con MGG refractaria fue evaluada en el ensayo REGAIN: un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo de 26 semanas de duración. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel basal en la puntuación total MG-ADL en la

semana 26 para eculizumab en comparación con placebo. El análisis principal de la escala MG-ADL fue un análisis de covarianza de peor rango; la diferencia entre los tratamientos fue de -11,7 (IC95%: -24,3; 0,96; $p=0,0698$; no significativo). El cambio medio [error estándar] en la escala MG-ADL fue de -4,2 [0,49] para los pacientes tratados con eculizumab y de -2,3 [0,48] para los pacientes del grupo placebo; con una diferencia de la media de mínimos cuadrados de -1,9 (IC95%: -3,3 a -0,6; $p=0,0058$). El 40% (25/63) y el 60% (37/62) de los pacientes tratados con placebo y eculizumab, respectivamente, alcanzaron una disminución ≥ 3 puntos en la escala MG-ADL en la semana 26 sin tratamiento de rescate, lo que supone una diferencia del 20% (IC95%: 2,8; 37,2; $p=0,0229$)^{20,33}.

Los tres ensayos han incluido pacientes con MGG de clase II a IV, aunque los ensayos de eculizumab y ravulizumab exigían una puntuación MG-ADL basal de 6 o más puntos mientras que el ensayo de efgartigimod alfa aceptaba pacientes con una puntuación menor, de 5 o más puntos. Sin embargo, los valores basales medios de MG-ADL (9,0 y 9,1) y QMG (15,9 y 14,8) de las poblaciones incluidas en los ensayos de efgartigimod alfa y ravulizumab, respectivamente, fueron similares; mientras que los pacientes incluidos en el ensayo de eculizumab presentaban un peor estado basal, con 10,5 puntos de media en la escala MG-ADL y 17,3 puntos en la escala QMG.

Eculizumab está autorizado para el tratamiento de pacientes con MGG refractaria a otros tratamientos, lo que representa aproximadamente el 10% de los pacientes con MGG³. La indicación autorizada para ravulizumab y efgartigimod alfa no está restringida a pacientes refractarios al tratamiento convencional, por lo que podrían suponer una opción de tratamiento para una población más amplia que eculizumab. El ensayo clínico llevado a cabo con eculizumab define como refractarios a aquellos pacientes que no han respondido a 2 o más tratamientos inmunosupresores durante al menos un año o aquellos que no han respondido a al menos un tratamiento inmunosupresor y que requieren tratamiento con IVIg, PF o RP al menos 4 veces durante un año sin control de los síntomas. Aunque las características basales de los pacientes incluidos en los ensayos de ravulizumab y de efgartigimod alfa representan a poblaciones ampliamente tratadas, se desconoce cuáles fueron las proporciones de pacientes que cumplían estas características.

Se carece de comparaciones directas publicadas entre ravulizumab, eculizumab y efgartigimod alfa. No obstante, los resultados de eficacia obtenidos en el ensayo de efgartigimod alfa son más sólidos que los obtenidos en el ensayo de ravulizumab, ya que se alcanzan los umbrales considerados como clínicamente relevantes para las escalas de MGG. En cuanto a eculizumab, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en la variable principal; y la diferencia en el cambio medio en la escala MG-ADL fue de -1,9 puntos (IC95%: -3,3 a -0,6), mayor que en el ensayo CHAMPION-MG. Aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de eculizumab en algunos de los análisis de sensibilidad y en algunas variables secundarias (el análisis de la diferencia de la media de mínimos cuadrados sí fue significativo y el análisis de respuesta

muestra una diferencia del 20% entre los grupos eculizumab y placebo, a pesar de exigir un umbral mayor (una reducción de 3 o más puntos) que el considerado en el ensayo de efgartigimod alfa), la relevancia clínica de los resultados de eculizumab se puede considerar cuestionable.

