|  |
| --- |
| **ZILUCOPLAN**  **para el tratamiento de la miastenia gravis**  **(Informe GENESIS-SEFH)**  **Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de**  **evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH**  **BORRADOR**  Fecha redacción: febrero 2024  Fecha fin de alegaciones: 22 de abril |

**ÍNDICE:**

[1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME……………………………….. 3](#_Toc158634172)

[2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 3](#_Toc158634173)

[3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD.. 3](#_Toc158634174)

[3.1 Área descriptiva del medicamento 3](#_Toc158634175)

[3.2 Área descriptiva del problema de salud 4](#_Toc158634176)

[3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4](#_Toc158634177)

[3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 5](#_Toc158634178)

[3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 6](#_Toc158634179)

[4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 7](#_Toc158634180)

[4.1 Mecanismo de acción. 7](#_Toc158634181)

[4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 8](#_Toc158634182)

[4.3 Posología, forma de preparación y administración. 8](#_Toc158634183)

[4.4 Utilización en poblaciones especiales. 8](#_Toc158634184)

[4.5 Farmacocinética. 8](#_Toc158634185)

[5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 9](#_Toc158634186)

[5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 9](#_Toc158634187)

[5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 10](#_Toc158634188)

[5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 11](#_Toc158634189)

[5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 14](#_Toc158634190)

[A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: 14](#_Toc158634191)

[B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital 14](#_Toc158634192)

[C. Relevancia clínica de los resultados 15](#_Toc158634193)

[C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. 15](#_Toc158634194)

[C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica. 15](#_Toc158634195)

[C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) 16](#_Toc158634196)

[5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 16](#_Toc158634197)

[5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 17](#_Toc158634198)

[5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 17](#_Toc158634199)

[5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 19](#_Toc158634200)

[5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 19](#_Toc158634201)

[5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 19](#_Toc158634202)

[5.4 Evaluación de fuentes secundarias 19](#_Toc158634203)

[5.4.1 Guías de Práctica clínica 19](#_Toc158634204)

[5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 19](#_Toc158634205)

[5.4.3 Opiniones de expertos 20](#_Toc158634206)

[5.4.4 Otras fuentes. 20](#_Toc158634207)

[6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 20](#_Toc158634208)

[6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 20](#_Toc158634209)

[6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 20](#_Toc158634210)

[6.2 Ensayos Clínicos comparativos. 21](#_Toc158634211)

[6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 22](#_Toc158634212)

[6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 22](#_Toc158634213)

[7. AREA ECONÓMICA 23](#_Toc158634214)

[7.1 Costes. Coste incremental 23](#_Toc158634215)

[7.2 Evaluaciones económicas publicadas 24](#_Toc158634216)

[7.3 Evaluación económica de elaboración propia 24](#_Toc158634217)

[7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios 25](#_Toc158634218)

[7.3.4. Análisis de sensibilidad 25](#_Toc158634219)

[8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. 29](#_Toc158634220)

[8.1 Descripción de la conveniencia 29](#_Toc158634221)

[8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento 29](#_Toc158634222)

[9. AREA DE CONCLUSIONES. 30](#_Toc158634223)

[9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas 30](#_Toc158634224)

[9.2 Decisión 31](#_Toc158634225)

[9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) 31](#_Toc158634226)

[9.4 Plan de seguimiento 31](#_Toc158634227)

[10. BIBLIOGRAFÍA 32](#_Toc158634228)

**Glosario:**

AChR: receptor de la acetilcolina.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ALT: alanina aminotransferasa.

AST: aspartato aminotransferasa.

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*

CIE-10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades traducida y validada para España.

CYP: citocromo P-450.

EADT: efecto adverso derivado del tratamiento.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

EPAR: *European Public Assessment Report.*

FGe: Filtración glomerular estimada.

G-BA: del alemán, *The Federal Joint Committee.*

IgIV: infusión intravenosa de inmunoglobulinas.

IQWiG: del alemán, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care.*

ITTm: población por intención de tratar modificada.

LRP4: proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas.

LSN: límite superior de la normalidad.

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease.*

MeSH: *Medical Subject Headings.*

MG: miastenia gravis.

MG-ADL: perfil de las actividades de la vida diaria de miastenia gravis.

MGC: puntuación compuesta de miastenia gravis.

MGFA: *Miastenia Gravis Foundation of America.*

MGg: miastenia gravis generalizada.

MRP3: *multidrug-resistance protein 3.*

MG-QoL15r: escala de calidad de vida de 15 ítems sobre la miastenia gravis revisada.

MSE: mínima expresión de los síntomas de miastenia gravis.

MuSK: tirosina cinasa específica de músculo (*muscle-specific tyrosine kinase*).

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

ND: no disponible.

NPS-RADAR: *National Prescribing Service RADAR* (Australia).

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.*

QMG: puntuación cuantitativa sobre la gravedad de la miastenia gravis.

SMC: *Scottish Medicines Consortium.*

SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa.

**Citar este informe como:** Zilucoplán para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada refractaria y con anticuerpos contra AChR. Informe compartido del Grupo GENESIS- SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2024]. ISBN Depósito legal. [Fecha de la consulta].

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: zilucoplán.

**Indicación clínica solicitada:** tratamiento complementario en adultos de la miastenia gravis generalizada con anticuerpos frente a receptores de acetilcolina.

**Autores / Revisores:**

**Tipo de informe:** original.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** no existe conflicto de intereses.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0

[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Justificación de la solicitud:** revisión a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa de evaluación en el entorno hospitalario.

**Posicionamiento terapéutico sugerido:** no procede.

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico**: zilucoplán

**Nombre comercial**: Zilbrysq®

**Laboratorio**: UCB Pharma, S.A.

**Grupo terapéutico**. Denominación: Inmunosupresores, inhibidores del complemento. Código ATC: L04AJ06

**Vía de administración**: subcutánea

**Tipo de dispensación**: diagnóstico hospitalario

**Información de registro**: vía centralizada

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA (1) | Coste por unidad PVL + IVA (1) |
| Zilbrysq® 16,6 mg / 0,416 mL solución inyectable en jeringa precargada | 7 | 763945 | 5.101,60 € | ND |
| Zilbrysq® 23 mg / 0,574 mL solución inyectable en jeringa precargada | 7 | 763947 | 7.068,46 € | ND |
| Zilbrysq® 32,4 mg / 0,81 mL solución inyectable en jeringa precargada | 7 | 763948 | 9.957,29 € | ND |

(1) Las estimaciones del PVP por envase se basan en el precio reportado por la división estadounidense de UCB Pharma de 1.047 $ por jeringa precargada de 23 mg (https://www.ucb-usa.com/Sustainability/Affordability/ZILBRYSQ-Pricing-Info).

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición1 | La miastenia gravis (MG) es una enfermedad poco frecuente, autoinmune, mediada por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana post-sináptica de la unión neuromuscular. Los anticuerpos implicados son específicos y, fundamentalmente, se han descrito tres: anticuerpos anti-AChR (85% de MG), anti-MuSK (30-40% de los pacientes seronegativos para anti-AChR) y anti-LRP4 (2-27% de los pacientes seronegativos para anti-AChR y anti-MuSK). Con frecuencia se observan alteraciones en el timo en forma de hiperplasia tímica (65%) o de timoma (10-15%), implicadas en su etiopatogenia. Según la edad de inicio de la clínica, la MG se puede clasificar en una forma: 1) neonatal transitoria por la transferencia de anticuerpos patogénicos maternos al feto; 2) juvenil (≤18 años); 3) de inicio precoz (<50 años), y 4) de inicio tardío (≥50 años). |
| Principales manifestaciones clínicas1–3 | Los síntomas principales de la MG son la fatigabilidad y la debilidad muscular que generalmente son más intensos hacia el final del día y mejoran con el descanso. En función de los músculos afectados por esa debilidad podemos encontrar diferentes síntomas y signos, como:   1. Diplopía y ptosis palpebral. 2. Fatigabilidad de la musculatura cervical con frecuente claudicación mandibular. 3. Disfagia, disfonía, disartria y/o disnea. 4. Debilidad y fatigabilidad de los músculos de las extremidades corporales. |
| Incidencia y prevalencia3-5 | La MG es una enfermedad rara. La incidencia en Europa alcanza los 20 casos por 100.000 habitantes y, en España, asciende hasta los 26-33 casos por 100.000 habitantes. Se presenta, principalmente, en mujeres menores de 40 años y en hombres mayores de 60 años. En España, el 60% de los casos que se diagnostican al año corresponde a personas de entre 60 y 65 años. En la península ibérica, la prevalencia es constantemente superior a 100 casos por millón de habitantes, aunque varía entre diferentes regiones. |
| Evolución / Pronóstico2 | La MG muestra por lo general un curso lento. Si se administra un tratamiento adecuado, el pronóstico es favorable: la debilidad muscular patológica (miastenia) no influye negativamente sobre la esperanza de vida. La tasa de supervivencia de la MG se sitúa muy por encima del 95%. |
| Estadiaje5 | La *Fundación Americana de miastenia gravis* (por sus siglas en inglés MGFA), clasifica la enfermedad en los siguientes niveles de gravedad y 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 MG generalizada [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). |
| Carga de la enfermedad3,6 | Más de 15.000 personas padecen MG en España y el número de hospitalizaciones por MG (CIE-10-ES: G70.0), en el año 2021, ascendió a 4.649, con una estancia media que superaba los 10 días. De este número total de hospitalizaciones, 1.127 se relacionaron con crisis miasténicas (CIE-10-ES: G70.02) y 627 derivaron desde el Servicio de Urgencias del propio hospital donde ingresaron. Por su parte, la discapacidad asociada a la MG es muy variable dadas las fluctuaciones sintomáticas que se producen en su curso clínico. |

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento actual de la MGg debe considerar las características individuales de presentación de la enfermedad: subtipo clínico según la edad de inicio de los síntomas, anticuerpos implicados, la patología tímica asociada y la distribución e intensidad de la debilidad muscular, así como las comorbilidades existentes en cada paciente.

Son varios los objetivos terapéuticos: minimizar los síntomas y su impacto en la vida personal y profesional de los pacientes, controlar las complicaciones graves que amenacen las funciones vitales y limitar la progresión de la enfermedad7.

Si se sospecha o se diagnostica MG, se recomienda el tratamiento sintomático con inhibidores de la colinesterasa administrados por vía oral, a base de bromuro de **piridostigmina**. Igualmente, se deben tomar medidas generales encaminadas a evitar desencadenantes, como, fármacos no recomendados en MG, por ejemplo ciertos antibióticos, bloqueantes musculares o fármacos inhibidores de punto de control (anti-PDL1) entre otros.

Se debe considerar la inmunoterapia a largo plazo tan pronto como los síntomas no mejoren lo suficiente o de forma mantenida con el bromuro de piridostigmina. El tratamiento inmunomodulador de primera línea se basa en:

‒ **corticoides**, habitualmente, prednisona a dosis de 1-1,5 mg/Kg/día8. Bien por recaídas o por efectos secundarios de los corticoides, casi siempre hay que emplear un fármaco ahorrador de corticoides;

‒ **inmunosupresores**, usados fuera de indicación (azatioprina9,10 o micofenolato de mofetilo11–13, generalmente);

‒ o la combinación de ambos.

La elección del tratamiento se debe basar en el tiempo hasta el inicio de acción, las contraindicaciones y las preferencias de los pacientes14.

En caso de no conseguir controlar la enfermedad con ese tratamiento inmunomodulador de primera línea o si existiera intolerancia al mismo, se debe valorar la inmunoterapia de segunda línea con:

‒ **rituximab**, fundamentalmente en formas autoinmunes resistentes a los corticoides y azatioprina, sobre todo en MG con anticuerpos anti-MuSK (su eficacia es más incierta en MG refractaria con AChR-Ab+)15,16,17;

‒ **ciclosporina**18,19 y **tacrolimus**19,20, para casos de MG refractaria a otros tratamientos;

‒ y **ciclofosfamida**21, reservada para indicaciones específicas (fracaso de otras terapias mejor toleradas o asociación de la MG con lupus grave).

El **metotrexato oral** podría considerarse como agente ahorrador de esteroides en pacientes con MGg que no han tolerado o no han respondido a otros agentes ahorradores de esteroides que cuentan con evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados16,22.

Los pacientes presentan una MGg refractaria cuando siguen sintomáticos o no son respondedores al tratamiento a largo plazo con corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras distintas23.

En España, el 8,5% de los pacientes con MGg parece presentar esta refractariedad24. A fecha de este informe contamos con tres inmunosupresores selectivos empleados en este contexto, todos ellos anticuerpos monoclonales:

− **eculizumab**25 (anticuerpo monoclonal anti-C5); en España no está financiado su uso en MG26.

