

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eculizumab (Soliris®) en miastenia gravis generalizada refractaria

IPT, 60/2019. V1

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2019†

La *miastenia gravis* (MG) es una enfermedad crónica autoinmune, en la cual los anticuerpos se unen a los receptores de la acetilcolina (AChR) o a las moléculas funcionalmente relacionadas en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. De esta manera, se produce una disminución del número de receptores de acetilcolina en la placa motora y una alteración de la transmisión neuromuscular. Se caracteriza por debilidad de los músculos esqueléticos que aumenta típicamente con el ejercicio y el uso del músculo, generando fatiga, de intensidad variable durante el día y entre distintos días. Como consecuencia, estos pacientes presentan una afección sustancial en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. Evoluciona en forma progresiva o en brotes separados por remisiones de duración variable (1).

La *Fundación Americana de Miastenia Gravis* (por sus siglas en inglés MGFA), clasifica la enfermedad en los siguientes niveles de gravedad que parecen indicar distintos pronósticos de respuesta al tratamiento: grado I, con afección ocular limitada a los párpados y a los músculos extraoculares que suele afectar al 15% de los pacientes con MG; a partir del grado II se afectan otros músculos además de los oculares, (formas de miastenia gravis generalizada o MGg). En ellas la afección muscular puede ser leve II, moderada III o grave IV, y el grado de mayor gravedad, cursa con fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica o crisis miasténica V. Según los grupos musculares afectados los grados anteriormente mencionados pueden afectar predominantemente los músculos esqueléticos axiales y/o predominantemente los músculos orofaríngeos o respiratorios (2).

La MG es una enfermedad rara, que en Europa afecta a menos de 2 personas de cada 10.000 (3). Tiene una incidencia global anual de 8 a 10 casos por 1 millón de personas y una prevalencia global de 150-250 casos por 1 millón de personas (4).

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 (Nils E). Se detectan anticuerpos anti-AChR positivos 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) (5,6).

El abordaje terapéutico de la MG debe ser individualizado y depende de varios factores: edad, gravedad (definida por la afección 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.

El tratamiento incluye: 1) tratamiento sintomático con inhibidores de la colinesterasa (el más utilizado es la piridostigmina) para todas las formas de MG, 2) tratamiento inmunomodulador crónico para los pacientes que no controlan los síntomas con inhibidores de la colinesterasa (inicialmente corticoides sistémicos y azatioprina; otras opciones incluyen micofenolato, metotrexato, ciclosporina y tacrolimus), 3) tratamiento inmunomodulador rápido (inmunoglobulinas intravenosas (IVIg), recambio plasmático/plasmaféresis y los corticosteroides sistémicos a altas dosis), para las crisis miasténicas, preoperatoriamente antes de la timectomía o como un "puente" mientras se inician las inmunoterapias de acción más lenta y 4) tratamiento quirúrgico (timectomía) para todos los pacientes con timoma (15% de los pacientes con MG) (7); se puede considerar en los pacientes sin timoma con anticuerpos anti-AChR positivos, comienzo temprano de la enfermedad e insuficiente respuesta a piridostigmina (1,8).

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 refractarios (9). La prevalencia exacta de MGg refractaria es desconocida pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con MG (6). Se ha notificado una frecuencia tres veces más alta de crisis miasténica, exacerbaciones, ingresos hospitalarios, y atención en urgencias que los pacientes con MGg (10).

En estos pacientes se añaden las IVIg como terapia de mantenimiento a largo plazo (9). Otras opciones de tratamiento a largo plazo con menor evidencia incluyen: rituximab, etanercept, ciclofosfamida, el recambio plasmático/plasmaféresis, el trasplante de médula ósea y la retimectomía (5,6,11,12).

ECULIZUMAB (SOLIRIS®) (13,14)

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

La posología recomendada incluye una fase inicial de 4 semanas con 900 mg/semana de eculizumab en perfusión intravenosa y una fase de mantenimiento a partir de la quinta semana de 1.200 mg cada 2 semanas. La respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas.

Farmacología

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

Eficacia (13,14)

El programa de desarrollo clínico de eculizumab para MGg refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR se basó en un ensayo pivotal (ECU-MG-301), con su

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018.

respectivo ensayo de extensión (ECU-MG-302 en marcha) y un estudio fase 2 cruzado (C08-001).

No se realizaron estudios específicos de dosis respuesta para esta indicación. La dosis recomendada es la aprobada para el tratamiento de Síndrome hemolítico urémico atípico.