Se dispone de un metanálisis en red que compara la eficacia de diversos principios activos (efgartigimod alfa, eculizumab, ravulizumab, rituximab, zilucoplan y rozanolixizumab, estos dos últimos no disponibles en España a la fecha de redacción de este informe) en pacientes con MGC en cuanto a las variables MG-ADL y QMG³⁴. Los autores realizaron asimismo una clasificación según el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA).

Las comparaciones indirectas en cuanto a MG-ADL sólo mostraron diferencias estadísticamente significativas para la comparación entre efgartigimod alfa y rituximab, a favor del primero, mientras que las comparaciones indirectas en cuanto a QMG mostraron diferencias estadísticamente significativas para la comparación entre efgartigimod alfa y ravulizumab, y entre efgartigimod y rituximab, a favor del primero. Para ambas variables, efgartigimod alfa ocupó el primer lugar en la clasificación SUCRA, mientras que eculizumab y ravulizumab ocuparon las posiciones quinta y sexta, respectivamente, sólo por delante de rituximab y de placebo.

Entre las limitaciones de este metanálisis, cabe destacar que las variables de eficacia se midieron en distintos puntos temporales y que la gravedad de los pacientes incluidos era diferente entre estudios (especialmente en los de rituximab). El autor principal del metanálisis presentó un conflicto de intereses con los TAC de efgartigimod alfa y ravulizumab, entre otros.

El mecanismo de acción de ravulizumab y eculizumab, que son inhibidores de C5, difiere del de efgartigimod alfa, que se une al FcRn. También merece la pena mencionar las posibles interacciones entre los distintos tratamientos utilizados para la MG. Los tratamientos con PLEX, IVIg, o plasma fresco congelado reducen los niveles de anticuerpos monoclonales, lo que puede afectar al tratamiento con ravulizumab o eculizumab, y se recomienda el uso de dosis suplementarias para contrarrestar este efecto^{17,19}. Por su parte, debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con efgartigimod alfa también puede reducir los niveles de otros anticuerpos monoclonales como ravulizumab o eculizumab, lo que se deberá tener en cuenta en caso de requerir un cambio de tratamiento¹⁸.

Con respecto a la velocidad de respuesta, en los tres fármacos se observan mejoras en la puntuación MG-ADL desde la primera semana de tratamiento. Asimismo, durante el ensayo de extensión, la mitad de los pacientes tratados con eculizumab pudo reducir la dosis de alguno de los inmunosupresores que los pacientes recibían al inicio del estudio, mientras que en el periodo OLE de ravulizumab, el 28% de los pacientes pudo disminuir los

corticosteroides, siendo la causa más común la mejora de los síntomas de la MG (21,7%), y en torno al 6% pudo suspender su uso.

En resumen, ravulizumab ha demostrado superioridad frente a placebo en cuanto a la reducción en las escalas MG-ADL y QMG y a la tasa de respondedores QMG; sin embargo, la relevancia clínica de dichos resultados es incierta ya que no se superan los umbrales de relevancia clínica establecidos en la literatura. La escasez de datos publicados hasta el momento, la discordancia entre los pacientes incluidos en los ensayos pivotaes y la inexistencia de comparaciones directas publicadas que incluyan ravulizumab dificulta su comparación frente a otros medicamentos disponibles para la MGG.

Conclusión

Ravulizumab ha demostrado ser superior a placebo en pacientes con MGG y AChR-Ab+: en el ensayo pivotal CHAMPION-MG, la diferencia entre ravulizumab y placebo en cuanto al cambio en la escala MG-ADL, variable principal, fue de -1,6 puntos (IC 95%: -2,6, -0,7; $p = 0,0009$); la diferencia en la escala QMG, variable secundaria, fue de -2,0 puntos (IC 95%: -3,2; -0,7; $p = 0,0009$). Sin embargo, el resultado de la variable MG-QoL15r no fue estadísticamente significativo, y no se puede evaluar la significación estadística de las variables secundarias situadas tras esta en la escala de análisis jerárquico. Por su parte, la relevancia clínica de estos resultados se puede considerar incierta, ya que no se alcanzan los umbrales establecidos como clínicamente relevantes para las escalas MG-ADL (-2 puntos) ni QMG (-3 o -3,5 puntos).

