

# ECULIZUMAB

## En miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

### Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento .....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud .....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud .....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA .....	6
4.1 Mecanismo de acción .....	6
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación .....	6
4.3 Posología, forma de preparación y administración .....	6
4.4 Utilización en poblaciones especiales .....	6
4.5 Farmacocinética .....	7
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA .....	8
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	8
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	8
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	9
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	11
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: .....	11
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital .....	12
C. Relevancia clínica de los resultados .....	12
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica .....	12
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	12
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones .....	13
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	13
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) .....	13
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	13
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	13
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	13
5.4.3 Opiniones de expertos .....	13
5.4.4 Otras fuentes .....	14
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD .....	14
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	14
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	14
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad .....	15
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales .....	15
7. AREA ECONÓMICA .....	16
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental .....	16
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados .....	16

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	16
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	16
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....	17
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	17
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	17
8.1 Descripción de la conveniencia <sup>12</sup> .....	17
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento .....	17
9. AREA DE CONCLUSIONES. ....	17
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	17
9.2 Decisión .....	19
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) .....	19
9.4 Plan de seguimiento .....	19
10. BIBLIOGRAFÍA.....	20
11. ANEXOS .....	21
APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.....	21
APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital .....	21

#### **Glosario:**

**AchR: receptor de acetilcolina**

**AZA: Azatioprina**

**CYC: Ciclosporina**

**HPN: Hemoglobina paroxística nocturna**

**MGFA: Fundación Americana de Miastenia Gravis**

**MTX: Metotrexato**

**MMF: Micofenolato mofetilo**

**MG: Miastenia gravis**

**MGg: Miastenia gravis generalizada**

**SHUa: Síndrome hemolítico urémico atípico**

**TAC: Tacrolimus**

**TIS: Terapia inmunosupresora**

Informe revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Durante el plazo establecido, no se recibieron alegaciones/propuestas de modificación del informe.

#### **Citar este informe como:**

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.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

### **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:** Eculizumab

**Indicación clínica:** Miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR

**Autores / Revisores:** Mercedes Manzano García, Yolanda Borrego Izquierdo

**Tipo de informe:** Original

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

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

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

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

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Eculizumab.  
**Nombre comercial:** Eculizumab.  
**Laboratorio:** Alexion Europe Sas.  
**Grupo terapéutico.** Agentes inmunosupresores selectivos.  
**Código ATC:** L04AA25  
**Vía de administración:** IV.  
**Tipo de dispensación:** Dispensación Hospitalaria.  
**Información de registro:**

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Eculizumab 300 mg solución para perfusión (vial 30 mL)	1 vial	659702		4.450 euros + IVA

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	La MG es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular mediada por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana post-sináptica de la placa motora. Se caracteriza por fatigabilidad y debilidad de la musculatura voluntaria. Es una enfermedad poco frecuente <sup>1</sup> .
Principales manifestaciones clínicas	La principal manifestación clínica en la MG es la fatiga muscular fluctuante que suele acompañarse de debilidad muscular. Los síntomas y signos de la miastenia dependen en todo momento de la musculatura implicada que incluye: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diplopía y ptosis palpebral.</li> <li>2) Debilidad de la musculatura facial.</li> <li>3) Fatigabilidad de la musculatura cervical y en numerosas ocasiones de los maseteros, con claudicación mandibular.</li> <li>4) Afectación de la musculatura bulbar que produce disfagia, disfonía, disartria y disnea.</li> <li>5) Debilidad y fatigabilidad de los músculos de las extremidades superiores e inferiores<sup>2-3</sup>.</li> </ol>