− **ravulizumab**27 (anticuerpo monoclonal anti-C5); financiado en España en combinación con la terapia estándar, para el tratamiento de pacientes adultos con MGg (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), no controlados tras piridostigmina y corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras convencionales. No se financia en combinación con otras terapias biológicas26.

− **efgartigimod alfa**28 (fragmento de anticuerpo dirigido contra los receptores Fc o FcRn neonatales); financiado en España en combinación con la terapia estándar, para el tratamiento de pacientes adultos con MGg (clase II a IV según la clasificación clínica de la MGFA, puntuación total ≥ 5 en la escala de las actividades de la vida diaria en MG (MG-ADL), no controlados tras piridostigmina y corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras convencionales26.

El tratamiento quirúrgico también es posible con la timectomía29. Se debe considerar en caso de timoma, independientemente de la gravedad de la MG23, excepto en pacientes muy ancianos. En MGg sin timoma, debe considerarse de forma temprana en pacientes de 18 a 50 años con anticuerpos anti-AChR, con el objetivo de minimizar el uso de inmunoterapia y siempre que exista tal estabilidad de la enfermedad que permita tolerar la intervención16.

Finalmente, en caso de ataques agudos y graves de miastenia (incluidas las crisis miasténicas), se puede obtener una mejoría rápida pero temporal mediante plasmaféresis o mediante infusión intravenosa de inmunoglobulinas (IgIV), según su disponibilidad y sus contraindicaciones respectivas. En algunos pacientes, estas estrategias pueden ser necesarias como tratamiento de base, por lo general mensualmente, y por intolerancia o falta de efectividad de otras terapias30.

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares**31,32 | | | |
| **Nombre** | **Zilucoplán** | **Ravulizumab** | **Efgartigimod alfa** |
| Presentación | Solución inyectable en jeringa precargada (40 mg/ml) | Concentrado para solución para perfusión  (100 mg/ml) | Concentrado para solución de perfusión (20 mg/ml) |
| Posología | Dosis recomendada de aproximadamente 0,3 mg/kg/día por vía sc.  Según intervalo de peso corporal: 16,6 mg (< 56 kg), 23 mg (≥ 56 y < 77 kg) o 32,4 mg (≥ 77 kg) una vez al día y a la misma hora todos los días. | Perfusión intravenosa. Dosis de carga de entre 2.400 y 3.000 mg (según peso del paciente) + dosis de mantenimiento cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga, de entre 3.000 y 3.600 mg, en función del peso del paciente. | 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. |
| Indicación aprobada en FT | Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR. | Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR. | Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR. |
| Efectos adversos (EA) | Los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (13%), nasofaringitis y sinusitis, así como reacciones en el lugar de inyección (equimosis, dolor, nódulos, prurito y hematoma). Otros EA menos frecuentes fueron: diarrea, elevación de enzimas pancreáticas (5,2% para la lipasa y 6,1% para la amilasa), eosinofilia transitoria y morfea (en el tratamiento a largo plazo). | Los EA más frecuentes fueron diarrea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefalea. Los EA más graves fueron infección y sepsis meningocócicas.  Fueron muy frecuentes (≥1/10), además de los EA ya mencionados: náuseas y fatiga.  Otros EA frecuentes fueron: vómitos, dolor abdominal, dispepsia, pirexia, enfermedad similar a influenza, astenia, reacción relacionada con la perfusión, artralgia, dolor de espalda, mialgia, espasmos musculares, mareos, urticaria, prurito y erupción. | Los EA más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas (10,7%) y las infecciones urinarias (9,5%). Además, fueron frecuentes (≥ 1/100 a <1/10) la bronquitis, mialgia y cefalea posterior al procedimiento. |
| Utilización de recursos | Administración domiciliaria vía SC. No requiere supervisión por personal sanitario tras cada administración. | Administración por perfusión IV, por personal sanitario bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con trastornos neuromusculares. | Administración por perfusión IV, por profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares. |
| Conveniencia | Autoadministración vía SC. Pauta diaria. | Administración IV. Pauta cada 8 semanas en mantenimiento. | Administración IV. Pauta individualizada (mínimo cada 7 semanas según datos de los estudios clínicos). |
| Otras características diferenciales | No procede | También con indicación en Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico y trastorno del espectro de neuromielitis óptica | No procede |

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción31,33.

Zilucoplán es un péptido macrocíclico sintético de 15 aminoácidos que inhibe los efectos de la proteína del complemento C5 a través de un mecanismo de acción doble. Se une específicamente a C5, inhibiendo así́ su escisión por parte de la C5 convertasa en C5a y C5b, lo que da lugar a una disminución del ensamblaje y la actividad citolítica del complejo de ataque a la membrana (MAC). Además, al unirse a la fracción C5b de C5, zilucoplán impide estéricamente la unión de C5b a C6, lo que impide el posterior ensamblaje y la actividad del MAC, en caso de que se forme C5b.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS34: Zilbrysq® está indicado como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR [22/12/2023].

EMA31: Zilbrysq® está indicado como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR [14/09/2023].

FDA35: Zilbrysq® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR [17/10/2023].

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración31.

La dosis diaria recomendada de zilucoplán varía en función del peso corporal, aunque se corresponde a aproximadamente 0,3 mg/Kg de peso corporal:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Peso corporal | Dosis | Nº de jeringas precargadas y color |
| < 56 Kg | 16,6 mg | 1 (fucsia) |
| 56 a 77 Kg | 23 mg | 1 (naranja) |
| ≥ 77 Kg | 32,4 mg | 1 (azul oscuro) |

Zilucoplán debe administrarse mediante inyección subcutánea una vez al día y a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis, se debe administrar dentro del mismo día y continuar con las siguientes dosis como normalmente. No se debe administrar más de una dosis al día.

Algunos de los puntos de inyección adecuados son la parte anterior de los muslos, el abdomen y el dorso de los brazos. Es necesario ir rotando los puntos de inyección, evitando la aplicación de las inyecciones en zonas donde la piel esté sensible, eritematosa, amoratada, endurecida o con cicatrices o estrías.

Zilucoplán puede ser administrado por el paciente o por otra persona que haya recibido la formación adecuada para administrar inyecciones subcutáneas.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales31.

**Pediatría.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de zilucoplán en menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

**Mayores de 65 años**. No es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada. La experiencia con zilucoplán en pacientes de edad avanzada en los estudios clínicos es limitada.

**Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≥15 ml/min). No hay datos sobre pacientes que requieran diálisis.

**Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (puntuación de Child-Pugh igual o inferior a 9). No se ha establecido la seguridad y eficacia de zilucoplán en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se puede hacer ninguna recomendación acerca de las dosis.

## 4.5 Farmacocinética31.

**Absorción.** Tras la administración subcutánea diaria única y múltiple de la dosis recomendada en sujetos sanos, zilucoplán alcanzó su concentración plasmática máxima generalmente entre 3 y 6 horas después de administrar la dosis. En el estudio MG0010 en pacientes con MGg, las concentraciones alcanzaron el estado estacionario en la semana 4 y se mantuvieron hasta la semana 12.

**Distribución.** Zilucoplán y los metabolitos circulantes activos (RA103488) e inactivo principal (RA102758) se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99%). El volumen de distribución medio de zilucoplán utilizando un análisis farmacocinético poblacional es de 3,51 L. Zilucoplán no es sustrato para transportadores de fármacos habituales.

**Metabolismo.** Zilucoplán no es sustrato de las principales enzimas CYP, pero la formación de su metabolito activo (RA103488) se debe principalmente al citocromo CYP4F2. Este metabolito posee una actividad farmacológica similar a la de zilucoplán, pero está presente en concentraciones mucho menores. Además, como péptido, se espera que zilucoplán se degrade en péptidos y aminoácidos más pequeños a través de vías catabólicas. Zilucoplán inhibe el MRP3 *in vitro* a concentraciones terapéuticas; se desconoce la relevancia clínica de esta inhibición.

**Eliminación.** La semivida de eliminación terminal plasmática media fue de aproximadamente 172 horas (7-8 días). La semivida fue de 220 horas y 96 horas, respectivamente, en el caso del metabolito activo (RA103488) y del metabolito inactivo principal (RA102758). La excreción de zilucoplán y sus metabolitos (RA103488 y RA102758) medida tanto en la orina como en las heces fue insignificante. Se prevé que la fracción pegilada de zilucoplán se excrete principalmente a través de los riñones y que la degradación principal de la fracción de ácidos grasos se produzca por β-oxidación a acetil-CoA.

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

A 25/01/2024 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos: “zilucoplan” y “myasthenia”. Se obtuvieron 15 resultados sobre los que se aplicó el filtro de tipo de estudio “Clinical Trial”, restringiendo la búsqueda a ensayos clínicos. Se obtuvieron dos publicaciones:

1. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Neurol. 2023;22(5):395-406.
2. Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020;77(5):582-92.

Estas publicaciones se corresponden con un ensayo clínico fase II controlado con placebo y con el ensayo clínico pivotal fase III (estudio RAISE), controlado también con placebo.

Además, a 25/01/2024 se realizó una búsqueda en la base de datos de ensayos clínicos por excelencia, *ClinicalTrials.gov*, con los términos: “myasthenia gravis” en el campo “Condition/disease” y “zilucoplan” en el campo “Intervention/treatment”. Se obtuvieron 5 resultados:

1. NCT06055959: A Study to Evaluate Subcutaneous Zilucoplan in Pediatric Participants With Generalized Myasthenia Gravis
2. NCT04225871: Open-Label Extension of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis
3. NCT04115293: Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis
4. NCT03315130: Safety and Efficacy Study of RA101495 in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis
5. NCT05514873: An Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Zilucoplan in Participants With Generalized Myasthenia Gravis Who Were Previously Receiving Intravenous Complement Component 5 Inhibitors

De ellos, solamente dos, NCT04115293 y NCT03315130, habían finalizado y contaban con resultados. Estos ensayos clínicos se corresponden con las publicaciones localizadas vía PubMed. Otros dos se encontraban en estado activo, pero no reclutando, y el quinto (NCT06055959) no activo.

### Finalmente, contamos con el informe EPAR de la EMA31, publicado el 08/12/2023, que señala que el programa de desarrollo clínico de zilucoplán en pacientes con MGg y anticuerpos frente al AChR incluye tres ensayos clínicos: MG0009 (ensayo fase II de búsqueda de dosis, considerado de soporte), MG0010 (estudio RAISE, considerado como el ensayo pivotal) y MG0011 (estudio RAISE-XT, de extensión de los dos anteriores y aún en desarrollo). Este último se corresponde con el registro NCT04225871 de *ClinicalTrials.gov*. En España según recoge el Registro Español de Ensayos Clínicos, estaba previsto iniciarlo en 5 centros por el momento solo se ha iniciado en un centro (COD. PROTOCOLO:RA101495-02.302) <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variables empleadas en los ensayos clínicos que investigaron el uso de zilucoplán** | | | | |
| **EFICACIA** | | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| **Estudio MG0009** | **Estudio RAISE (MG0010)** |
| **Variable principal** | Variable secundaria | Cambio en la puntuación total del score QMG en la semana 12 | Puntuación cuantitativa de MG sobre la gravedad de la enfermedad (QMG): sistema validado de evaluación médica directa que consta de 13 elementos. Cada ítem se clasifica de 0 (normal) a 3 (más severo), proporcionando una puntuación total de QMG que varía de 0 a 39 puntos. Mejoras de 2-3 puntos podrían considerarse clínicamente relevantes, según la gravedad basal de la enfermedad. | Variable intermedia |
| Variable secundaria | **Variable principal** | Cambio de la puntuación total de MG-ADL en la semana 12 | Perfil de las actividades de la vida diaria de MG: la escala de MG-ADL es categórica y validada. Ocho ítems se gradúan individualmente de 0 (normal) a 3 (más grave), proporcionando una puntuación total de MG-ADL que va de 0 a 24 puntos. Mejoras de 2 puntos se consideran clínicamente relevantes. | Variable intermedia |
| Variable secundaria | | Cambio en la puntación de MGC en la semana 12 | Escala compuesta de MG (del inglés, MGC) es una medida de resultado validada para evaluar los síntomas y signos de la MG. Los puntajes acumulativos posibles van de 0 a 50, y los puntajes más altos representan una mayor morbilidad. | Variable intermedia |
| Variable secundaria | | Cambio en la puntación de  MG-QoL15r en la semana 12 | MG-QoL15r (escala de calidad de vida de 15 ítems sobre la MG revisada), que ha demostrado correlación con la MG-ADL. Cada ítem es valorado con entre 0 y 2 puntos (puntuación máxima de 30 puntos). Puntajes más altos representan peor calidad de vida. | Variable final |
| Variable secundaria | | Proporción de pacientes con mínima expresión de los síntomas (MSE) | La expresión de los síntomas se consideró mínima con valores de MG-ADL de 0 o 1. | Variable intermedia |
| No evaluada | Variable secundaria | Proporción de pacientes con una reducción de ≥3 puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 12 sin terapia de rescate | Se seleccionó una mejora de ≥3 puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 12 como un umbral clínicamente significativo. | Variable intermedia |
| No evaluada | Variable secundaria | Proporción de pacientes con una reducción de ≥5 puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio hasta la semana 12 sin terapia de rescate | Se seleccionó una mejora de ≥5 puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio en la semana 12 como un umbral clínicamente significativo. | Variable intermedia |
| Variable secundaria | No evaluada | Proporción de pacientes que requirieron terapia de rescate con IgIV o recambio plasmático | Para evaluar la eficacia del tratamiento con zilucoplán, entendiendo la necesidad de iniciar terapia de rescate como fracaso terapéutico. | Variable intermedia |
| No evaluada | Variable secundaria | Tiempo hasta recibir la primera terapia de rescate hasta la semana 12 | Definido como la fecha del primer uso de terapia de rescate, menos la fecha de la primera administración del medicamento más uno. Los participantes que no recibieron terapia de rescate fueron censurados al valorar esta variable. | Variable intermedia |
| **SEGURIDAD** | | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | | Incidencia de eventos adversos derivados del tratamiento | A través de analíticas de laboratorio estándar, electrocardiogramas, pruebas de inmunogenicidad, signos vitales y exploraciones físicas y del lugar de inyección. | Variable intermedia |