La base de datos de seguridad de ravulizumab en la indicación aprobada es limitada tanto en términos del número de pacientes expuestos como de la duración de la exposición. Dada la baja prevalencia de la MG, la exposición de los pacientes se considera aceptable para la evaluación de la seguridad a corto plazo de ravulizumab. En general, el perfil de EA notificado es coherente con el conocido para ravulizumab en otras indicaciones. Se recomienda la vacunación contra N. meningitidis (serogrupos A, C, Y, W135 y B) al menos dos semanas antes de la administración de ravulizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ravulizumab supere el riesgo de desarrollar una infección. En caso de no esperar dos semanas entre la vacunación y la administración de ravulizumab, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta dos semanas después de la vacunación.

A falta de comparaciones directas publicadas, y contando con una única comparación indirecta que presenta ciertas limitaciones, no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica respecto de efgartigimod alfa, que presenta un mecanismo de acción diferente pero la misma indicación que ravulizumab. Sin embargo, en sus respectivos ensayos pivotaes, efgartigimod alfa alcanza los umbrales de

significación clínica establecidos en la literatura para las escalas MG-ADL y QMG, mientras que ravulizumab no los alcanza.

Con los datos actualmente disponibles, ravulizumab sería una opción terapéutica en pacientes adultos con MGG clase II-IV según la clasificación de la MGFA y AChR-Ab+, en los que otros tratamientos disponibles no se consideren adecuados. Ravulizumab se debe utilizar de forma complementaria al tratamiento convencional para la MGG.

No se dispone de evidencia en los pacientes con MGG clase V de la MGFA, que deberían ser tratados con otras técnicas y/o procedimientos apropiados. Asimismo, tampoco se dispone de datos en pacientes que hubieran sido tratados anteriormente con eculizumab, ni en pacientes con una cirugía tímica reciente (<12 meses).

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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 Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Miastenia (AMES), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas																									
Nombre	Ravulizumab (Ultomiris®) ¹⁹			Eculizumab (Soliris®) ¹⁷	Efgartigimod alfa (Vyvgart®) ¹⁸																				
Presentación	Viales de concentrado para solución para perfusión de 300 mg/3 ml, 1100mg/11 ml, y 300mg/30ml*.			Viales de concentrado para solución para perfusión de 300 mg/30 ml.	Viales de concentrado para solución para perfusión de 400 mg/20 ml.																				
Posología	<ul style="list-style-type: none"> Dosis de carga en función del peso del paciente Dosis de mantenimiento (cada 8 semanas, comenzando dos semanas después de la administración de la dosis de carga) en función del peso del paciente: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Pauta posología de ravulizumab basada en el peso para pacientes adultos con un peso corporal igual o mayor a 40kg</th> </tr> <tr> <th>Intervalo de peso corporal (kg)</th> <th>Dosis de carga (mg)</th> <th>Dosis de mantenimiento (mg)*</th> <th>Intervalo de administración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥40 a <60</td> <td>2400</td> <td>3000</td> <td>Cada 8 semanas</td> </tr> <tr> <td>≥60 a <100</td> <td>2700</td> <td>3300</td> <td>Cada 8 semanas</td> </tr> <tr> <td>≥100</td> <td>3000</td> <td>3600</td> <td>Cada 8 semanas</td> </tr> </tbody> </table> <p>* La primera dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga.</p> <p>Se han de administrar dosis complementarias tras PE, RP o administración de IVIg.</p>			Pauta posología de ravulizumab basada en el peso para pacientes adultos con un peso corporal igual o mayor a 40kg				Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)*	Intervalo de administración	≥40 a <60	2400	3000	Cada 8 semanas	≥60 a <100	2700	3300	Cada 8 semanas	≥100	3000	3600	Cada 8 semanas	<p>Fase inicial: 900 mg semanales por perfusión intravenosa durante las 4 primeras semanas.</p> <p>Fase de mantenimiento: 1200 mg por perfusión intravenosa cada 14 ± 2 días.</p>	<p>10 mg/kg en perfusión intravenosa de 1 h, que se debe administrar en ciclos de perfusiones una vez a la semana durante 4 semanas. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica y su frecuencia puede variar en función del paciente.</p>
Pauta posología de ravulizumab basada en el peso para pacientes adultos con un peso corporal igual o mayor a 40kg																									
Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)*	Intervalo de administración																						
≥40 a <60	2400	3000	Cada 8 semanas																						
≥60 a <100	2700	3300	Cada 8 semanas																						
≥100	3000	3600	Cada 8 semanas																						