Incidencia y prevalencia	La MG es una enfermedad rara que tiene una prevalencia de un caso por cada 5000 habitantes. Tiene una presentación bimodal, con un primer pico entre los 15-35 años y predominio en mujeres y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años <sup>3-4</sup> .																																																																		
Evolución / Pronóstico	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%.																																																																		
Estadaje	<p><b>Cuadro 1.</b> Distribución en los órganos del timoma según la gravedad clínica de la miastenia grave (5,6)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Osseman- Genkins</th> <th colspan="3">Myasthenia Gravis Foundation of America</th> </tr> <tr> <th>Clase</th> <th>Definición</th> <th>% de timoma</th> <th>Clase</th> <th>Definición</th> <th>% de timoma</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Limitada a región ocular</td> <td>3</td> <td>I</td> <td>Limitada a región ocular</td> <td>1,93</td> </tr> <tr> <td>II A</td> <td>Generalizada leve: sin compromiso respiratorio</td> <td>34,5</td> <td>II</td> <td>Músculos diferentes a los oculares, compromiso ocular de cualquier gravedad</td> <td>27,1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Generalizada moderada grave: con mayor compromiso bulbar</td> <td>53</td> <td>A</td> <td>Leve: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria</td> <td>9,2</td> <td>B</td> <td>Leve: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Grave tardía: compromiso general progresivo</td> <td>-</td> <td>III A</td> <td>Moderada: compromiso de predominio apendicular, axial o ambos</td> <td>37,7</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Asistencia respiratoria mecánica</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>Moderada: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>IV A</td> <td>Grave: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos</td> <td>10,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>B</td> <td>Grave: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>V</td> <td>Intubación, con asistencia respiratoria mecánica o sin ella</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Osseman- Genkins			Myasthenia Gravis Foundation of America			Clase	Definición	% de timoma	Clase	Definición	% de timoma	I	Limitada a región ocular	3	I	Limitada a región ocular	1,93	II A	Generalizada leve: sin compromiso respiratorio	34,5	II	Músculos diferentes a los oculares, compromiso ocular de cualquier gravedad	27,1	B	Generalizada moderada grave: con mayor compromiso bulbar	53	A	Leve: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos		III	Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria	9,2	B	Leve: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o ambos		IV	Grave tardía: compromiso general progresivo	-	III A	Moderada: compromiso de predominio apendicular, axial o ambos	37,7	V	Asistencia respiratoria mecánica	-	B	Moderada: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos					IV A	Grave: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos	10,6				B	Grave: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos					V	Intubación, con asistencia respiratoria mecánica o sin ella	-
Osseman- Genkins			Myasthenia Gravis Foundation of America																																																																
Clase	Definición	% de timoma	Clase	Definición	% de timoma																																																														
I	Limitada a región ocular	3	I	Limitada a región ocular	1,93																																																														
II A	Generalizada leve: sin compromiso respiratorio	34,5	II	Músculos diferentes a los oculares, compromiso ocular de cualquier gravedad	27,1																																																														
B	Generalizada moderada grave: con mayor compromiso bulbar	53	A	Leve: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos																																																															
III	Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria	9,2	B	Leve: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o ambos																																																															
IV	Grave tardía: compromiso general progresivo	-	III A	Moderada: compromiso de predominio apendicular, axial o ambos	37,7																																																														
V	Asistencia respiratoria mecánica	-	B	Moderada: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos																																																															
			IV A	Grave: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos	10,6																																																														
			B	Grave: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos																																																															
			V	Intubación, con asistencia respiratoria mecánica o sin ella	-																																																														

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

El tratamiento actual de la MG generalizada, se escinde en cuatro partes<sup>7-8</sup>:

- Medidas generales:  
Evitar desencadenantes como fármacos, realizar descansos intermitentes, conocer los propios límites y evitar la inactividad.
- Tratamiento frente a los síntomas:  
No modifica la actividad de la enfermedad, además, es el tratamiento único en muchos casos. En general, el tratamiento de la MG debe hacerse a la medida de cada paciente. En el tratamiento sintomático, son los inhibidores de la colinesterasa los fármacos de elección. La piridostigmina es el único fármaco que los representa. Tiene un efecto rápido pero poco duradero, con algunos efectos secundarios leves. En caso de crisis colinérgica, debe administrarse lentamente 0,6 mg de sulfato de atropina vía IV.
- Tratamientos de la base de la enfermedad: Entre ellos destaca:

**Timectomía:** Es una intervención especial opcional que se aplica a personas jóvenes con la idea de evitar tratamiento farmacológico. Si no hay timoma, es recomendada a menores de 60 años, para aumentar la probabilidad de remisión. Si hay timoma, estaría indicada independientemente de la gravedad de la MG.

**Corticoides:** En primer lugar se administra normalmente prednisona. La mayoría de los autores recomiendan iniciar el tratamiento a dosis de 1 mg/kg de peso y día. Es recomendable ingresar a los pacientes cuando inician el tratamiento ya que es posible que se produzca un empeoramiento de los síntomas miasténicos en los primeros 7-10 días del inicio del fármaco. Esta norma es especialmente importante en aquellos pacientes con un predominio de clínica bulbar y afectación respiratoria basal. La pauta de

inicio es dosis de 1mg/Kg peso/diario y reducir después cambiando el tratamiento a días alternos. Hasta el 85% de los pacientes tratados responden al tratamiento esteroideo generalmente en los 1-3 primeros meses. Si al cabo de varios meses de tratamiento no es posible rebajar las dosis de los 40 mg a días alternos, por la aparición repetida de síntomas miasténicos, es recomendable asociar un segundo fármaco inmunosupresor.

Los efectos secundarios de los corticoides son ampliamente conocidos y deben tratarse para evitar problemas a largo plazo.

Inmunosupresores. Destacan AZA, MMF, MTX y CYC. Estudios retrospectivos indican que la AZA es efectiva en un 70 a 90% de los pacientes, además, sus beneficios suelen observarse hasta 12 meses después de iniciado el tratamiento. Puede utilizarse solo o combinado con esteroides.

No existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia clínica de MTX en el tratamiento de la MG. El MTX debe emplearse en casos seleccionados con MG que no responden a inmunosupresores de primera elección.

Existe evidencia de que la CYC como monoterapia o con corticoesteroides y la ciclofosfamida con corticoesteroides mejoran significativamente la MG.

La CYC tiene efectos secundarios significativos (hipertensión y nefrotoxicidad). Debe ser considerada únicamente en pacientes intolerantes o que no responden a AZA.

La administración de ciclofosfamida intravenosa en bolo en pacientes con MG generalizada severa produce mejoría en la fuerza muscular y reducción de la dosis de esteroide a los 3 y 6 meses. Sin embargo, la mejoría fue estadísticamente significativa a los 12 meses comparado con placebo particularmente en músculos extraoculares, de la masticación y bulbares.

Debido al riesgo de toxicidad elevado de la ciclofosfamida (supresión de médula ósea, infecciones oportunistas, neoplasia, cistitis hemorrágica) se recomienda limitar su uso en pacientes intolerantes o que no responden a esteroides asociados con AZA, CYC, MTX o MMF.

El uso de TAC, durante dos años en dosis bajas (2 a 4,5 mg/día) fue seguro y efectivo en el tratamiento de 12 pacientes con MG generalizada. Se observó mejoría en el 67% de los casos y reducción de en la dosis de prednisolona en el 58% de los casos. El TAC se recomienda como fármaco de segunda línea en aquellos pacientes que no toleran o no responden a la AZA. La administración de TAC en pacientes con MG dependientes de prednisona y CYC, permite reducir la dosis de esteroide hasta en el 98% de los casos, mejorando la fuerza muscular en el 39% y produciendo una disminución en el título de anticuerpos antiacetilcolina.

d) Tratamientos especiales:

Uno de los tratamientos especiales de los pacientes con MG generalizada son las inmunoglobulinas IV y la plasmaféresis o recambio plasmático. Tanto las inmunoglobulinas como la plasmaféresis se utilizan en empeoramiento agudo de la MG.

Otras opciones de tratamiento nuevas son el uso de anticuerpos monoclonales como rituximab o eculizumab o la administración de etanercept.

En un metanálisis de estudios observacionales<sup>9</sup>, se observó que en 91 pacientes con AchR (89% refractarios y 78% graves IIIB a V) rituximab obtuvo respuestas del 80.4% en la escala Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) post-intervention status (PIS). Al tratarse de un metanálisis de estudios observacionales, debemos tener en cuenta los sesgos propios del tipo de estudios incluidos en el metanálisis y la validez de los resultados.

En un ensayo piloto del uso de etanercept en pacientes con MG, donde se incluyeron 11 pacientes, se analizó la variación del Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGscore) a los 6 meses se obtuvo una variación de 2,6 (SD 2,6) p=0.04.

Estos estudios han descrito una buena respuesta de MG con rituximab y etanercept (uso fuera de indicación), pero son necesarios más estudios de más pacientes que aseguren el beneficio sustancial para el estado clínico y buena tolerabilidad<sup>10-12</sup>.

### **3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

No existen alternativas incluidas aprobadas por la agencia reguladora similares con la misma indicación.

## **4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

### **4.1 Mecanismo de acción<sup>13</sup>.**

Eculizumab, es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

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

Se expresan solamente las indicaciones relacionadas con esta evaluación:

AEMPS/EMA: El 14/08/2017 emite la autorización de comercialización para el tratamiento de MGg refractaria en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AchR<sup>14</sup>.

FDA: No tiene autorizada la aprobación del uso de eculizumab en pacientes con MGg refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a AchR.

### **4.3 Posología, forma de preparación y administración<sup>13</sup>.**

La pauta posológica para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de eculizumab mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Eculizumab solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación.

La solución diluida de eculizumab se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de eculizumab, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y cuatro horas en niños menores de 12 años de edad.

### **4.4 Utilización en poblaciones especiales<sup>13</sup>.**

Pediatría: No se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Mayores de 65 años: puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con este fármaco en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la insuficiencia hepática en pacientes en tratamiento con eculizumab.

#### **4.5 Farmacocinética<sup>13</sup>.**

Se ha utilizado un modelo monocompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes con HPN. El aclaramiento medio fue de  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, el volumen medio de distribución fue de  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg, y la semivida media de eliminación fue de  $11,3 \pm 3,4$  días. Basándose en estos valores, el inicio del estado de equilibrio se prevé que se produzca aproximadamente a los 49-56 días.