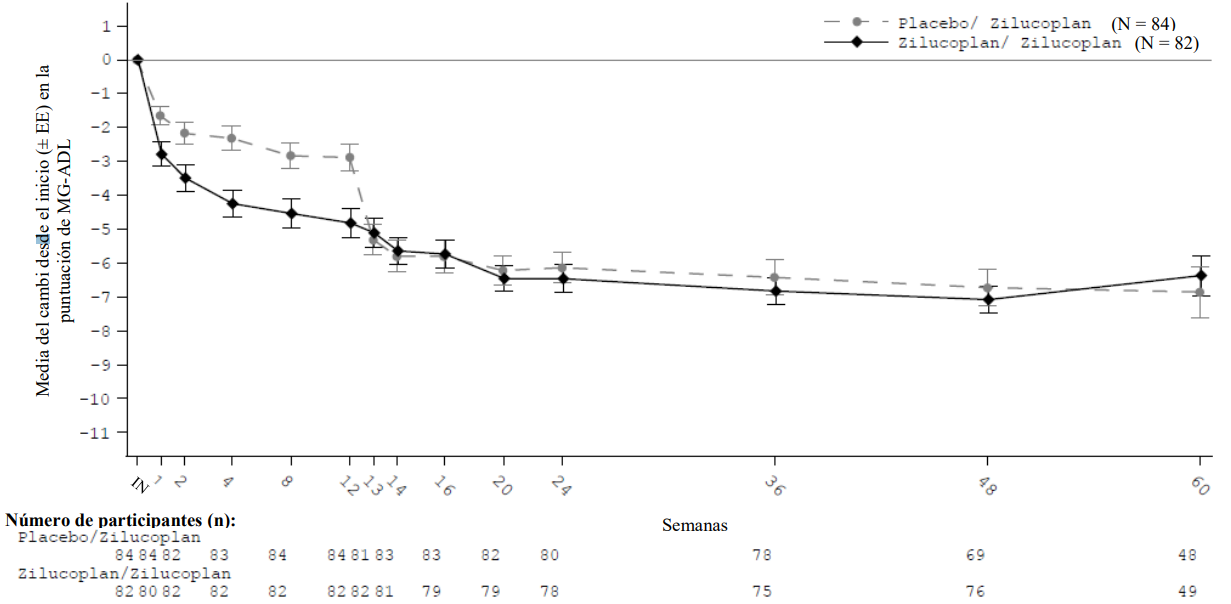
## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 1.* Resultados de eficacia: estudio MG0009 (NCT03315130)**  ***Referencia:*** *Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020;77(5):582-92.* | | | | | |
| -Nº de pacientes: 45 pacientes (15 en cada brazo).  -Diseño: **fase II** multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego y controlado con placebo.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: zilucoplán 0,1 mg/kg; zilucoplán 0,3 mg/kg y placebo, vía subcutánea en dosis diaria.  -Criterios de inclusión:   * Adultos (≥ 18 y < 85 años) * Diagnóstico de MGg (MGFA clases II a IVa) * Serología positiva frente al AChR * QMG ≥ 12 puntos, con ≥ 4 ítems con ≥ 2 puntos * Sin cambio en el tratamiento para la MG (piridostigmina, corticoides e inmunosupresores) en los 30 días previos * No haber recibido tratamiento con rituximab en los 6 meses previos   -Criterios de exclusión:   * Timectomía en los 6 meses previos * Función tiroidea anormal * Serología positiva para MuSK o LRP4 * FGe < 60 mL/min/1,73 m2, según la fórmula MDRD * Bilirrubina total o cociente AST/ALT > 2 veces el LSN * Antecedentes de enfermedad meningocócica * Infección sistémica actual o reciente (2 semanas) o infección requiriendo terapia IV en las 4 semanas previas * Embarazo, deseo genésico o en período de lactancia * Cirugía reciente que requiriese anestesia general o cirugía programada durante el período de estudio * Tratamiento con otro fármaco experimental u otro inhibidor del complemento en los 30 días previos o las 5 semividas de eliminación (el período más largo) * Tratamiento activo con IgIV o recambio plasmático en las 4 semanas previas * Neoplasia (no timoma benigno) activa que requiera cirugía, quimioterapia o radiación en los 12 meses previos * Antecedentes de cualquier trastorno médico o psiquiátrico que impida la participación en el estudio   -Pérdidas: 1 paciente antes de recibir la primera dosis (2,2%) en el brazo de zilucoplán 0,3 mg/kg.  -Tipo de análisis: ITTm (población que había recibido al menos una dosis).  - Cálculo de tamaño muestral: para la variable primaria de eficacia, cambio en la puntación QMG desde la basal hasta la semana 12 (día 84), asumiendo una diferencia entre las medias de los grupos de tratamiento de 4,5, una DE de 5,0 y 12 sujetos por grupo, el estudio tiene aproximadamente un 81% de poder estadístico para detectar una diferencia entre un grupo de tratamiento activo y placebo, en base a una prueba t unilateral con una tasa de error tipo I del 0,10. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Zilucoplán***  ***0,1 mg/kg [A]***  ***(N = 15)*** | ***Zilucoplán 0,3 mg/kg [B] (N = 14)*** | ***Placebo [C]***  ***(N = 15)*** | ***Diferencia de medias (IC 80%)*** | ***P*** |
| *Resultado principal:*  Cambio en la puntuación total del score QMG en la semana 12  (IC 80%) | *-6,0*  *(-7,7 a -4,1)* | *-5,5*  *(-7,0 a -3,9)* | *-3,2*  *(-4,8 a -1,6)* | *[A] vs [C]*  *-2,3*  *(-4,5 a -0,1)*  *[B] vs [C]*  *-2,8*  *(-5,1 a -0,6)* | *0,09*  *0,05* |
| *Resultados secundarios de interés:*  Cambio de la puntuación total  de MG-ADL en la semana 12  (IC 80%) | *-3,3*  *(-4,4 a -2,1)* | *-3,4*  *(-4,6 a -2,2)* | *-1,1*  *(-2,2 a 0,1)* | *[A] vs [C]*  *-2,2*  *(-3,9 a -0,5)*  *[B] vs [C]*  *-2,3*  *(-4,0 a -0,6)* | *0,0470*  *0,0392* |
| IC 80%: intervalo de confianza del 80%. | | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 2.* Resultados de eficacia: estudio RAISE (NCT04115293)**  ***Referencia:*** *Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Neurol. 2023;22 (5):395-406.* | | | | |
| -Nº de pacientes: 174 pacientes (86 en grupo experimental y 88 en grupo control).  -Diseño: fase III multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo. Hipótesis de superioridad.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: zilucoplán 0,3 mg/kg o placebo, vía subcutánea cada 24 horas. Así, los pacientes con peso corporal entre 43 y 55 kg recibieron una dosis diaria de zilucoplán de 16,6 mg; aquellos entre 56 y 76 kg, una dosis de 23,0 mg al día; y entre 77 y 150 kg, una dosis de 32,4 mg al día.  -Criterios de inclusión:   * Adultos (≥ 18 y < 75 años) * Diagnóstico de MGg (MGFA clases II a IV) * Serología positiva para anticuerpos contra AChR * Puntuación MG-ADL ≥ 6 puntos * Puntuación QMG ≥ 12 puntos, con ≥ 4 ítems con ≥ 2 puntos * Vacunados con vacuna meningocócica B o tetravalente, o ambas al menos 14 días antes de primera dosis * Se permitía recibir corticoides o terapia inmunosupresora concomitante a las dosis estables de 30 días previos   -Criterios de exclusión:   * Timectomía en los 12 meses previos o programada para las 12 semanas de estudio * Función tiroidea anormal * Serología positiva para MuSK * Antecedentes de enfermedad meningocócica * Debilidad muscular fija (fase “burn-out”) según criterio del investigador * Infección actual o reciente (2 semanas) o que requiere terapia IV en las 4 semanas previas * Tratamiento previo con un inhibidor del complemento, con rituximab en los 12 meses previos, o con IgIV, IgSC o recambio plasmático en las 4 semanas previas * Pacientes participantes de un ensayo clínico con intervención experimental   -Pérdidas: 8 pacientes (4 de cada uno de los brazos) discontinuaron el tratamiento (4,6% del total).  -Tipo de análisis: ITTm (pacientes que recibieron al menos una dosis y tenían ≥1 puntuación MG-ADL tras dosis).  - Cálculo de tamaño muestral: asumiendo una diferencia en la media de mínimos cuadrados entre los grupos de tratamiento de 2,3 puntos, con una DE de 3,7 (enmienda al protocolo original), un tamaño muestral de 156 pacientes daría, aproximadamente, un 94% de poder estadístico para detectar una diferencia significativa usando un error α de 0,05, asumiendo una tasa de rescate de hasta el 10% y unas pérdidas de hasta el 5%.  - Seguimiento: la mayoría de los pacientes (166) se incluyeron en el estudio de extensión, aún en marcha, con seguimiento hasta 60 semanas. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Zilucoplán 0,3 mg/kg***  ***(N = 86)*** | ***Placebo***  ***(N = 88)*** | ***Diferencia de medias (IC 95%)*** | ***P*** |
| *Resultado principal:*  Cambio de la puntuación total  de MG-ADL en la semana 12  (IC 95%) | *-4,39*  *(-5,28 a -3,50)* | *-2,3*  *(-3,17 a -1,43)* | *-2,09*  *(-3,24 a -0,95)* | *<0,001* |
| *Resultados secundarios de interés:*  Cambio en la puntuación total del score QMG hasta la semana 12  (IC 95%) | *-6,19*  *(-7,29 a -5,08)* | *-3,25*  *(-4,32 a -2,17)* | *-2,94*  *(-4,39 a -1,49)* | *<0,001* |
| Cambio en la puntuación MGC hasta la semana 12 (IC 95%) | *-8,62*  *(-10,22 a -7,01)* | *-5,42*  *(-6,98 a -3,86)* | *-3,20*  *(-5,24 a -1,16)* | *0,0023* |
| Cambio en la puntuación MG-QoL15r hasta la semana 12  (IC 95%) | *-5,65*  *(-7,17 a -4,12)* | *-3,16*  *(-4,65 a -1,67)* | *-2,49*  *(-4,45 a -0,54)* | *0,0128* |
| IC 95%: intervalo de confianza del 95%. | | | | |

El estudio de extensión **RAISE-XT**, aún en marcha, evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de zilucoplán en pacientes con MGg que habían participado previamente y completado el estudio de fase 2 MG0009 o el estudio pivotal de fase 3 MG0010 (RAISE). Entraron en el estudio un total de 200 paciente, que recibieron zilucoplán 0,3 mg/kg por vía subcutánea.

El objetivo principal fue la seguridad a largo plazo, y como criterios de valoración secundarios se evaluó el cambio producido con respecto al inicio del estudio en las puntuaciones MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15r en la semana 24 de tratamiento (semana 12 del estudio de extensión abierto). Los resultados de eficacia (cambio en MG-ADL) de los pacientes procedentes del estudio RAISE se la figura 1.

****

**Figura 1. Cambio medio producido desde el inicio del estudio en doble ciego hasta la semana 60 en la puntuación total de MG ADL34.**

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

**Diseño del estudio pivotal RAISE**: se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico. Los pacientes fueron aleatorizados a razón 1:1 para el brazo zilucoplán o el brazo placebo en bloques permutados de 4 empleando tecnología de respuesta interactiva. La aleatorización se estratificó según la puntuación basal de MG-ADL (≤9 vs ≥10), la puntuación QMG (≤17 vs ≥18) y la zona geográfica (Europa, Japón o Norteamérica).