<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Pacientes adultos con MGG y AChR-Ab+ de forma complementaria al tratamiento convencional.</p> <p>Además, tiene indicación en HPN y SHUa.</p>	<p>MGG refractaria en pacientes con AChR-Ab+, en pacientes a partir de 6 años. Además, tiene indicación en HPN, SHUa y trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO)</p>	<p>Complemento a la terapia estándar para pacientes adultos con MGG y AChR-Ab+.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, cefalea.</p> <p>Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal, dispepsia, pirexia, enfermedad pseudogripal, astenia, reacción asociada a la perfusión, artralgia, lumbalgia, mialgia, espasmos musculares, mareo, urticaria, prurito, erupción.</p> <p>Los EA más graves fueron infección meningocócica y sepsis meningocócica.</p>	<p>Muy frecuentes: Cefalea.</p> <p>Frecuentes: Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, disgeusia, hipertensión, tos, dolor bucofaríngeo, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, exantema, prurito, alopecia, artralgia, dolor muscular, pirexia, fatiga y enfermedad pseudogripal.</p> <p>El EA más grave fue la sepsis meningocócica.</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones de las vías respiratorias altas.</p> <p>Frecuentes: Infecciones urinarias, bronquitis, mialgia y cefalea posterior al procedimiento.</p>

<p>Utilización de recursos</p>	<p>Administración por vía intravenosa en hospital de día, durante un tiempo mínimo entre 25 y 55 min, en función del peso corporal y la presentación comercial utilizada, para esta indicación. Debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.</p>	<p>Administración por perfusión IV en hospital de día, durante 25-45 minutos, por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares. Se puede considerar la administración en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las perfusiones en el hospital.</p>	<p>Administración por perfusión IV en hospital de día, durante una hora, por profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.</p>
<p>Conveniencia</p>	<p>Diluir y administrar mediante perfusión con una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión, con un filtro de 0,2 µm</p>	<p>Diluir y administrar mediante perfusión con una bomba de perfusión, con un filtro de 0,2 µm</p>	<p>Diluir y administrar con un filtro de 0,2 µm</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Contraindicado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. • Infección con N. meningitidis no resuelta. • Pacientes no vacunados frente a N. meningitidis salvo que reciban tratamiento profiláctico hasta 2 semanas después de la vacunación. 	<p>Contraindicado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a principio activo o excipientes (incluidas proteínas murinas) 	<p>Contraindicado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a principio activo o excipientes.

		<ul style="list-style-type: none"> • Infección por N. meningitidis no resuelta. • No vacunados contra N. meningitidis salvo tratamiento antibiótico profiláctico hasta 2 semanas después de la vacunación. 	
--	--	--	--

* Presentación de 300mg/3ml no comercializada en España en el momento de redacción de este informe

Tabla 2. Características basales de los pacientes en el ensayo CHAMPION-M.