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

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

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

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

Las variables secundarias y resultados de las mismas se presentan a continuación:

- Cambio de escala cuantitativa de MG (QMG) basal, medido a la semana 26. QMG es una escala cuantitativa de gravedad evaluada por el médico; puede variar de 0 a 39 puntos. El QMG basal medio fue de 16,9 para placebo y de 17,3 para eculizumab. El cambio medio fue mayor para los pacientes

tratados con eculizumab (-5,4) en comparación a placebo (-2,4). El análisis principal de covarianza de *worst-rank* ANCOVA a la semana 26 demostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0129$).

- La proporción de pacientes con disminución ≥ 3 puntos en la puntuación total de la escala MG-ADL a la semana 26 sin tratamiento de rescate fue de 40% (25/63) para placebo y 60% (37/62) para eculizumab, lo que supone una diferencia del 20% (IC al 95% 2,8-37,2), $p=0,0229$. La proporción de pacientes con una disminución de ≥ 5 puntos en QMG a la semana 26 fue 19% para placebo y 45% para eculizumab (diferencia del 26,1%, IC95% 10,4 a 41,8; $p=0,0018$).
- La escala compuesta de MG (MGC) es una variable de medición validada que evalúa los signos y síntomas de MG y cuya puntuación puede variar de 0 a 50 puntos. El MGC basal fue 18,9 para placebo y 20,4 para eculizumab. El análisis *worst-rank* ANCOVA, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $p=0,1026$. Para los pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento sin necesidad de tratamiento de rescate, el cambio medio desde el inicio fue mayor para eculizumab (-9,2) en comparación con placebo (-6).
- La calidad de vida se evaluó mediante el cambio desde la basal en la escala MG-QoL15 a la semana 26, un cuestionario específico de la enfermedad, con una puntuación que oscila entre 0 y 60 puntos. El MG-QoL15 basal fue 30,7 para placebo y 33,6 para eculizumab. El análisis principal de covarianza de *worst-rank* ANCOVA a la semana 26 demostró diferencias estadísticamente significativas, diferencia de -14,3 (IC al 95% -27 a -1,6); $p=0,0281$. El cambio desde el inicio a la semana 26 en la puntuación total de la escala MG-QoL15 para pacientes que no requieren medicación de rescate fue mayor para eculizumab (-13,5) que para placebo (-6,5).

El ensayo de extensión (ECU-MG-302), en el que continuaron 117 pacientes de los 125 incluidos en el ECU-MG-301, demostró un efecto sostenido en todas las variables medidas (MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15) durante otras 52 semanas adicionales de tratamiento con eculizumab (cuando se llevó a cabo el análisis intermedio en septiembre de 2016). Al menos 117 pacientes probaron una dosis; 1 paciente fue excluido del análisis de eficacia pero continuó en el análisis de seguridad.

Durante el estudio de extensión se permitieron cambios en los TIS concomitantes, el 56% de los pacientes modificaron su tratamiento. En relación a los pacientes que modificaron su tratamiento: el 47% disminuyeron la dosis diaria de 1 TIS, el 2% disminuyeron la dosis en >1 TIS, el 25% aumentaron la dosis de 1 TIS, ninguno aumentó la dosis en >1 TIS, el 16% suspendió el TIS y el 4% empezaron un nuevo TIS.

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

basal al inicio del periodo 2 (-7,4 fin de eculizumab, -6,5 inicio de placebo).

Seguridad (13,14)

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

En el estudio pivotal (ECU-MG-301), la incidencia de reacciones adversas (RA) fue similar para placebo (89%) y eculizumab (86%).

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

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

En el estudio ECU-MG-301 el 48,4% de los pacientes tratados con eculizumab y el 39,7% de los pacientes del grupo placebo presentaron RA relacionadas con la medicación del estudio.