Se ocultó la secuencia de aleatorización al promotor, a los investigadores, a los evaluadores clínicos y a los participantes.

El tipo de análisis fue por intención de tratar modificada (ITTm), incluyéndose todos los pacientes del estudio que recibieron al menos una dosis y tenían un valor de MG-ADL post-dosis, para poder valorar la respuesta. La población ITTm incluyó al 100% de los pacientes aleatorizados, con lo que ese hecho no resultó ser una limitación real del estudio.

**Tamaño de muestra:** tras una enmienda,se aleatorizaron más sujetos (N=174) de los previstos (N=156), sin que quede claro la razón por la cual se produjo esta enmienda al protocolo.

**Seguimiento del estudio RAISE**: el seguimiento de los pacientes fue adecuado. La mayoría de los pacientes (95,4%) completaron el estudio. Cuatro pacientes en cada brazo discontinuaron el tratamiento: 3 (1,7%) por decisión de los participantes, 2 (1,1%) por eventos adversos, otros 2 (1,1%) por fallecimiento y 1 (0,6%) por decisión del clínico responsable. Además, ninguno de los participantes de la población ITTm que recibieron terapia de rescate discontinuó el estudio, con lo que todos fueron seguidos tras el inicio de la terapia de rescate. Actualmente, se está desarrollando un estudio de extensión de diseño abierto (RAISE-XT o MG0011) donde los pacientes que completaron los estudios MG0009 y RAISE serán seguidos a más largo plazo.

**Población del estudio RAISE**: no hubo diferencias notables entre los grupos de tratamiento en cuanto a las características demográficas de la población ITTm.

**Manejo de eventos intercurrentes en el estudio RAISE:** se asumió fracaso terapéutico en aquellos pacientes que requirieron terapia de rescate, sufrieron crisis miasténica o fallecieron. Cualquier otro dato faltante de patrón monótono se asumió que era un dato faltante en forma aleatoria, asumiendo que el participante había seguido recibiendo el fármaco en investigación a lo largo del estudio.

Por todo lo anterior, se considera que el estudio RAISE tiene un bajo riesgo de sesgo.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Tabla 3.* CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ESTUDIO RAISE** | | |
|  | **SI /NO** | **JUSTIFICAR** |
| **¿Considera adecuado el comparador?** ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | **SI** | El comparador utilizado fue placebo. Entre 2019 y 2021, años en los que se desarrolló el estudio RAISE, no existían otras alternativas aprobadas por las agencias reguladoras, con lo que se puede considerar que el comparador fue adecuado y en línea con los empleados para evaluar otros fármacos biológicos empleados en MG.  Se permitía a los participantes seguir recibiendo las dosis estables que venían recibiendo de corticoides o terapia inmunosupresora para tratar la MG.  La pauta y las dosis evaluadas se corresponden con las aprobadas finalmente. |
| **¿Son importantes clínicamente los resultados?** | **SI** | Asumiendo que mejoras de 2 puntos en la escala MG-ADL se consideran clínicamente relevantes, podemos afirmar que los resultados son clínicamente relevantes. Si bien es cierto que no se alcanzó el valor establecido para el cálculo del tamaño muestral, de 2,3 puntos de diferencia entre grupos. No obstante, reducciones de ≥3 puntos en la escala MG-ADL se observaron en el 73% de los pacientes del brazo de zilucoplán, frente al 46% para placebo. |
| **¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?** | **SI** | Se evaluaron variables intermedias (escalas de valoración de la MG) y finales (calidad de vida), que son algunas de las empleadas en la práctica clínica habitual para la valoración de los pacientes. |
| **¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?** | **SI** | Los pacientes incluidos en el estudio representaron una variada población de pacientes con MGg en términos de edad, sexo, duración y gravedad de la enfermedad, timoma, crisis miasténicas previas y tratamientos previos o concomitantes. |
| **¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?** | **SI** | La práctica asistencial ensayada es factible salvo por el estrecho seguimiento durante el período de estudio: visitas semanales las 4 primeras semanas; luego una visita en la semana 8 y la visita final en la semana 12. Este hecho es común en los estudios clínicos. |
| **Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio** | **NO** | Aunque los perfiles raciales incluidos no siempre eran representativos de la población de los países donde se desarrolló (especialmente E.E.U.U.), no existe evidencia de que la respuesta a zilucoplán varíe en función de la raza. Además, la población incluida es similar a la de otros ensayos clínicos en MG.  El tiempo de tratamiento doble ciego (12 semanas) fue corto en comparación con el de otras alternativas (26 semanas) en los ensayos clínicos pivotales. No obstante, los resultados disponibles del estudio de extensión sustentan lo observado en el pivotal. |

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En el ensayo de superioridad RAISE, la estimación de diferencias de eficacia mínimas para el que se calculó el tamaño muestral se estableció en 2,3 puntos de la escala MG-ADL, variable principal e intermedia de resultado.

El resultado observado mostró una diferencia entre grupos para dicha escala de 2,09 puntos (IC 95%: 0,95 a 3,24), siendo estadísticamente significativa. No obstante, a nivel clínico el resultado no es concluyente, aunque podría considerarse potencialmente relevante, dado que reducciones de 2 puntos en dicha escala suelen considerarse clínicamente relevantes.

Además, los IC 95% de los cambios observados en cada grupo de tratamiento no se superponen en absoluto, lo que podría también indicar una superioridad clínica de zilucoplán frente a placebo.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Los potenciales equivalentes terapéuticos de zilucoplán disponibles en España son dos: efgartigimod alfa y ravulizumab. A continuación, se resume la evidencia disponible sobre su eficacia:

**Efgartigimod alfa**, en combinación con la terapia estándar, ha demostrado su eficacia en pacientes adultos con MGg sintomática (puntuación MG-ADL ≥5 con más del 50% de la puntuación atribuida a síntomas no oculares). La mayoría de los pacientes habían recibido al menos 2 terapias previas (93,4%). La puntuación basal media en las escalas MG-ADL (9,0; desviación estándar [DE]=2,5) y QMG (15,9; DE=4,9) indica que los pacientes presentaban síntomas importantes a pesar del tratamiento que estaban recibiendo. La proporción de pacientes que presentaban una respuesta rápida (<1 semana desde la última perfusión), duradera (≥4 semanas consecutivas) y clínicamente relevante (reducción de al menos 2 puntos en la escala MG-ADL) fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con efgartigimod alfa. El 67,7% y el 63,1% de los pacientes con anticuerpos contra AChR tratados con efgartigimod alfa respondieron al tratamiento según las escalas MG-ADL y QMG, respectivamente, frente al 29,7% y el 14,1%, respectivamente, de los pacientes del grupo placebo. Uno de los objetivos del tratamiento de los pacientes con MG es alcanzar la expresión mínima de síntomas de la enfermedad (MSE), definida por una puntuación MG-ADL de 0 o 136. En cualquier punto del primer ciclo de tratamiento, cumplieron los criterios de MSE el 40% de los pacientes con anticuerpos contra AChR tratados con efgartigimod alfa, en comparación con el 11% en el grupo placebo; asimismo, en la semana 4 del primer ciclo de tratamiento, el 22,3% de los pacientes con anticuerpos contra AChR tratados con efgartigimod alfa cumplían los criterios de MSE frente al 3,3% de los pacientes del grupo placebo. Estos resultados se consideran clínicamente relevantes y apoyan los resultados obtenidos con las variables principales y secundarias37. Los resultados disponibles del estudio de extensión abierto indican el mantenimiento del efecto en ciclos sucesivos, si bien ésto tendrá que ser confirmado con los datos completos. El efecto del tratamiento con efgartigimod alfa en monoterapia no ha sido evaluado.

La eficacia del tratamiento con **ravulizumab** para pacientes con MGg se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 26 semanas de duración (con un periodo de selección de 4 semanas). El tratamiento con ravulizumab demostró ser superior a placebo de forma estadísticamente significativa 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). La media de mínimos cuadrados de la reducción desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL fue de -3,1 puntos para los pacientes tratados con ravulizumab frente a -1,4 puntos para los pacientes tratados con placebo (diferencia media de -1,6 puntos; IC95%: -2,6 a -0,7; p=0,0009). Aunque los resultados de la variable principal son significativos, la diferencia en la puntuación MG-ADL entre los grupos de pacientes tratados con ravulizumab y con placebo no alcanza el umbral de relevancia clínica considerado, de -2 puntos. Sin embargo, estos límites se han definido para determinar la respuesta en pacientes individuales, no para diferencias en el cambio promedio de la puntuación MG-ADL entre grupos de pacientes. En el análisis de respuesta, el 63,9% de los pacientes tratados con ravulizumab y el 53,0% de los pacientes tratados con placebo mostraron una reducción de 2 puntos MG-ADL o más38.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Como tratamientos alternativos autorizados para el tratamiento de la MGg se encuentran: eculizumab, ravulizumab y efgartigimod alfa. En España sólo están financiados ravulizumab y efgartigimod alfa. Actualmente, no existe evidencia suficiente para considerarlos alternativas terapéuticas clínicamente equivalentes.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas39

No contamos con ningún biomarcador ideal para la MG. Los niveles de anticuerpos contra AChR no se correlacionan con la gravedad clínica de la enfermedad40. Existen técnicas invasivas nada rutinarias que informan de la transmisión neuromuscular con datos cuantitativos, pero no son viables en el contexto de un ensayo clínico. En su lugar, contamos con escalas compuestas por puntuaciones derivadas de la exploración física y por puntuaciones derivadas de la valoración del propio paciente, que son las que se han venido empleando como variables de resultado en los ensayos clínicos en MG más recientes:

**Perfil de las actividades de la vida diaria de MG**: la escala de **MG-ADL** es una medida de resultado validada de 8 ítems informada por el paciente. El paciente evalúa su discapacidad funcional secundaria a problemas oculares (2 elementos), bulbares (3 elementos), respiratorios (1 elemento) y motores gruesos o de las extremidades (2 elementos) durante los 7 días previos. Estos 8 elementos no son ponderados y se gradúan individualmente de 0 (normal) a 3 (más grave), proporcionando una puntuación total de MG-ADL que va de 0 a 24 puntos. Una reducción de 2 puntos en la puntuación total de MG-ADL se considera una mejoría clínicamente significativa. En el EC pivotal RAISE se estableció como variable secundaria una mejora de ≥3 puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio en la semana 12 como un umbral clínicamente significativo.

**Puntuación cuantitativa de MG para la gravedad de la enfermedad**: el **QMG** es un sistema validado de evaluación médica directa que consta de 13 elementos: ocular (2 elementos), facial (1 elemento), bulbar (2 elementos), motor grueso (6 elementos), axial (1 elemento) y respiratorio (1 elemento). Cada ítem se clasifica de 0 (normal) a 3 (más grave), proporcionando una puntuación total de QMG que varía de 0 a 39 puntos. Se ha demostrado que una diferencia de 3,5 puntos se correlaciona con un cambio clínicamente significativo. En el EC pivotal RAISE se seleccionó como variable secundaria una mejora de ≥ 5 puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio a la semana 12 como un umbral clínicamente significativo.

**Puntuación compuesta de MG:** la puntuación de MGC es una medida de resultado validada para evaluar los síntomas y signos de la MG. Las puntuaciones acumulativas posibles van de 0 a 50, y la puntuación más alta representa una mayor morbilidad. Se ha demostrado que una mejora de 3 puntos en la puntuación se correlaciona con una mejoría significativa para el paciente.