Parámetro	Estadística	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Sexo	n (%)		
Hombre		44 (49,4)	42 (48,8)
Mujer		45 (50,6)	44 (51,2)
Edad en el momento de la primera dosis del medicamento del estudio (años)	Media (DE) (mín., máx.)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Pacientes de edad avanzada (≥65 años) al entrar en el estudio	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Duración de la MG desde el diagnóstico (años)	Media (DE) (mín., máx.) Mediana	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Puntuación basal en MG-ADL	Media (DE) (mín., máx.) Mediana	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Puntuación basal de QMG	Media (DE) (mín., máx.) Mediana	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Clasificación basal de la MGFA	n (%)		
Clase II (debilidad leve)		39 (44)	39 (45)
Clase III (debilidad moderada)		45 (51)	41 (48)
Clase IV (debilidad intensa)		5 (6)	6 (7)
Alguna intubación previa desde el diagnóstico (clase V de la MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Número de pacientes con crisis miasténicas previas^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Número de tratamientos con inmunosupresores estables^b al entrar en el estudio	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥2		47 (52,8)	36 (41,9)

Tabla 3. Resultados de la variable principal y las variables secundarias del ensayo CHAMPION-MG.

Variable evaluada en el estudio	Ravulizumab N=86	Placebo N=89	Diferencia entre grupos (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado variable principal Cambio en la puntuación MG-ADL desde la situación basal (media (SE))	-3,1 (0,38)	-1,4 (0,37)	-1,6 (-2,6;-0,7)	0,0009	NP
Resultados variable secundaria Cambio en la puntuación QMG desde la situación basal (media (SE))	-2,8 (0,46)	-0,8 (0,45)	-2,0 (-3,2;-0,7)	0,0009	NP

<p>Resultados variable secundaria</p> <p>Tasa de respondedores a QMG (mejora en QMG \geq 5 puntos) (porcentajes ajustados; IC95%)</p>	<p>30,0 % (19,2%; 43,5%)</p>	<p>11,3% (5,6%; 21,5%)</p>	<p>OR=3,35 (1,44; 7,78)</p>	<p>0,0052</p>	<p>4 (3;10)</p>
<p>Resultados variable secundaria</p> <p>Cambio en la puntuación MG-QOL15r desde la situación basal (media (SE))</p>	<p>-3,3 (0,71)</p>	<p>-1,6 (0,70)</p>	<p>-1,7 (-3,4; 0,1)</p>	<p>NS</p>	<p>NP</p>
<p>Resultados variable secundaria</p> <p>Cambio en la puntuación Neuro-QOL-Fatigue desde la situación basal (media (SE))</p>	<p>-7,0 (1,92)</p>	<p>-4,8 (1,87)</p>	<p>-2,2 (-6,9; 2,6)</p>	<p>0,3734 (Valor p nominal)</p>	<p>NP</p>
<p>Resultados variable secundaria</p> <p>Tasa de respondedores a MG-ADL (mejora en MG-ADL \geq 3 puntos) (porcentajes ajustados; IC95%)</p>	<p>56,7% (44,3%; 68,3%)</p>	<p>34,1% (23,8%; 46,1%)</p>	<p>OR= 2,53 (1,33; 4,80)</p>	<p>0,0049 (valor p nominal)</p>	<p>NP</p>