Un análisis farmacocinético de la población con un modelo estándar monocompartimental se llevó a cabo en los datos farmacocinéticos de dosis múltiples de 37 pacientes con SHUa que habían recibido el régimen recomendado de eculizumab en los ensayos C08-002A / B y C08-003A / B. En este modelo, el aclaramiento de eculizumab para un paciente típico SHUa de 70 kg de peso fue 0,0139 l/h y el volumen de distribución fue de 5,6 l. La vida media de eliminación fue de 297 h (aproximadamente 12,4 días).

El segundo modelo farmacocinético de población se aplicó a los datos PK de dosis múltiple a partir de 22 pacientes pediátricos con SHUa que recibían la pauta recomendada de eculizumab en el estudio SHUa C10-003. El aclaramiento y el volumen de distribución de eculizumab dependen del peso, que constituye la base en los pacientes pediátricos del régimen de dosificación basado en el peso. Los valores de aclaramiento de eculizumab en pacientes pediátricos con SHUa fueron 10,4; 5,3 y 2,2 ml/h con peso corporal de 70, 30 y 10 kg respectivamente; y los volúmenes de distribución correspondientes fueron 5,23; 2,76 y 1,21 l respectivamente. La correspondiente vida media de eliminación permaneció casi sin variar con un rango de 349 a 378 h (aproximadamente 14,5 a 15,98 días).

El aclaramiento y la vida media de eculizumab también fueron evaluados durante las intervenciones de intercambio plasmático. El intercambio de plasma dio lugar a una disminución de aproximadamente el 50 % de las concentraciones de eculizumab después de una intervención de 1 hora y la vida media de eliminación de eculizumab se redujo a 1,3 horas. Se recomienda una dosis adicional de eculizumab cuando se administra a pacientes con SHUa que reciben una infusión de plasma o de intercambio plasmático.

Todos los pacientes con SHUa que fueron tratados con eculizumab según la posología recomendada presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En los pacientes con SHUa, la actividad farmacodinámica se correlaciona directamente con el mantenimiento de niveles de las concentraciones séricas de eculizumab de alrededor de 50-100 microgramos/ml que consigue el bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en todos los pacientes con SHUa.

Los parámetros farmacocinéticos observados en la población con MGg refractaria son coherentes con los observados en las poblaciones con HPN y SHUa.

La actividad farmacodinámica medida utilizando concentraciones de C5 libre de  $<0,5$  ug/ml se correlaciona con un bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en los pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria<sup>7</sup>.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

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

Se dispone del informe EPAR<sup>14</sup> de la EMA (2017) en el que se describe tres ensayos clínicos, uno en fase III finalizado, otro fase III con resultados preliminares y otro en fase II. A fecha de 12 de Septiembre se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los términos “Myasthenia Gravis” y “eculizumab”, encontrándose un ensayo en fase II.

En el presente informe, se desarrolla el único EC en fase III con resultados definidos.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

<b>Tabla nº 1</b> <i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of eculizumab in Subjects with Refractory Generalised Myasthenia Gravis<sup>14</sup></i>			
<b>EFICACIA</b>	<b>Enunciado (1)</b>	<b>Descripción (2)</b>	<b>Variable intermedia o final (3)</b>
Variable principal	Cambio de la puntuación total de MG-ADL en la semana 26.	Perfil de las actividades de la vida diaria de MG: la escala de MG-ADL es una medida de resultado validada de 8 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.	Variable intermedia
Variable secundaria a	Puntuación total del score QMG en la semana 26.	Puntuación cuantitativa de MG sobre la gravedad de la enfermedad: (QMG) es un 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.	Variable intermedia
Variable secundaria b	Proporción de pacientes con una reducción de $\geq 3$ puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate.	Se seleccionó una mejora de $\geq 3$ puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el punto final secundario.	Variable intermedia
Variable secundaria c	Proporción de pacientes con una reducción de $\geq 5$ puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate.	Se seleccionó una mejora de $\geq 5$ puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio en la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el criterio de valoración secundario.	Variable intermedia
Variable secundaria d	Cambio basal en la puntuación total de la escala MGC en la semana 26.	Puntuación compuesta de MG: (MGC) es una medida de resultado validada para evaluar los síntomas y signos de MG. Los puntajes acumulativos posibles van de 0 a 50, y los puntajes más altos representan una mayor morbilidad.	Variable intermedia



Variable secundaria e	Cambio basal en el MG-QoL15 en la semana 26.	Escala de 15 ítems de MG Quality of Life (MG-QoL15): Cuestionario validado que consta de 15 preguntas con respuestas a cada puntuación cuestionada de 0 (nada) a 4 (bastante), y posibles puntajes acumulativos que van de 0 a 60, con puntajes más altos que representan peor calidad de vida.	Variable <b>final</b>
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Variable intermedia o final</b>
Variable principal	Frecuencia de efectos adversos		Variable final
Variable secundaria	Fallecimientos		Variable final

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 2. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of eculizumab in Subjects with Refractory Generalised Myasthenia Gravis<sup>14</sup>**