**Escala de calidad de vida de 15 ítems relacionados con la MG (MG-QoL15r):** es un cuestionario validado específico de la enfermedad que consta de 15 preguntas con respuestas que puntúan de 0 (nada) a 4 (bastante), y puntuación acumulativa que va de 0 a 60 puntos. Las puntuaciones más altas representan peor calidad de vida según la evaluación durante un período de recuerdo de las 4 semanas anteriores. Estudios previos han sugerido que una mejoría de 7 a 8 puntos en la puntuación MG-QoL15r es indicativo del impacto del tratamiento.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

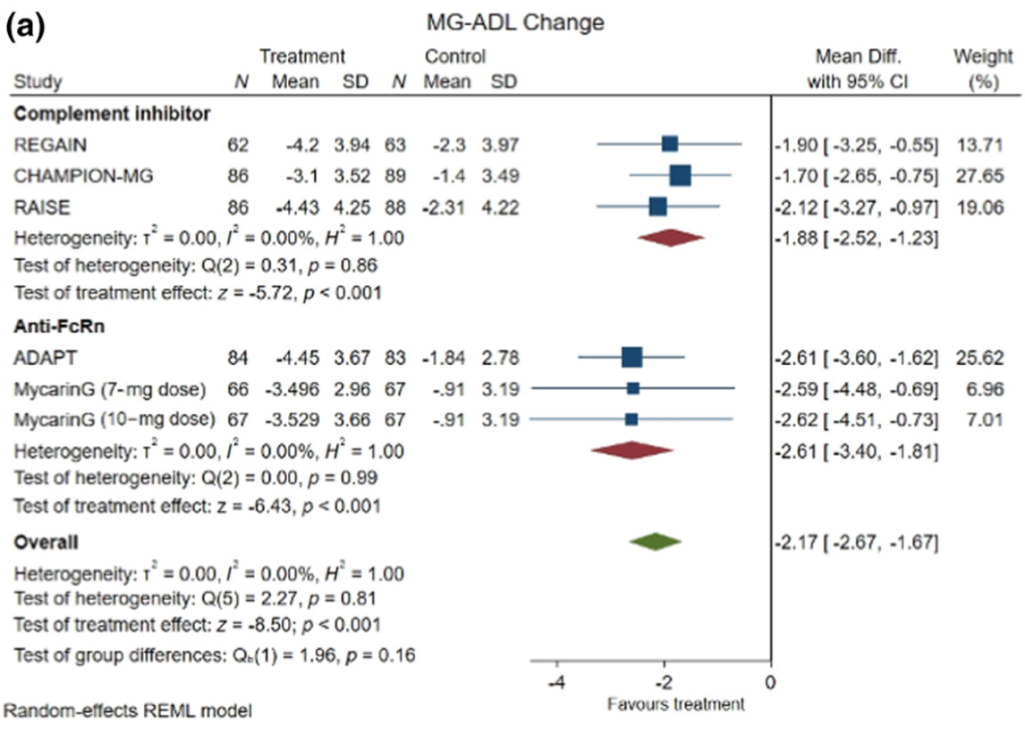
A 02/02/2024 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos: “zilucoplan” y “systematic review”. Se obtuvieron dos resultados correspondientes a las siguientes publicaciones:

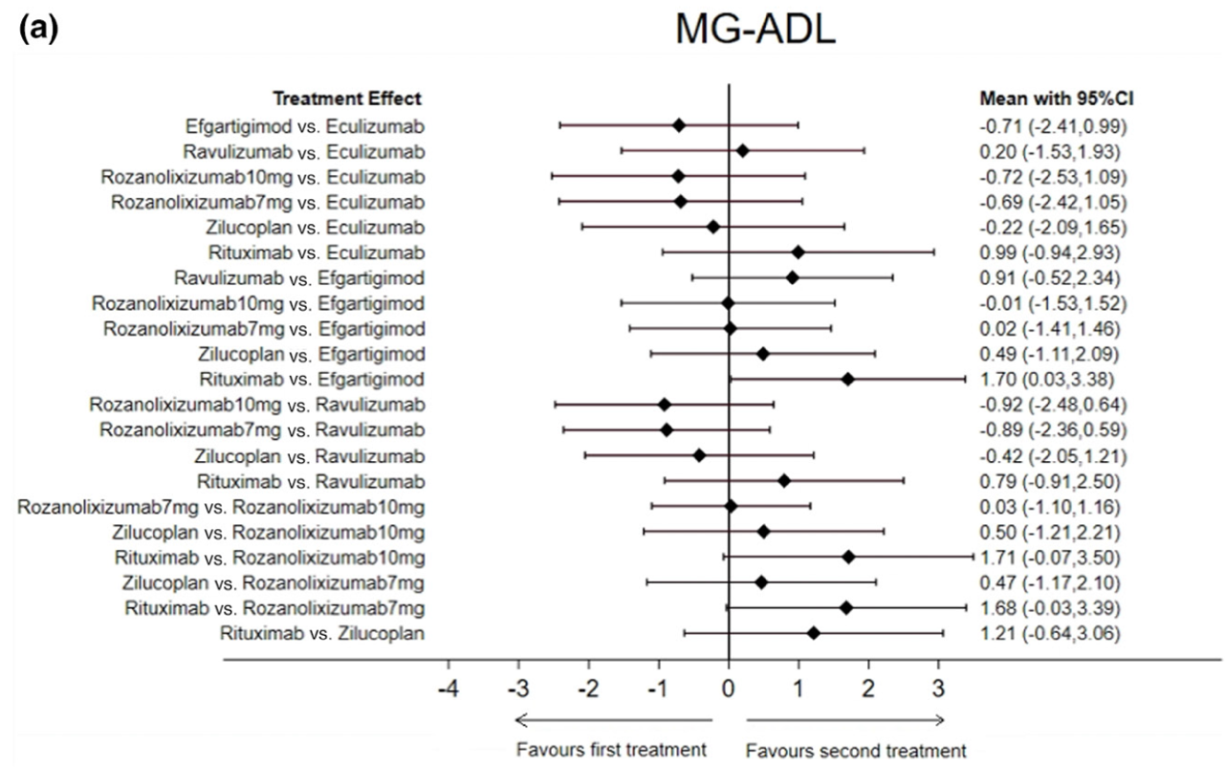
1. Saccà F, et al. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Eur J Neurol. 2023;30(12):3854-67.
2. Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. CNS Drugs. Publicado online: 01/02/2024.

El primero únicamente incluyó datos del ensayo clínico fase II de zilucoplán (MG0009); el segundo incluyó los resultados de eficacia del fase III (RAISE) y es el que se resume en la siguiente tabla:

|  |
| --- |
| **Tabla 4. Descripción de la revisión sistemática y metaanálisis en red incluyendo el estudio RAISE (MG0010).**  ***Referencia:*** *Ma Y, et al. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. CNS Drugs. Publicado online: 01/02/2024.* |
| Revisión sistemática y metaanálisis en red siguiendo las guías PRISMA. Se restringió la inclusión a ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que evaluaran la eficacia de terapias para la MGg y publicados entre enero de 1995 y diciembre de 2022. Los estudios debían reportar resultados sobre, al menos, las escalas MG-ADL y QMG. Se desarrolló un metaanálisis de efectos aleatorios y un metaanálisis en red (ver *Figura 1*).  Se incluyeron 7 estudios (941 pacientes) de un total de 1.290 revisados.  Además de zilucoplán y su estudio RAISE, se incluyeron ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de: rozanolixizumab, ravulizumab, rituximab (2 estudios), eculizumab y efgartigimod alfa. |

Los resultados del metaanálisis clásico (efectos aleatorios) y del metaanálisis en red se recogen en la *Figura 2*, donde todos los tratamientos investigados se muestran más eficaces que placebo en la escala MG-ADL. Cuando se comparan de manera indirecta entre sí, a través del metaanálisis en red, ninguno resulta desmarcarse del resto de manera clara y tan solo el resultado de la comparación entre rituximab y efgartigimod alfa favorece a este último en cuanto a la variable de eficacia MG-ADL.





***Figura 2. Forest plots* del metaanálisis de efectos aleatorios (arriba) y del metaanálisis en red (abajo) para la variable de eficacia MG-ADL.**

Las probabilidades SUCRA (del inglés, *surface under the cumulative ranking curve*) de ser el mejor tratamiento en base a la escala MG-ADL, mostró el siguiente orden:

1) efgartigimod alfa;

2) rozanolixizumab;

3) zilucoplán;

4) eculizumab;

5) ravulizumab;

6) rituximab y

7) placebo.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

## 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

A 02/02/2024 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos: “zilucoplan” e “indirect comparison”, pero no se obtuvieron resultados. Contamos únicamente con la comparación indirecta desarrollada en el metaanálisis en red comentado en el apartado anterior.

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Los resultados de eficacia disponibles no permiten realizar una comparación indirecta entre las diferentes alternativas terapéuticas. Si bien es cierto que comparten el mismo comparador en los ensayos clínicos pivotales (placebo), el momento en que se evaluaron las variables de eficacia varía entre las alternativas. Para zilucoplán se produjo a las 12 semanas de tratamiento, mientras que para ravulizumab y efgartigimod alfa a las 26 semanas. Además, aunque el EPAR recoge datos de eficacia posteriores a las 12 semanas de tratamiento en el estudio de extensión (MG0011), dado que el diseño era abierto y no controlado con placebo, esos datos de eficacia a 24 semanas no pueden ser comparados con los de las alternativas disponibles al no preservarse la asignación aleatoria original de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados.

Así mismo, la variable principal de eficacia evaluada en los estudios pivotales de las diferentes alternativas también varió. Para zilucoplán y ravulizumab era la misma (cambio en la puntuación total de la escala MG-ADL); para efgartigimod alfa consistió en la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento, es decir, si presentaban una reducción de al menos 2 puntos en la puntuación total MG-ADL en comparación con la puntuación basal, sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas y observando la primera reducción una semana después de la última perfusión o antes.

La población incluida en el ensayo pivotal de efgartigimod alfa podía ser seronegativa para anticuerpos contra AChR (23% de los pacientes lo eran), lo que contrasta con la población incluida en los estudios clínicos de zilucoplán y ravulizumab, que debía contar con una prueba serológica positiva para su inclusión.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

A 02/02/2024 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos: “zilucoplan” y el término MeSH “practice guideline”, pero no se obtuvieron resultados. Tampoco cuando se realizó la búsqueda a través del metabuscador *TripDatabase*.

Actualmente, no contamos con guías de práctica clínica que incluyan recomendaciones concretas sobre el uso de zilucoplán.

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel europeo, disponemos del informe EPAR elaborado por la **EMA**, pero no tenemos aún el informe de posicionamiento terapéutico de la **AEMPS**.

**NICE.** ***Technology appraisal guidance*.** En desarrollo. Fecha prevista: julio 2024.

**CADTH** **(*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).** En desarrollo. Fecha aproximada: marzo 2024.

**HAS: Haute Autorité de santé.** Autorizado acceso precoz.

No disponemos de los informes de otros organismos internacionales relevantes (SMC, IQWiG, Danish Medicines Agency, NPS-RADAR, G-BA) a fecha de elaboración de este informe.

## 5.4.3 Opiniones de expertos

Las conclusiones sobre la eficacia clínica de zilucoplán de los expertos autores del EPAR se resumen en que:

* La eficacia de zilucoplán 0,3 mg/kg en el tratamiento de la MGg es clínicamente relevante en la población incluida a las 12 semanas. Los resultados de la variable principal del estudio pivotal se apoyan también en los resultados de los estudios MG0009 y MG0011, los análisis de sensibilidad y las variables secundarias analizadas, entre otros.
* La eficacia a 24 semanas se sustenta en los resultados reportados por el estudio de extensión (MG0011).
* En base a la instantánea del estudio MG0011 a 11 de mayo de 2023, la eficacia a largo plazo puede considerarse consistente, ya que los datos sugieren una eficacia mantenida en una variable clínica relevante, donde el 85,5% (142/166) de los sujetos provenientes del estudio RAISE había completado 48 semanas de tratamiento.
* Los análisis de subgrupos muestran una eficacia similar en sujetos con diferentes grados de gravedad de la enfermedad, desde los más leves hasta los más graves, con lo que la indicación no se restringe a la población investigada (QMG ≥12 y al menos cuatro ítems con una puntuación de 2), sino también se puede extrapolar a pacientes con síntomas más leves pero que son igualmente sintomáticos a pesar de la terapia estándar.

## 5.4.4 Otras fuentes.

Se ha llevado a cabo una búsqueda en PubMed (04/02/2024) con los términos: “zilucoplan” y “myasthenia gravis”. Además de las fuentes ya citadas, se encontraron revisiones narrativas que incluyeron comentarios sobre los resultados de eficacia de zilucoplán pero, únicamente, del estudio fase II (MG0009). No se encontraron nuevos datos relevantes.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

A 04/02/2024 se realizó una búsqueda sobre reacciones adversas notificadas en diferentes bases de datos: base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas, base de datos de la FDA y base de datos canadiense (*The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database;* con datos disponibles hasta el 31/10/2023). En ninguna de ellas existe aún registro de datos de farmacovigilancia para zilucoplán.

Los siguientes apartados incluyen los datos de seguridad derivados únicamente de los ensayos clínicos de zilucoplán que se recogen en el informe EPAR.

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes han sido las reacciones en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y elevaciones de amilasa, lipasa y eosinófilos en sangre. Los más graves estuvieron relacionados con infecciones, aunque con tasas de incidencia similares a las observadas con placebo.

En la tabla 6.1 se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en ella reflejan la exposición a zilucoplán 0,3 mg/kg/día en 100 pacientes para la indicación de MGg al menos expuestos durante 6 meses en estudios controlados (MG0009 y MG0010). Los eventos adversos según localización (grupos SOC de MedDRA® v24.0) se restringen a aquellos reportados en ≥ 5% de los participantes. Entre ellos se presentan diferencias significativas únicamente en la incidencia de diarrea, siendo superior en el grupo de sujetos tratados con zilucoplán 0,3 mg/kg/día.