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

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

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

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

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

DISCUSIÓN

La MGg refractaria es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante. El control de la enfermedad es difícil y debería realizarse en unidades especializadas y de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente, la gravedad, el curso y el ritmo de progresión. A los objetivos de tratamiento habituales se añade la disminución de ingresos hospitalarios por recaídas. Las guías clínicas actuales no han consensuado su manejo y algunas recomiendan las IVIg como la terapia de mantenimiento a largo plazo, con un nivel de evidencia de baja calidad (9,15). Éstas podrían reducir y controlar los síntomas, pero no han demostrado eficacia para inducir la remisión completa (5). El resto de opciones para terapia de mantenimiento cuentan con menor evidencia, entre ellas se incluyen: el recambio plasmático, que ha mostrado mejoría clínica en pequeñas series de casos (15); rituximab, que podría tener eficacia para el tratamiento de la MGg refractaria especialmente en los pacientes con anticuerpos MuSK positivos (6), etanercept, que ha mostrado cierta eficacia en una pequeña cohorte de pacientes (n=11) (11), y ciclofosfamida, que ha mostrado periodos prolongados de remisión (3-5 años) en series de casos, pero su uso está limitado por su perfil de seguridad.

En este contexto, eculizumab es el primer medicamento autorizado para MGg refractaria con AchR positivos. La eficacia se ha evaluado principalmente en el estudio pivotal (ECU-MG-301) comparativo con placebo, cuyo enfoque se centró en la mejoría de los síntomas y el desempeño funcional evaluados por el paciente (MG-ADL) y por el médico (QMG). Los pacientes incluidos tenían síntomas de moderados a graves y estaban en tratamiento con al menos dos TIS, presentando respuesta subóptima a dosis estables de estos inmunosupresores. Tampoco se permitió el uso de rituximab durante los seis meses antes del estudio, por lo que el número de pacientes tratados con rituximab fue muy bajo (14/125).

Al no existir otras alternativas aprobadas para esta indicación, se puede considerar que el comparador fue el adecuado, pese a que sí existen alternativas en la práctica (aunque la evidencia que apoya estas otras opciones es de calidad limitada).

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

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

En este sentido, cabe destacar, que en el grupo placebo se encontró mayor respuesta de la esperada en la evaluación por los

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

No está claro si estos hallazgos pueden atribuirse a las expectativas de beneficio a participar en un ensayo clínico, la regresión a la media o la naturaleza fluctuante de la enfermedad. Aunque no sea esperable a priori en una población refractaria, con una expectativa de mejora limitada, no es diferente de la publicada en otros ensayos llevados a cabo en una población semejante (14,16-19). Además, debido al diseño del ensayo, se podrían haber incluido pacientes que no hubieran recibido previamente tratamiento inmunomodulador rápido y, por tanto, es posible que la población no fuera tan refractaria como se esperaba, pese a ser sintomática. Esto es importante, ya que el tratamiento con eculizumab se plantea más como un tratamiento crónico que como un tratamiento agudo.

Por otro lado, la relevancia clínica del efecto de eculizumab sería limitada: el tamaño del efecto de todos los análisis realizados fue menor que la reducción de 2 puntos definida a priori como clínicamente relevante para MG-ADL. Sí se alcanzó la reducción de 3 puntos definida a priori como clínicamente relevante para QMG, aunque algunos autores consideran una diferencia de 4 puntos o más como la referencia de mejoría clínicamente significativa (20).

Eculizumab parece tener un efecto rápido en comparación con el tratamiento inmunomodulador ahorrador de corticoides. El efecto de eculizumab aparece a partir de las 4 semanas y el efecto principal en las primeras 12 semanas, con escaso beneficio adicional después. En comparación, el efecto clínico de micofenolato aparece a partir de los 6 meses, con ciclosporina a partir de los 2 meses, con tacrolimus a partir del primer mes y con azatioprina al cabo de 1,5 años (5,21). Otras terapias inmunomoduladoras rápidas como la plasmaféresis producen mejoría a partir de la primera semana y estabilidad clínica después de los 3 primeros meses en pequeñas series de casos (5). En un metaanálisis de estudios observacionales, se observó que en 91 pacientes con AchR (89% refractarios y 78% graves IIIB a V) rituximab obtuvo respuestas del 80,4% en la escala *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) *post-intervention status* (PIS) (22).

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.

Los datos preliminares señalan que el efecto se mantiene a largo plazo, pero debe confirmarse una vez que finalice el estudio ECU-MG-302. En series de casos con rituximab se observa que el tratamiento a corto plazo induce mejoras mantenidas a largo plazo después de la última dosis de rituximab (23). Con eculizumab parece que la máxima mejora se alcanza a las 12 semanas de tratamiento y poco beneficio se añade a partir de este período, por lo que debe identificarse a los pacientes con respuesta e interrumpir tratamiento en aquellos que no alcanzan respuesta. Asimismo será de interés evaluar la potencial reducción de crisis miasténicas, exacerbaciones, ingresos hospitalarios, ingresos a unidades de cuidados intensivos, atención en urgencias y la disminución del tratamiento inmunosupresor crónico, como variables de interés en esta población.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado es similar al descrito en sus otras indicaciones

autorizadas, sin que se hayan observado hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas. Por lo general, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada y eculizumab cuenta con un perfil de inmunogenicidad aceptable. Sin embargo, hay que tener precaución debido a los limitados datos de seguridad particularmente a largo plazo para esta indicación. Además, en el estudio pivotal (N=125), se presentó un fallecimiento posiblemente relacionado con el tratamiento, según el investigador.