<p>-Nº de pacientes: 125 pacientes.                  -Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cross-over.                  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:                  Grupo Activo: Eculizumab durante 26 semanas seguido de un periodo de seguimiento de 8 semanas.                  Grupo Control: Placebo 26 semanas seguido de un periodo de seguimiento de 8 semanas.                  -Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes <math>\geq 18</math> años de edad.</li> <li>• Diagnóstico de MG mediante las siguientes pruebas:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Prueba serológica positiva para Ac anti-AChR, y uno de los siguientes:                                 <ul style="list-style-type: none"> <li>-Historial de prueba de transmisión neuromuscular anormal demostrado por electromiografía de fibra única o estimulación nerviosa repetitiva;</li> <li>-Antecedentes de prueba de anticolinesterásicos positivos (p. Ej., Prueba de cloruro de edrofonio);</li> <li>-Mejoría en los signos de MG en los inhibidores orales de la colinesterasa, según lo evaluado por el médico tratante.</li> </ul> </li> <li>• Clasificación clínica de la miastenia grave de la MGFA Clase II a IV en el cribado.</li> <li>• Puntuación total de MG-ADL <math>\geq 6</math> en el cribado y en la aleatorización (día 1).</li> <li>• Pacientes que tuvieron lo siguiente:                                 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Fracaso del tratamiento durante 1 año o más con 2 o más TIS (ya sea en combinación o como monoterapia).</li> <li>b. Fallo de al menos una TIS y requirió plasmaféresis crónica, PE o IgIV para controlar los síntomas.</li> <li>c. Las TIS incluyeron, pero no se limitaron a, corticosteroides, AZA, MMF, MTX, CYC, TAC o ciclofosfamida.</li> </ul> </li> <li>• Si los pacientes que ingresaron al estudio recibían TIS, se les requirió haber estado en TIS durante <math>\geq 6</math> meses (para AZA y en una dosis estable durante <math>\geq 2</math> meses antes de screening) o durante <math>\geq 3</math> meses para otros TIS.</li> <li>• Si los pacientes que ingresaron al estudio recibían corticosteroides orales, se les requirió haber estado en una dosis estable durante <math>\geq 4</math> semanas (es decir, 28 días) antes del examen.</li> <li>• Si los pacientes que ingresaron al estudio recibían un inhibidor de la colinesterasa, se les requirió estar en una dosis estable durante <math>\geq 2</math> semanas antes del examen.</li> </ul> <p>-Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Historial de timoma u otras neoplasias del timo.</li> <li>2. Historial de timectomía dentro de los 12 meses anteriores al cribado.</li> <li>3. Debilidad que solo afecta los músculos oculares o perioculares (MGFA Clase I).</li> </ol> </li></ul>
--

4. Crisis miasténica en el cribado (MGFA Clase V).
5. Embarazo o lactancia.
6. Cualquier infección bacteriana sistémica u otra infección clínicamente significativa en opinión del investigador y que no haya sido tratada con los antibióticos apropiados.
7. Infección meningocócica no resuelta.
8. Uso de IgIV dentro de las 4 semanas previas a la Aleatorización (Día 1).
9. Uso de plasmaféresis dentro de las 4 semanas previas a la Aleatorización (Día 1).
10. Uso de rituximab dentro de los 6 meses previos al cribado.
11. Participación en cualquier otro estudio farmacológico en investigación o exposición a otro agente, dispositivo o procedimiento de investigación dentro de los 30 días previos al cribado.
12. Tratamiento previo con eculizumab.
13. Hipersensibilidad a proteínas murinas.
14. Cualquier condición médica que, en opinión del investigador, podría haber interferido con la participación del paciente en el estudio, suponía un riesgo adicional para el paciente, o confundía la evaluación del paciente.

-Pérdidas: Un total de 170 pacientes fueron evaluados, de los cuales 44 no cumplieron criterios de inclusión. Los restantes 126 pacientes fueron aleatorizados, 63 fueron asignados al azar al tratamiento, y 63 pacientes fueron tratados. Un paciente que fue asignado al azar al brazo de eculizumab fue aleatorizado por error y nunca recibió el medicamento del estudio.

-Tipo de análisis: Por intención a tratar/tamaño muestral completo y por protocolo.