Otro evento adverso de interés fue la morfea, observada tras el tratamiento a largo plazo durante el estudio de extensión abierto (MG0011). La mayoría de los casos aparecieron más de un año después del inicio del tratamiento, fueron de gravedad leve o moderada y no condujeron a la interrupción del tratamiento34.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 6.1. Resultados de seguridad más significativos**  ***Referencia:*** *Ensayos clínicos controlados en MGg (MG0009 y MG0010 o RAISE). Informe EPAR*31*.* | | | | | |
| *Efectos adversos más frecuentes (mayor o igual al 5%) en los brazos de zilucoplán 0,3 mg/kg/día y placebo durante el tiempo de tratamiento doble ciego de ambos estudios.* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Zilucoplán***  ***0,3 mg/kg/día***  ***N = 100; n (%)*** | ***Placebo***  ***N = 103; n (%)*** | ***RAR (IC 95%)*** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| ***-Cualquier evento adverso (EA)***  ***-Cualquier evento adverso grave***  ***-Discontinuación por EA***  ***-Alteraciones gastrointestinales***  *Diarrea*  *Náuseas*  ***- Alteraciones generales y en el lugar de inyección***  *Hematoma*  *Dolor*  *Edema periférico*  *-* ***Infecciones e infestaciones***  *Nasofaringitis*  *Inf. tracto urinario (ITU)*  *-* ***Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos***  *Contusión*  *-* ***Exploraciones complementarias***  *Amilasa elevada*  *Lipasa elevada*  *-* ***Alteraciones del sistema nervioso***  *Cefalea*  *Miastenia gravis* | *78 (78,0)*  *14 (14,0)*  *4 (4,0)*  *10 (10,0)*  *4 (4,0)*  *14 (14,0)*  *8 (8,0)*  *5 (5,0)*  *5 (5,0)*  *7 (7,0)*  *8 (8,0)*  *7 (7,0)*  *6 (6,0)*  *16 (16,0)*  *10 (10,0)* | *76 (73,8)*  *14 (13,6)*  *2 (1,9)*  *3 (2,9)*  *1 (1,0)*  *10 (9,7)*  *4 (3,9)*  *1 (1,0)*  *3 (2,9)*  *4 (3,9)*  *4 (3,9)*  *3 (2,9)*  *3 (2,9)*  *17 (16,5)*  *13 (12,6)* | *4,2 (-7,5 a 16)*  *0,4 (-9,1 a 9,9)*  *2,1 (-2,6 a 6,7)*  *7,1 (0,4 a 13,8)*  *3,0 (-1,3 a 7,3)*  *4,3 (-4,6 a 13,2)*  *4,1 (-2,4 a 10,6)*  *4,0 (-0,6 a 8,7)*  *2,1 (-3-3 a 7,5)*  *3,1 (-3,1 a 9,4)*  *4,1 (-2,4 a 10,6)*  *4,1 (-1,9 a 10,1)*  *3,1 (-2,6 a 8,8)*  *-0,5 (-10,7 a 9,6)*  *-2,6 (-11,3 a 6,1)* | *<0,05* | *15 (8 a 251)* |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 | | | | | |
|  | | | | | |

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

El objetivo de seguridad (porcentaje de participantes con eventos adversos derivados del tratamiento) fue una variable de resultado secundaria definida en la metodología del estudio RAISE (MG0010).

Los resultados globales y por subgrupos se exponen en la tabla 6.2, en los que cabe destacar que no existe diferencia estadísticamente significativa entre grupos de tratamiento en la variable de seguridad evaluada.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 6.2. Resultados de seguridad del estudio RAISE (MG0010) global y por subgrupos analizados.**  ***Ref:*** *Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Neurol. 2023;22(5):395-406.* | | | | | |
| En el estudio pivotal fase III se evaluó el porcentaje de participantes con eventos adversos derivados del tratamiento como variable secundaria en toda la población y en subgrupos por edad. | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Zilucoplán 0,3 mg/kg/día (N=86)*** | ***Placebo***  ***(N=88)*** | ***RAR***  ***(IC 95%)*** | ***P*** | ***NNH o NND***  ***(IC 95%)*** |
| ***Resultado principal de seguridad***  *-Porcentaje de participantes con eventos adversos derivados del tratamiento (EADT), % (n)* | *76,7 (66)* | *70,5 (62)* | *6,3%*  *(-6,77 a 19,35)* | *ns* | *--* |
| ***Resultados de seguridad por subgrupos***  *-EADT en sujetos < 65 años, % (n1)*  *-EADT en sujetos ≥ 65 años, % (n2)* | *82,8 (64)*  *59,1 (22)* | *75,8 (62)*  *57,7 (26)* | *7,0*  *1,4* | *ns*  *ns* | *--*  *--* |

(\*) IC 95% se exponen en la tabla solo si p<0,05.

(\*\*) n1 y n2 corresponden al tamaño de cada subgrupo.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales31

**Pacientes de edad avanzada:** no es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada. La experiencia con zilucoplán en pacientes de edad avanzada en los estudios clínicos es limitada.

**Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina = 15 ml/min). No hay datos sobre pacientes que requieran diálisis.

**Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (puntuación de Child-Pugh igual o inferior a 9). No se ha establecido la seguridad y eficacia de zilucoplán en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se puede hacer ninguna recomendación acerca de las dosis.

**Población pediátrica:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de zilucoplán en menores de 18 años. No se dispone de datos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes que no estén vacunados en ese momento contra *Neisseria meningitidis*. Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* sin resolver.

**Interacciones:** No se han realizado estudios de interacciones. Según los resultados de las pruebas *in vitro*, zilucoplán no inhibirá ni inducirá las enzimas metabolizadoras de fármacos (CYP y UGT) ni los transportadores habituales de una forma clínicamente relevante. Basado en el posible efecto inhibidor de zilucoplán sobre la citotoxicidad de rituximab dependiente del complemento, zilucoplán puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

**Embarazo:** no hay datos, pero los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

**Lactancia:** se desconoce si zilucoplán se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente después de su ingestión oral en recién nacidos/lactantes. No se puede excluir el riesgo.

**Fertilidad:** no se ha evaluado el efecto de zilucoplán sobre la fertilidad en humanos. En algunos estudios de fertilidad y toxicidad a dosis repetidas en primates no humanos, se observaron hallazgos de relevancia clínica incierta en los órganos reproductivos femeninos y masculinos.

**Grupos raciales y étnicos:** el análisis farmacocinético poblacional para zilucoplán mostró que no hay diferencias entre las distintas categorías raciales (negra/afroamericana, asiática/japonesa y caucásica). No es necesario ajustar la dosis.

No existen otros aspectos relevantes con los tratamientos alternativos en MGg.

|  |
| --- |
| 7. AREA ECONÓMICA |

## 7.1 Costes. Coste incremental

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento evaluado y con las distintas alternativas** | | | |
|  | **Zilucoplán**  Solución inyectable en jeringa precargada (40 mg/ml), jeringa 23 mg | **Ravulizumab**  Concentrado para solución para perfusión (100 mg/ml),  vial 300 mg | **Efgartigimod alfa** Concentrado para solución de perfusión (20 mg/ml), vial 400 mg |
| **Precio unitario (PVL+IVA) (a)** | **1.009,78 €** | **5.218,72 €** | **8.030,82 €** |
| **Posología (b)** | 23 mg al día vía subcutánea. Todos los días a la misma hora | Dosis de carga de 2.700 mg + dosis de mantenimiento cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga, de 3.300 mg. Vía intravenosa | 700 mg en perfusión intravenosa de 1 h, una vez a la semana durante 4 semanas. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica (d) |
| Coste por mg | 43,90 € | 17,39 € | 20,08 € |
| **Coste dosis de carga** | -- | **46.968,48 €**  (9 viales de 300 mg) | 14.053,93 x 4 = **56.215,74 €**  (aprovechamiento de viales) |
| **Coste por ciclo de mantenimiento** | -- | **57.405,98 €**  (11 viales de 300 mg) | **14.053,93 €**  (aprovechamiento de viales) |
| **Coste por día de mantenimiento** | 1.009,78 € | 1.025,10 € | 250,96 € |
| **Coste tratamiento completo medicamento 1er año** | **368.569,70 €** | 46.968,48 + 57.405.98 x 7 = **413.810,34 €** | 56.215,74 + 14.053,93 x 5 = **126.395,39 €** |
| **Coste tratamiento completo medicamento 2º año y siguientes** | **368.569,70 €** | 57.405,98 x 6,5 ciclos= **373.138,87 €** | 14.053,93 x 6,5 ciclos = **91.350,54 €** |
| Nº de administraciones 1er año | 365 | 7 | 9 |
| Nº administraciones 2º año y siguientes | 365 | 6,5 | 6,5 |
| Coste por administración en hospital de día (c) | - € | 411,79 € | 411,79 € |
| **Coste total por administraciones 1er año** | - € | 2.882,53 € | 3.706,11 € |
| **Coste total por administraciones 2º año y siguientes** | - € | 2.676,63 € | 2.676,63 € |
| **Coste global 1er año (e)** | **368.569,70 €** | **416.692,87 €** | **130.101,50 €** |
| **Coste global 2º año y siguientes (e)** | **368.569,70 €** | **375.815,50 €** | **94.027,17 €** |
| **Coste incremental (diferencial) (f)**  **1er año de tratamiento** | **Referencia** | **+ 48.123,17 €** | **-238.468,20 €** |
| **Coste incremental (diferencial) (f)  2º año y siguientes** | **+ 7.245,80 €** | **-274.542,53 €** |
| aSe ha tomado como PVL para zilucoplán el precio del tratamiento en EEUU (1 jeringa 23 mg = 1.047 $ = 970,94 €) y para ravulizumab y efgartigimod alfa el PVL notificado + IVA | | | |
| bPosología calculada para un peso corporal estándar de 70 kg. | | | |
| cCoste de la administración intravenosa en hospital de día según tasas públicas del Servicio Canario de Salud (Decreto 81/2009, actualizado a 01/02/2017) a las que se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual para su actualización a 2024 = 411,79 € por administración). | | | |
| dLa frecuencia de administración considerada tras las primeras 4 semanas fue de cada 8 semanas (momento más temprano para iniciar el siguiente ciclo de tratamiento en el estudio con enmascaramiento doble controlado con placebo) | | | |
| eSuma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. | | | |
| fDiferencia de coste global respecto al fármaco evaluado. | | | |

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

En fecha 08/02/2024 se realizó una búsqueda bibliográfica de evaluaciones económicas en las siguientes bases de datos: PubMed, *Centre for Reviews and Dissemination* (Universidad de York) y *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER)aplicándose, cuando era posible, los siguientes filtros: “zilucoplan” AND [“economic evaluation” OR “economic analysis” OR “economic” OR “cost effectiveness analysis” OR “cost effectiveness” OR “cost minimization analysis” OR “cost minimization analysis” OR “cost utility analysis” OR “cost utility” OR “cost benefit analysis” OR “cost benefit” OR “cost”].

No se dispone de estudios farmacoeconómicos publicados que incluyan a zilucoplán hasta la fecha comentada.

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

No procede.

## 7.3 Evaluación económica de elaboración propia

**7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica**

No existe ningún estudio comparativo entre zilucoplán y otro fármaco, y no se puede hacer una comparación indirecta ajustada por los sesgos en los que se incurriría. Por ello, no se puede realizar una evaluación económica (ni minimización de costes, ni coste-efectividad, ni coste-utilidad). A continuación, se presenta una tabla con los costes y resultados en salud de cada una de las alternativas sin cálculo de coste-efectividad incremental, a modo orientativo.

La variable principal de eficacia, cambio en la puntuación total de la escala MG-ADL desde el valor basal, varía entre las diferentes alternativas. Para zilucoplán fue medida a las 12 semanas; para ravulizumab a las 26 semanas. En el caso de efgartigimod alfa, la variable principal fue la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento: reducción de al menos 2 puntos en la puntuación total MG-ADL (no se recoge en la tabla).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.0.1. Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos comparados** | | | |
|  | Zilucoplán | Ravulizumab | Efgartigimod alfa |
| Variable principal del ensayo clínico de zilucoplán: cambio en la puntuación total de la escala MG-ADL, (IC 95%) | -4,39  (-5,28 a -3,50) | -3,10  (-3,85 a -2,34) | -4,10  (-5,01 a -3,20) |
| Coste anual (mantenimiento) | 368.569,70 € | 375.815,50 € | 94.027,17 € \* |
| Referencias | RAISE (MG0010) | CHAMPION-MG | ARGX-113-1704 |
| \*Frecuencia de administración considerada de cada 8 semanas (momento más temprano para iniciar el siguiente ciclo de tratamiento en el estudio con enmascaramiento doble controlado con placebo de efgartigimod alfa). | | | |

**7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios**

No procede.

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

No procede.

## 7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios

A 08/02/2024 se llevó a cabo una búsqueda, sin éxito, en la base de datos de *Tufts Medical Center* (*The Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry*) de valores de utilidad en MG.