CONCLUSIÓN

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

En el estudio pivotal, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en la variable principal, consistente en la media del cambio en la puntuación MG-ADL a la semana 26. Aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de eculizumab en algunos de los análisis de sensibilidad y en algunas variables secundarias, la relevancia clínica es cuestionable. Por otro lado, el tamaño del efecto de eculizumab es limitado y el mantenimiento del efecto a largo plazo observado preliminarmente debe confirmarse en el análisis final del estudio de extensión.

La seguridad a corto plazo resulta aceptable, pero son necesarios más datos a largo plazo.

Otras opciones de tratamiento actualmente utilizadas son rituximab, ciclofosfamida, etanercept o recambio plasmático/plasmaféresis.

La evidencia que sustenta las opciones de tratamiento actuales para el control de síntomas (IVIg, recambio plasmático, ciclofosfamida, rituximab, etanercept) es limitada. Eculizumab no se ha comparado directa, ni indirectamente a las opciones de tratamiento actuales y los datos no permiten confirmar superioridad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Soliris® (eculizumab) en la indicación de miastenia gravis generalizada refractaria.

REFERENCIAS

1. Nils E. Gilhus. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2570-81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678
2. Jaretzki, Barohn, Ernstoff, Kaminski, Keesey. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards *Ann Thorac Surg*. 2000;70:327-34
3. Designación de medicamento huérfano de eculizumab EMA/COMP/374393/2014 Rev.1 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000791/human_med_001055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010; 10:46.
5. Gotterer and Li. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016-10-15, Volumen 369, Páginas 294-302, 2016 Elsevier B.V.

6. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2014;15:167–178
7. Suh J., Goldstein J. M., and Nowak R. J. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale J Biol Med.* 2013 Jun; 86(2): 255–260.
8. J.M. Aragonès, J.Altimirasb, P. Rourab, F. Alonsoc, E. Bufilla et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña). *Neurologia* 2017;32:1-5 - DOI: 10.1016/j.nrl.2014.09.007
9. Donald B. Sanders, Gil I. Wolfe, Michael Benatar, Amelia Evoli, Nils E. Gilhus et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016 Jul 26; 87(4): 419–425. doi: [10.1212/WNL.0000000000002790](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790)
10. Engel-Nitz NM, Boscoe AN, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri N. Clinical and economic burden of refractory generalized myasthenia gravis in the United States. *J Neuromuscul Dis* 2016; 3 (suppl 1): S198–99
11. Rowin J, Meriggioli MN, Tüzün E, Leurgans S and Christadoss P. Etanercept treatment in corticosteroiddependent myasthenia gravis. *Neurology* 2004;63:2390–2392
12. Rowin J. Etanercept Treatment in Myasthenia Gravis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1132: 300–304 (2008).
13. Fichas técnicas de Soliris®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf (Revisado 18-12-17)
14. EPAR de Soliris®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500233876.pdf (Revisado 18-12-17)
15. G. O. Skeie, S. Apostolskib, A. Evolic, N. E. Gilhusd, I. Illae, L. Harmsf et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Journal compilation 2010 EFNS European Journal of Neurology* 17, 893–902.
16. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013 Jul;48(1):76-84.
17. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology.* 2008 Aug 5;71(6):394-9.
18. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. *Muscle Nerve.* 2002 Oct;26(4):549-52.
19. 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.
20. Sanders DB et al. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle Nerve* 2014; 49: 483-486
21. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 400–06.
22. Iorio R., Damato V., Alboini P. E., Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* (2015) 262: 1115. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7532-3>
23. Robeson KR, Kumar A, Keung B, DiCapua DB, Grodinsky E, et al. Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor autoantibody-Positive Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol.* 2017;74(1):60-66.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Federación Española de Enfermedades Raras, el Foro Español de Pacientes y la Asociación Miastenia de España han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.