- Cálculo de tamaño muestral: El tamaño de muestra planificado de aproximadamente 92 pacientes (46 asignados a eculizumab y 46 asignados a placebo) proporcionó un 90% de poder para detectar una diferencia de tratamiento a las 26 semanas tanto para la ADL como para las puntuaciones totales de QMG. La inscripción real ascendió a 125 pacientes

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Eculizumab (62)	Placebo (63)	RAR	P	NNT
<b>VARIABLE PRINCIPAL:</b> Cambio de la puntuación total de MG-ADL en la semana 26. Media (DE) ITT	-4,7 (4,32)	-2,8 (3,07)	-1.9(-3.22 a -0.57)	0.0698	-
<b>VARIABLES SECUNDARIAS:</b>					
a. Cambio en la puntuación total del score QMG en la semana 26. Media (DE) ITT	-5,4 (4,80)	-2,4 (3,70)	-4.9 (- 3.6 a 13.4)	0.0129	--
b. Proporción de pacientes con una reducción de $\geq 3$ puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate ITT	37 (59,7%) IC95%: 46,4-71,9	25 (39,7%) IC95%: 27,6-52,8	20 (2.8 a 37.2)	0.0229	6 (3 a 36)
c. Proporción de pacientes con una reducción de $\geq 5$ puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate ITT	28 (45,2) IC95%: 32,5-58,3)	12 (19%) IC95%: 10,2-30,9	26.1 (10.4 a 41.8)	0.0018	4 (3 a 10)
d. Cambio basal en la puntuación total de la escala MGC en la semana 26. Media (DE) ITT	-9,2 (8,08)	-6,0(6,19)	-5.3 (-6.1 a 16.8)	0,1026	
e. Cambio basal en el MG-QoL15 en la semana 26. Media (DE) ITT	-13,5 (14,07)	-6,5 (9,40)	-11.5 (-1.3 a 24.2)	0,0281	--

Los resultados aparecen por intención a tratar y por protocolo, sin embargo, por intención a tratar refleja de manera más objetiva los datos de la población, por lo que vamos a trabajar con los datos del estudio por intención a tratar (población total).

### 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:** Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico. Los pacientes fueron aleatorizados el día 1 de manera 1: 1 para el brazo eculizumab o el brazo placebo. La asignación al azar se estratificó de acuerdo con 4 clases de MGFA de (a) IIa / IIIa; (b) IVa; (c) IIb / IIIb o (d) IVb.

El tipo de análisis fue por intención a tratar, incluyéndose todos los pacientes del estudio.

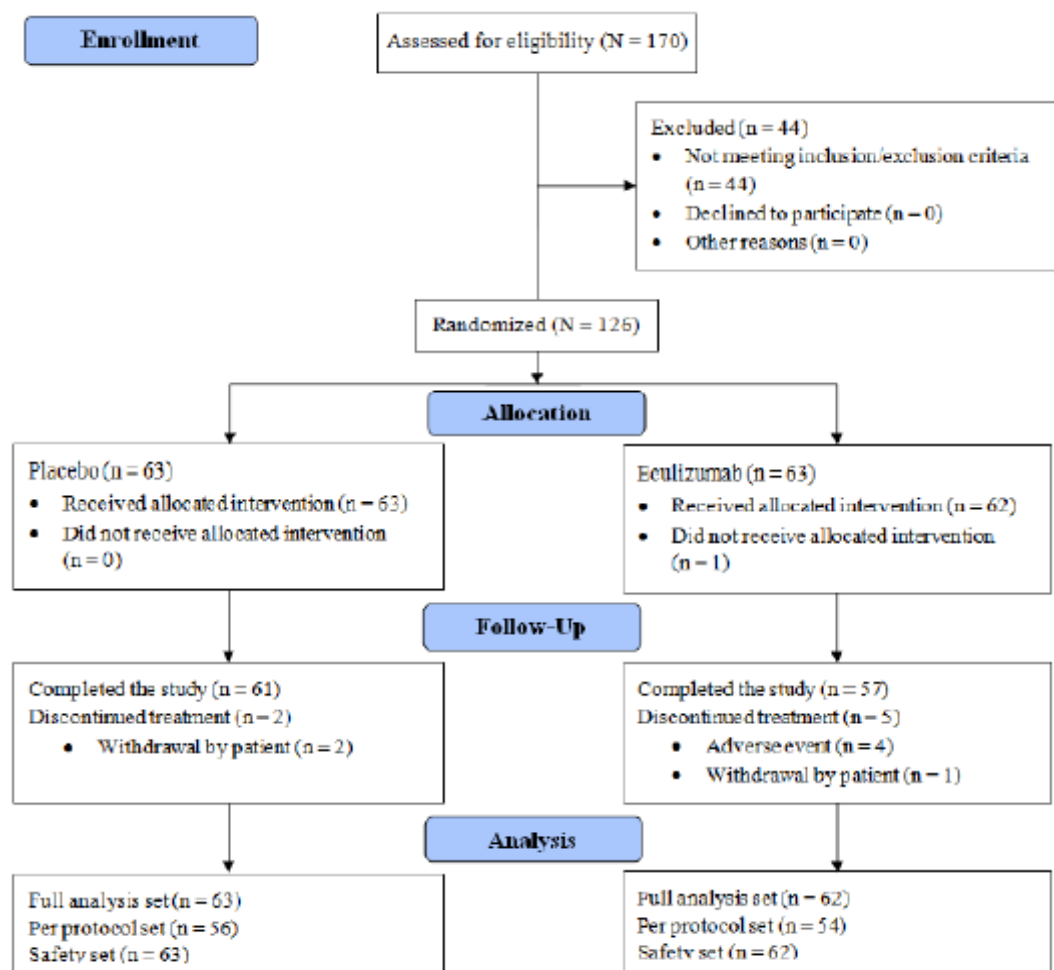


Figura 1: Tomada del EPAR de la EMA del ensayo clínico.