Sin embargo, sí que se dispone de una evaluación económica para **efgartigimod alfa** (<https://icer.org/assessment/myasthenia-gravis/>). Según los datos de esta evaluación, el incremento en AVAC de efgartigimod alfa frente a la terapia convencional es de 0,29 (1,27 frente a 0,98). Asumiendo que zilucoplan tiene una utilidad muy similar a efgartigimod alfa (ya que el cambio en la escala MG-ADL es de -4,39 vs -4,10), utilizando este valor para calcular el coste por AVAC de zilucoplan se obtendría un coste utilidad incremental de **1.270.930 €/AVAC** (368.569,70/0,29).

## 7.3.4. Análisis de sensibilidad

Aunque no se ha podido llevar a cabo ninguna evaluación económica, existen ciertas variables cuyo valor se ha asumido para completar la tabla 7.1.1 que pueden variar significativamente en la práctica clínica.

La siguiente tabla recoge el análisis de sensibilidad univariante utilizando como supuestos una reducción de costes plausible de las alternativas ya comercializadas (ravulizumab y efgartigimod α).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.4.1. Costes de la terapia con el medicamento evaluado y con las distintas alternativas. Análisis de sensibilidad.** | | | |
|  | **Zilucoplán**  Solución inyectable en jeringa precargada (40 mg/ml), jeringa 23 mg | **Ravulizumab**  Concentrado para solución para perfusión (100 mg/ml),  vial 300 mg | **Efgartigimod alfa** Concentrado para solución de perfusión (20 mg/ml), vial 400 mg |
| **Precio unitario (PVL+IVA) (a)** | **1.009,78 €** | **2.629,51 €** | **3.943,68 €** |
| **Posología (b)** | 23 mg al día vía subcutánea. Todos los días a la misma hora | Dosis de carga de 2.700 mg + dosis de mantenimiento cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga, de 3.300 mg. Vía intravenosa | 700 mg en perfusión intravenosa de 1 h, una vez a la semana durante 4 semanas. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica (d) |
| Coste por mg | 43,90 € | 8,76 € | 9,86 € |
| **Coste dosis de carga** | -- | **23.665,59 €**  (9 viales de 300 mg) | 6.902 x 4 = **27.608 €**  (aprovechamiento de viales) |
| **Coste por ciclo de mantenimiento** | -- | **28.924,61 €**  (11 viales de 300 mg) | **6.902 €**  (aprovechamiento de viales) |
| **Coste por día de mantenimiento** | 1.009,78 € | 516,51 € | 123,50 € |
| **Coste tratamiento completo medicamento 1º año** | **368.569,70 €** | 23.665,59 + 28.924,61 x 7 = **226.137,86 €** | 27.608 + 6.902 x 5 =  **62.118 €** |
| **Coste tratamiento completo medicamento 2º año y siguientes** | **368.569,70 €** | 28.924,61 x 6,5 ciclos= **188.009,96 €** | 6.902 x 6,5 ciclos =  **44.863 €** |
| Nº de admins.1º año | 365 | 7 | 9 |
| Nº adminis. 2º año y sig. | 365 | 6,5 | 6,5 |
| Coste por administración en hospital de día (c) | - € | 411,79 € | 411,79 € |
| **Coste total por administraciones 1º año** | - € | 2.882,53 € | 3.706,11 € |
| **Coste total por administraciones 2º año y siguiente** | - € | 2.676,63 € | 2.676,63 € |
| **Coste global 1er año (e)** | **368.569,70 €** | **229.020,39 €** | **65.824,11 €** |
| **Coste global 2º año y siguientes (e)** | **368.569,70 €** | **190.686,59 €** | **47.539,63 €** |
| **Coste global diario (mantenimiento)** | **1.009,78 €** | **522,43 €** | **130,24 €** |
| **Coste incremental (diferencial) (f)**  **1er año de tratamiento** | **Referencia** | **- 139.549,31 €** | **- 302.745,59 €** |
| **Coste incremental (diferencial) (f)  2º año y siguientes** | **- 177.883,11 €** | **- 321.030,07 €** |
| aSe ha tomado como PVL para zilucoplán el precio del tratamiento en EEUU (1 jeringa 23 mg = 1.047 $ = 970,94 €) y para ravulizumab y efgartigimod alfa unos descuentos plausibles para el SNS | | | |
| bPosología calculada para un peso corporal estándar de 70 kg. | | | |
| cCoste de la administración intravenosa en hospital de día según tasas públicas del Servicio Canario de Salud (Decreto 81/2009, actualizado a 01/02/2017) a las que se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual para su actualización a 2024 = 411,79 € por administración). | | | |
| dLa frecuencia de administración considerada tras las primeras 4 semanas fue de cada 8 semanas (momento más temprano para iniciar el siguiente ciclo de tratamiento en el estudio con enmascaramiento doble controlado con placebo) | | | |
| eSuma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. | | | |
| fDiferencia de coste global respecto al fármaco evaluado. | | | |

La siguiente tabla recoge el análisis de sensibilidad univariante en mantenimiento con otros posibles supuestos:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.4.2. Análisis de sensibilidad con otras posibles variables, modelos o supuestos** | | | |
| **RESULTADO BASAL** | *Coste anual incremental (diferencial) de* ***zilucoplán*** *con respecto a* ***efgartigimod alfa*** *aplicando descuento plausible a efgartigimod: +****321.030 €*** *a partir del 2º año (ver Tabla 7.3.4.1).* | | |
| **Variable, modelo o supuesto alternativo** | **Valor utilizado en el análisis basal** | **Rango de variación de la nueva variable**  **(mínimo a máximo)** | **Coste anual incremental con nueva variable (mínimo a máximo)** |
| Coste del fármaco (PVL + IVA) | 1.009,78 €  (1.047 $ + 4% IVA) | **130,24 € - 504,89 €**  (desde igualar el coste global de efgartigimod alfa, a reducir al 50% el coste actual de zilucoplan en EEUU) | 0 € a +160.515 € |
| Pauta de mantenimiento efgartigimod | Cada 8 semanas | Cada 7 a 13 semanas\* | +314.228 € a +339.314 € |
| Datos de la variable peso corporal obtenida de los ensayos pivotales | 70 kg | 50 kg a 90,1 kg\*\* | +231.290 € a +458.844 € |
| \*Según datos observados en la población total y en el estudio de extensión abierto de efgartigimod alfa.  \*\*Peso corporal mínimo y medio de los pacientes del brazo de zilucoplán en el estudio RAISE. | | | |

Teniendo en cuenta que zilucoplán no se ha comparado con las alternativas existentes y no ha demostrado, por lo tanto, ser superior a ellas, se realiza análisis de sensibilidad igualando el coste de zilucoplán con la alternativa actual más eficiente (efgartigimod alfa).

La variable que más parece influir sobre el coste anual incremental, además de la reducción de coste del fármaco, es el peso corporal del paciente.

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

La población diana en el ámbito del estado español de candidatos a tratamiento con zilucoplán, en pacientes con MGg clases MGFA II-IV que expresan anticuerpos contra AChR y son farmacorresistentes a la terapia estándar, se estima será de **31 pacientes anuales nuevos** en un horizonte temporal de 3 años. A estos pacientes nuevos (incidentes) habría que añadir los prevalentes (actualmente en tratamiento con ravulizumab o efgartigimod alfa) que podrían cambiar a zilucoplán. La tabla 7.4.1.2. recoge de manera pormenorizada los cálculos y las referencias empleadas para justificar dicha estimación.

La gravedad de la enfermedad, entendida como valores basales de la escala QMG ≥ 12 puntos y al menos cuatro ítems con puntuación ≥ 2, que se consideró como criterio de inclusión en el estudio pivotal, no ha sido tenida en cuenta para la estimación de la población diana pues, como recoge el informe EPAR: “se considera que la eficacia puede ser extrapolada a pacientes con enfermedad leve pero que siguen sintomáticos a pesar de la terapia estándar”. Esta extrapolación se basa en el mecanismo de acción del fármaco y en que el perfil de seguridad se espera que sea similar.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.1.2. Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada**3,24,31.. | | | | | |
| **Fármaco e indicación:** Zilucoplán como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR, que sigan sintomáticos a pesar de esa terapia estándar (MGg refractaria) y hasta fracaso terapéutico o toxicidad inaceptable. | | | | | |
| **Escenario:** Pacientes con MGg clases MGFA II a IV hasta no respuesta al tratamiento o toxicidad inaceptable. | | | | | |
| **Ámbito y horizonte temporal:** Estatal (España). Horizonte temporal de 3 años. | | | | | |
| **Estimación:** Basada en la incidencia en España de casos nuevos de MG cada año del 0,0015%, con un 59,67% de adultos y clases MGFA II a IV, un 5,27% cumpliendo las condiciones de uso establecidas (con anticuerpos contra AChR y farmacorresistentes a la terapia estándar), con una tasa de respuesta anual del 85,5% y de retirada del 18,1%. | | | | | |
|  | **Incidencias** | **Año 1** | **Año 2** | **Año 3** |
| **0. Población de referencia (habitantes)** (1) | - | 48.446.594 | 48.946.594 | 49.446.594 |
| **A. Incidencia anual de nuevos casos con la enfermedad (a%).** a = 0,0015% (700/48.190.656 habitantes en España en 2T 2023). Ref. 3 (2) | 0,0015% | 727 | 734 | 742 |
| **B. Incidencia anual de nuevos casos con estadio de indicación del medicamento** **b%.** b =[b1 = 85% (pacientes adultos) x b2 = 70,2% (clases MGFA II a IV)]. Ref. 3 y 24 | 59,67% | 434 | 438 | 443 |
| **C. Población con el estadio y las condiciones de uso establecidas c%.** c = [c1 = 81% (anticuerpos contra AChR) x c2 = 6,5% (MGg farmacorresistente)]. Ref. 24(3) | 5,27% | 23 | 23 | 23 |
| **D. Población tratada con otros medicamentos que pasaría a ser tratada con el nuevo medicamento.** Prevalencia de pacientes con MGg (3/10000) adultos y con clase II a IV (59,67%) y con las condiciones de uso establecidas (5,27%) | - | 457 | 461 | 466 |
| **E. Tasa anual de no respuesta y/o retirada.** El dato disponible más actualizado hace referencia a la proporción de pacientes que habían completado 60 semanas de tratamiento con zilucoplán (4). | 14,50% | 66 | 66 | 68 |
| **F. Tasa anual f% de retirada de tratamiento por requerir terapia de rescate (IgIV o recambio plasmático)**. f = 18,1% (5) | 18,10% | 82 | 83 | 84 |
| **G. POBLACION DIANA.** |  |  |  |  |
| **Total de pacientes que se estima realmente recibirán tratamiento por año** (6) | - | **332**  (457+23-66-82) | **335**  (461+23-66-83) | **337**  (466+23-68-84) |
| **Observaciones:** | | | | | |
| (1) Datos del INE (01/10/2023; provisional). Tomando la evolución de crecimiento de población de los últimos dos años dada por el INE, podemos asumir un incremento de 500.000 personas cada año. | | | | | |
| (2) Incidencia de 700 nuevos casos al año en España dada por la Sociedad Española de Neurología a 2 de junio de 2023. Se toma la población en España (INE) del segundo trimestre (2T) de 2023 para la estimación. Ref.: 3. | | | | | |
| (3) Se estima que un 8,5% de los pacientes con MG son farmacorresistentes, sobre todo mujeres y pacientes con debut temprano. De ellos, el 6,5% corresponde a clases MGFA II a IV. Ref.: 24. | | | | | |
| (4) Suponiendo que la tasa anual de respuesta se mantiene constante, un 14,5% de los pacientes se estima que no continúen el tratamiento con zilucoplán cada año. Los datos más recientes del estudio de extensión MG0011 (11/05/2023) mostraron que el 85,5% de los pacientes del estudio RAISE había completado 48 semanas de tratamiento con zilucoplán. Ref.: 31. | | | | | |
| (5) Se puede asumir que los pacientes que requirieron terapia de rescate (IgIV, por ejemplo), no serán subsidiarios de seguir recibiendo tratamiento con zilucoplán y, en su lugar, las terapias de rescate podrían ser parte del tratamiento de base. Así, dado que el 18,1% de los pacientes del estudio MG0011 había requerido terapia de rescate, tomamos ese porcentaje como posible tasa anual de retirada. Ref.: 31. | | | | | |
| (6) Asumimos que las pérdidas estimadas son equiparables a lo que sucedería en un año de tratamiento (datos tras 60 semanas de tratamiento con zilucoplán: 12 semanas del estudio RAISE + 48 semanas del estudio de extensión MG0011). | | | | | |

**7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario**

No procede. No se han publicado, a fecha de este informe, estudios de impacto presupuestario para zilucoplán.

**7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud**

Las estimaciones de costes se realizan para el ámbito del estado español. El resto de los ámbitos (hospital, atención primaria, autonómico) no se consideran en este informe.