Referencias

1. Gilhus, N.E. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2570-81
2. Jaretzki, A., Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keesey, J. C., Penn, A. S., et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg* 2000;70:327-34.
3. Hauser, S., Josephson, S.A. Chapter 47. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*, 3ª ed 2013. McGraw-Hill Education.
4. Fernández, J. A., Fernández-Valiñas, A., Aldrete-Velasco, J., Hernández-Salcedo, D., Orozco-Paredes, J., Lugo-Dimas, A. Crisis miasténica. *Med Int Méx* 2016; May;32(3).
5. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Vyvgart (Efgartigimod alfa). Treatment of miastenia gravis. 2022. EMA/OD/0000083237. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyvgart-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 26/01/2023].
6. García Estévez, D.A., López Díaz, L.M., Pardo Parrado, M., Pérez Lorenzo, G., Sabbagh Casado, N.A., et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). *Neurologia (Engl Ed)* 2022; S2173-5808(22)00013-X.
7. Aragonès, J.M., Altimiras, J., Roura, P., Alonso, F., Bufill, E., Munmany, A., et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña). *Neurología* 2017; 32:1-5.
8. García-Estévez, D. A., Fraga-Bau, A., García-Sobrino, T., Mederer-Hengstl, S., Pardo-Fernández, J. Epidemiología de la miastenia grave en la península ibérica y Latinoamérica. *Rev Neurol* 2023; 16(2), 59-68.
9. Gotterer, L., Li, Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2016; 369:294-302.
10. Silvestri, N.J., Wolfe, G.I. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014; 15:167-178.
11. Barohn, R.J., McIntire, D., Herbelin, L., Wolfe, G.I., Nations, S, Bryan, W.W. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769-772.
12. Muppidi, S., Silvestri, N.J., Tan, R., Riggs, K., Leighton, T., Phillips, G.A. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve* 2022;65(6):630-639.
13. Muppidi, S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1274:114-9.
14. Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; 87:419-425.
15. Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021; 96:114-122.
16. Cortés-Vicente, E., Álvarez-Velasco, R., Segovia, S., Paradas, C., Casanovas, C., Guerrero-Sola, A., et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. *Neurology* 2020;94(11):e1171-e1180.
17. Ficha técnica de Soliris® (eculizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html [Última consulta: 26/01/2023].
18. Ficha técnica de Vyvgart® (efgartigimod alfa). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221674001/FT_1221674001.pdf [Última consulta: 26/01/2023].
19. Ficha técnica de Ultomiris® (ravulizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191371003/FT_1191371003.pdf [Última consulta: 14/06/2023].
20. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report- Variation. Ultomiris (Procedure No. EMEA/H/C/004954/II/0026) (EMA/686052/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Última consulta:14/06/2023].

21. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence* 2022; 1(5); EVIDoA2100066.
22. Howard, J. F., Utsugisawa, K., Benatar, M., Murai, H., Barohn, R. J., Illa, I., et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16(12); 976-986.
23. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008 Aug 5;71(6):394-9.
24. Wolfe, G.I., Barohn, R.J., Foster, B.M., Jackson, C.E., Kissel, J.T., et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. *Muscle Nerve* 2002; Oct;26(4):549-52.
25. Zinman, L., Ng, E., Bril, V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; Mar 13;68(11):837-41.
26. Howard, J. F., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., Margania, T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(7); 526-536.
27. Haute Autorité de Santé. Avis sur les médicaments. ULTOMIRIS (ravulizumab) - Myasthénie Acquise Généralisée (MAg). Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20061_ULTOMIRIS_myasthenie_PIC_EL_AvisDef_CT20061.pdf [Última consulta: 28/06/2023].
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de). Disponible en: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5971/> [Última consulta: 13/06/2023].
29. Muppidi, S., Wolfe, G. I., Conaway, M., Burns, T. M. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve* 2011; 44(5); 727-731.
30. Barnett, C., Herbelin, L., Dimachkie, M. M., Barohn, R. J. Measuring clinical treatment response in myasthenia gravis. *Neurol Clin* 2018; 36(2); 339-353.
31. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020; 11:596382.
32. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). Vyvgart® (efgartigimod alpha) (EMA/641081/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 26/01/2023].
33. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). CHMP extension of indication variation assessment report. Soliris (Procedure No. EMEA/H/C/000791/II/0090) (EMA/410939/2017). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Última consulta: 26/01/2023].
34. Saccà, F., Pane, C., Espinosa, P. E., Sormani, M. P., Signori, A. Efficacy of Innovative Therapies in Myasthenia Gravis: Systematic Review, Meta-Analysis and Network Meta-Analysis. *Eur J Neurol* 2023; doi: 10.1111/ene.15872 [en prensa].