**Seguimiento:** El seguimiento de los pacientes fue adecuado. La mayoría de los pacientes (93.7%) completaron el estudio. Además se realizó un estudio de extensión (ECU-MG-302) donde al menos 117 pacientes se les administraron una dosis de fármaco.

**Población:** En general, las características demográficas y de la enfermedad fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Más de la mitad (52.8%) de los pacientes fueron clasificados como clase III seguidos por 37.6% de la clase II (de acuerdo con la clasificación clínica MGFA). Por otro lado, en relación a la raza, hubo más pacientes asiáticos en el grupo placebo (20% más) que en el grupo del eculizumab.

**Comparador:** El comparador utilizado fue placebo. Al no existir otras alternativas aprobadas por la agencia reguladora, se puede considerar que el comparador fue el adecuado.

## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Actualmente en la práctica clínica se utilizan en la misma línea que eculizumab otras alternativas terapéuticas (rituximab y etanercept) pero estos fármacos se usan como uso fuera de indicación, por lo cual no se pueden considerar como posible comparador con eculizumab. Por este motivo se puede considerar placebo como comparador adecuado.

Para esta indicación no se realizaron estudios específicos de dosis respuesta. La dosis recomendada es la aprobada para el tratamiento de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico.

Se analizaron variables intermedias y variables finales (calidad de vida), estas variables son las usadas en la práctica.

Por otro lado, en relación a los criterios de inclusión/exclusión, cabe destacar la exclusión de los pacientes en tratamiento con TIS, corticoides o inhibidores de la colinesterasa cuando no tenían estabilizadas las dosis, ya que los pacientes no estables con este otro tipo de fármacos son los que más requieran una nueva línea de tratamiento y podrían ser candidatos a eculizumab.

La aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica habría que evaluar la eficiencia del fármaco ya que en la variable principal del estudio no se consigue diferencia estadísticamente significativa con placebo, sí encontrándose esta diferencia en algunas de las variables secundarias.

## C. Relevancia clínica de los resultados

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

En el análisis primario de los cambios en la puntuación de MG-ADL en la semana 26 no mostraron una diferencia estadísticamente significativa para el régimen de tratamiento con eculizumab cuando se comparó con placebo ( $p = 0,0698$ ). En general, se observó una disminución de 4,7 puntos en el brazo de eculizumab frente a 2,8 puntos en el grupo de placebo con intervalos de confianza sustancialmente superpuestos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el criterio de valoración secundario principal (puntuación QMG) aunque la diferencia de 3 puntos definida como un efecto del tratamiento clínicamente significativo no fue evidente hasta la semana 26. Sin embargo, debe señalarse que los datos de la literatura no son unánimes en este aspecto y según algunos autores, una disminución en la puntuación QMG de 4 puntos o más se considera la referencia de mejoría clínica significativa<sup>10</sup>. En todo caso, la relevancia clínica del beneficio proporcionado por eculizumab sería limitada: el tamaño del efecto de todos los análisis realizados fue menor que la reducción de 2 puntos definida a priori como clínicamente relevante para MG-ADL.

Uno de los aspectos relevantes observados en los datos fue que el grupo placebo parecía mostrar una respuesta mayor a la prevista cuando los pacientes la midieron (MG-ADL) en comparación con la medida por los médicos (QMG). En general, el cambio esperado desde el inicio en el grupo placebo fue -1,5 puntos para MG-ADL y -3 puntos para la puntuación total de QMG desde el inicio (estimación del tamaño de la muestra). En la semana 26, las reducciones observadas en el placebo fueron -2,8 puntos en la puntuación MG-ADL y -2,4 en la puntuación total de QMG. Un considerable porcentaje de pacientes en el grupo placebo cayó dentro de la definición de respondedores: 40% (frente al 60% en el grupo eculizumab) consigue un mejor control de los síntomas bajo la perspectiva del paciente (MG-ADL) y 19% (frente al 45% de los pacientes en eculizumab) tuvo una mejora significativa en la evaluación realizada por los médicos (puntaje total de QMG).

No está claro si estos hallazgos pueden atribuirse a las expectativas de los pacientes de un beneficio al participar en un ensayo clínico, la regresión a la media o la naturaleza fluctuante de la enfermedad.