**7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital**

No procede.

**7.4.3.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria**

No procede.

**7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel estatal**

A fecha de redacción de este informe, todavía no se dispone de acuerdo de precio y financiación de zilucoplán.

Dado que zilucoplán no se ha comparado con las alternativas actualmente disponibles y el único metanálisis con comparación indirecta no ha demostrado de manera consistente beneficio en relación a ravulizumab ni efgartigimod alfa, no puede considerarse que la inclusión de zilucoplán vaya a redundar en un beneficio neto en salud.

Según los cálculos realizados con análisis de sensibilidad utilizando descuentos plausibles para ravulizumab y efgartigimod alfa, asumiendo un reparto al 50% basal entre las otras dos opciones actualmente disponibles y con el coste actual de zilucoplan (coste EEUU), el impacto presupuestario de introducir zilucoplán en un tercio de los pacientes sería el siguiente:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.3 Impacto presupuestario** | | | |
| **Escenario actual** | | | |
| **Fármaco** | **Pacientes** | **Coste paciente primer año** | **Coste anual estatal** |
| Ravulizumab | 166 | 229.020 € | 38.017.320 € |
| Efgartigimod alfa | 166 | 65.824 € | 10.926.784 € |
| **48.944.104 €** | | | |
| **Escenario con zilucoplan** | | | |
| **Fármaco** | **Pacientes** | **Coste paciente primer año** | **Coste anual estatal** |
| Ravulizumab | 111 | 229.020 € | 25.421.220 € |
| Efgartigimod alfa | 111 | 65.824 € | 7.306.464 € |
| Zilucoplan | 110 | 368.569 € | 40.542.590 € |
| **73.270.274 €** | | | |

Por lo tanto, suponiendo que se mantuviera el coste actual de zilucoplan (EEUU), el impacto presupuestario anual durante el primer año sería de al menos 24.326.170 € (probablemente mayor si consideramos que los costes de ravulizumab y efgartigimod alfa disminuyen más a partir del segundo año, cuando ya no hay dosis de carga).

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

Zilucoplán, al igual ravulizumab y efgartigimod alfa, ha demostrado un beneficio clínico modesto en relación al placebo, aunque hay que tener en cuenta que se trata de una enfermedad rara con una prevalencia baja.

No se han realizado comparaciones directas entre zilucoplán y los otros dos fármacos financiados en esta indicación, y la única comparación indirecta ajustada, realizada en el contexto de un metanalisis, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellos en las variables medidas. Por lo tanto, zilucoplán se posicionaría como una alternativa más en MGg.

Ravulizumab y efgartigimod alfa se encuentran ya financiados, y con unos costes muy inferiores al actual de zilucoplán (coste EEUU). Por lo tanto, zilucoplán debería financiarse a un coste parecido al de la opción más eficiente (efgartigimod alfa) para posicionarse como una alternativa a valorar, sobre todo en la población que, por conveniencia, prefiera la administración subcutánea diaria en lugar de la intravenosa cada 8 semanas.

**7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.**

No procede.

**7.5.2 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia.**

No procede.

**7.5.3 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia.**

No procede.

**7.5.4 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido para algún subgrupo de pacientes.**

No procede.

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

## 8.1 Descripción de la conveniencia

El aspecto más relevante de zilucoplán en cuanto a su conveniencia para el paciente es la posible auto-administración por vía subcutánea. Esta característica es diferencial con respecto a la totalidad de alternativas disponibles, que se administran por vía intravenosa. No obstante, la administración diaria vía subcutánea podría también suponer una desventaja para los pacientes por su tan alta frecuencia de administración y las posibles reacciones asociadas en los lugares de inyección (hematomas, dolor,…).

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La efectividad del tratamiento con zilucoplán podría verse reducida al ser auto-administrado vía subcutánea, estando sujeta ésta a la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Las tasas de adherencia se espera que sean superiores con las alternativas administradas por un profesional sanitario por vía intravenosa. La posibilidad de administrar zilucoplán por un profesional sanitario no se contempla como una opción, en general, viable dada la necesidad de ser administrado diariamente, aunque podría tener lugar en casos aislados: pacientes con asistencia sanitaria diaria en domicilio o que cohabiten con profesionales sanitarios.

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

**A) Aspectos clínico-terapéuticos**

Zilucoplán está indicado como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con miastenia gravis generalizada con anticuerpos positivos frente a AChR.

La dosis diaria recomendada de zilucoplán varía en función del peso corporal, aunque se corresponde a aproximadamente 0,3 mg/Kg, y debe administrarse mediante inyección subcutánea una vez al día y a la misma hora todos los días.

Los resultados de eficacia de zilucoplán derivan principalmente de su comparación frente a placebo en el ensayo clínico pivotal fase III, aleatorizado y doble ciego de 12 semanas de tratamiento. El cambio en la puntuación total de la escala MG-ADL en la semana 12 constituyó la variable principal de eficacia, observándose una diferencia de medias de -2,09 (IC 95%: -3,24 a -0,95) puntos; resultado que se considera clínicamente relevante.

La eficacia a largo plazo puede considerarse consistente, ya que los datos sugieren una eficacia mantenida en el 85,5% (142/166) de los sujetos provenientes del estudio RAISE que han completado 48 semanas de tratamiento.

Las alternativas terapéuticas, ravulizumab y efgartigimod alfa, fueron comparadas igualmente frente a placebo en sus ensayos clínicos pivotales. Mientras que los resultados de eficacia para efgartigimod alfa indicaron un claro beneficio clínico, los de ravulizumab se consideraron inciertos en ese sentido, ya que la mejora en la escala MG-ADL no alcanzó los 2 puntos (umbral de relevancia clínica). Las comparaciones indirectas entre los tres fármacos se vieron limitadas por: diferentes tiempos de medida de la variable de resultado principal (12 vs 26 semanas), diferentes variables principales de eficacia (cambio en la escala MG-ADL vs proporción de pacientes que respondieron al tratamiento) y/o por diferentes criterios de inclusión (con vs sin anticuerpos contra AChR).

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes han sido las reacciones en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y elevaciones de amilasa, lipasa y eosinófilos en sangre. La mayor incidencia de diarrea fue el único efecto adverso superior en el grupo de sujetos tratados con zilucoplán. Los efectos adversos más graves estuvieron relacionados con infecciones, aunque con tasas de incidencia similares a las observadas con placebo. Este perfil de seguridad no dista significativamente del observado con otras alternativas. Cuando se analizaron los efectos adversos derivados del tratamiento por subgrupos de edad (< 65 vs ≥ 65 años), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre zilucoplán y placebo.

La principal ventaja de zilucoplán es su posible auto-administración vía subcutánea, aspecto diferenciador respecto de las alternativas terapéuticas disponibles, de administración intravenosa. Este hecho conlleva también el inconveniente de que podría verse reducida la adherencia al tratamiento.

**B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario**

A fecha de este informe no contamos con el precio notificado de zilucoplán en España. Se ha tomado como referencia el precio de lista estadounidense, que se corresponde con un PVP+IVA de en torno a 1.009,78 € para la jeringa precargada de 23 mg y que se ha extrapolado al resto de presentaciones de zilucoplán.

Se dispone de otras dos alternativas (ravulizumab y efgartigimod alfa), cuyos costes de adquisición financiados son muy inferiores al actual de zilucoplán (EEUU).

Ninguno de los tres fármacos ha demostrado ser superior a los otros dos, por lo que en la selección del medicamento a utilizar deberían considerarse criterios económicos y de conveniencia.

El coste diario de efgartigimod alfa, incluyendo el coste de administración en hospital de día, es el más bajo de los tres, por lo que el coste al que se financie zilucoplán debería estar en esta línea.

El coste actual para el SNS de la MGg resistente a piridostigmina y a varios inmunomoduladores, teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad, y asumiendo una distribución equitativa de los pacientes entre las dos opciones actualmente disponibles se sitúa en unos 49 millones de € anuales. La inclusión de zulicoplán **a un coste anual similar a la alternativa más eficiente** podría generar competencia en el mercado y producir un impacto presupuestario favorable.

## 9.2 Decisión

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

## 9.4 Plan de seguimiento

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. García Estévez DA, Pardo Fernández J. Myasthenia gravis. Update on diagnosis and therapy. *Med Clin (Barc)*. 2023;161(3):119-127. doi:10.1016/j.medcli.2023.04.006

2. Shawn J Bird. Clinical manifestations of myasthenia gravis - UpToDate. Published November 7, 2022. Accessed December 17, 2023. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis%20generalizada&topicRef=5153&source=see\_link

3. García-Estévez DA, 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; 76: 59-68.

4. Mukharesh L, Kaminski HJ. A Neurologist’s Perspective on Understanding Myasthenia Gravis: Clinical Perspectives of Etiologic Factors, Diagnosis, and Preoperative Treatment. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(2):133-141. doi:10.1016/j.thorsurg.2018.12.002

5. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Annals of Thoracic Surgery*. 2000;70(1):327-334. doi:10.1016/S0003-4975(00)01595-2

6. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Consulta Interactiva del SNS. Accessed December 17, 2023. https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/N/rae-cmbd/rae-cmbd/grupos-relacionados-por-el-diagnostico-grd

7. Centre de références de pathologie neuro musculaire Paris Est. *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Myasthénie Autoimmune*.; 2015. Accessed December 23, 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds\_-\_myasthenie\_autoimmune.pdf

8. Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;505(1):568-583. doi:10.1111/J.1749-6632.1987.TB51325.X

9. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 1988;235(8):449-453. doi:10.1007/BF00314245

10. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology*. 1998;50(6):1778-1783. doi:10.1212/WNL.50.6.1778

11. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*. 2001;56(1):94-96.

12. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology*. 2001;56(1):97-99. doi:10.1212/WNL.56.1.97

13. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology*. 2003;61(10):1438-1440. doi:10.1212/01.WNL.0000094122.88929.0B

14. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11. doi:10.1177/1756285617749134

15. Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol*. 2009;16(2):246-250. doi:10.1111/J.1468-1331.2008.02399.X

16. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122. doi:10.1212/WNL.0000000000011124

17. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78(3):189-193. doi:10.1212/WNL.0B013E3182407982

18. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1987;316(12):719-724. doi:10.1056/NEJM198703193161205

19. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681(1):539-551. doi:10.1111/J.1749-6632.1993.TB22937.X

20. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. *Eur Neurol*. 2005;53(3):146-150. doi:10.1159/000085833

21. Drachman DB, Adams RN, Hu R, et al. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:305-314. doi:10.1196/ANNALS.1405.033

22. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2011;11(1):1-9. doi:10.1186/1471-2377-11-97/TABLES/4

23. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-425. doi:10.1212/WNL.0000000000002790

24. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Pla-Junca F, et al. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(2):122-131. doi:10.1002/ACN3.51492

25. European Medicines Agency (EMA). EU/3/14/1304 - Eculizumab: orphan designation for treatment myasthenia gravis. Accessed December 24, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1304

26. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos. Accessed December 23, 2023. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=659702

27. European Medicines Agency (EMA). Ultomiris®. Accessed December 23, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris

28. European Medicines Agency (EMA). EU/3/18/1992 - Efgartigimod alfa: orphan designation for treatment of myasthenia gravis. Accessed December 23, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-1992

29. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-522. doi:10.1056/NEJMOA1602489

30. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;15(4):167-178. doi:10.1097/CND.0000000000000034

31. EPAR Zilbrysq®. *European Agency of Medicines (EMA)*. Accessed January 7, 2024. https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information\_es.pdf

32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Efgartigimod Alfa (Vyvgart®) En Miastenia Gravis Generalizada; 2023. Accessed January 7, 2024. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-173-Efgartigimod-alfa-vyvgar-miastenia.pdf

33. Howard JF, Vissing J, Gilhus NE, et al. Zilucoplan: An Investigational Complement C5 Inhibitor for the Treatment of Acetylcholine Receptor Autoantibody–Positive Generalized Myasthenia Gravis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(5):483-493.

34. Ficha Técnica Zilbrysq® 16,6 mg, solución inyectable en jeringa precargada. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Accessed January 7, 2024. https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1231764001

35. Drug Approval Package: ZILBRYSQ®. FDA. Accessed January 7, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2023/216834Orig1s000TOC.cfm

36. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, et al. “Minimal symptom expression” in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurol*. 2020;267(7):1991-2001. doi:10.1007/S00415-020-09770-Y

37. CHMP. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).* Efgartigimod Assessment Report; 2022. Accessed February 8, 2024. www.ema.europa.eu/contact

38. CHMP. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).* Ravulizumab Assessment report. Published online 2022. Accessed February 8, 2024. www.ema.europa.eu/contact

39. Manzano-García M. Mercedes; Borrego-Izquierdo Yolanda. Eculizumab en miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AChR. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018.

40. Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, et al. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle Nerve*. 2014;49(4):483-486.

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-2)