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

**Perfil de las actividades de la vida diaria de Myasthenia Gravis:** la escala de **MG-ADL** es una medida de resultado validada de 8 ítems informada por el paciente. Para la MG-ADL, el paciente evalúa su discapacidad funcional secundaria a problemas oculares (2 elementos), bulbares (3 elementos), respiratorios (1 elemento) y motoras gruesas 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 mejora clínicamente significativa (Muppidi, 2011). Se seleccionó una mejora de  $\geq 3$  puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio en la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el punto final secundario.

**Puntuación cuantitativa de miastenia gravis 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 artículo) y respiratorio (1 artículo). Cada ítem se clasifica de 0 (normal) a 3 (más severo), 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 (Zinman, 2007; Barth, 2011). Se seleccionó una mejora de  $\geq 5$  puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio en la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el criterio de valoración secundario.

**Puntuación compuesta de miastenia gravis:** la puntuación de MGC es una medida de resultado validada para evaluar los síntomas y signos de MG (Quemaduras, 2010). Los puntajes acumulativos 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 (Burns, 2012).

**Escala de 15 unidades de Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15):** El MG-QoL15 es un cuestionario validado específico de la enfermedad (Burns, 2010) que consta de 15 preguntas con respuestas a cada puntuación cuestionada de 0 (nada) a 4 (bastante), y posibles puntuación acumulativas que van de 0 a 60, las puntuaciones más altas representan peor calidad de vida según la evaluación durante un período de recuerdo de las 4 semanas anteriores. Estudios previos (Burns, 2010; Barnett, 2013) han sugerido que una mejoría de 7 a 8 puntos en la puntuación MG-QoL15 es indicativo del impacto del tratamiento.

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

No procede

#### **5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas**

En un metanálisis de estudios observacionales, se observó que en 91 pacientes con AchR (89% refractarios y 78% graves IIIB a V) rituximab obtuvo respuestas del 80.4% en la escala Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) post-intervention status (PIS).

#### **5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)**

No procede.

### **5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

#### **5.4.1 Guías de Práctica clínica**

Las guías actuales hacen referencia al uso de eculizumab en hemoglobina paroxística nocturna.

#### **5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

A nivel nacional no se han realizado evaluaciones del eculizumab en indicación de MG generalizada con Ac Anticolinérgicos.

A nivel internacional no han sido evaluadas para la indicación oportuna.

#### **5.4.3 Opiniones de expertos**

No procede

#### 5.4.4 Otras fuentes.

Se han realizado búsquedas en páginas web como uptodate, pubmed, etc. No se ha encontrado información relevante sobre eculizumab en MG generalizada.

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En cuanto a la búsqueda realizada para describir la seguridad, nos apoyamos en los datos de seguridad a partir de los estudios analizados en el informe EPAR: ECU-MG-301 y ECU-MG-302 ya que ninguno de los dos estudios están actualmente publicados<sup>14</sup>.

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

En el estudio ECU-MG-301, se informaron un total de 767 EA (brazo de eculizumab: 361; brazo de placebo: 406). Cincuenta y tres (85,5%) pacientes en el brazo de eculizumab y 56 (88,9%) pacientes en el brazo de placebo informaron eventos adversos. En ambos brazos de tratamiento, los efectos adversos informados con mayor frecuencia por orden de frecuencia descendente fueron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, miastenia grave, náuseas, diarrea, dolor de espalda, mareos, infección del tracto urinario, vómitos, contusión, insomnio, mialgia, parestesia, edema periférico, dolor en las extremidades, pirexia, escalofríos, dolor de cuello, herpes oral y prurito. Los efectos adversos emergentes de la MG en el tratamiento fueron informados por 6 (9,7%) pacientes en el brazo de eculizumab y 11 (17,5%) pacientes en el brazo de placebo.

Similar al estudio ECU-MG-301, los eventos adversos informados con mayor frecuencia por pacientes que continuaron en el estudio ECU-MG-302 fueron nasofaringitis (20 [17,7%] pacientes en total; 10 [17,2%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 10 [18,2%] pacientes en el grupo de eculizumab / eculizumab) y cefalea (19 [16,8%] pacientes en total; 13 [22,4%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 6 [10,9%] pacientes en el brazo eculizumab / eculizumab). La incidencia de infección del tracto respiratorio superior fue mayor en el Estudio ECU-MG-301 (17,6% global), en comparación con el Estudio ECU-MG-302 (5 [4,4%] pacientes en general; 3 [5,2%] pacientes en el placebo / eculizumab brazo y 2 [3,6%] pacientes en el brazo de eculizumab / eculizumab). Posteriormente se detallan los efectos adversos de este estudio.

**Tabla 3. Referencia: Studies ECU-MG-301<sup>14</sup>**

Efectos adversos más frecuentes (mayor o igual al 5%)

#### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (62)	Trat control N (63)	Diferencia Riesgo Absoluto (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)

- Artralgia	1 (1,6)	3(4,8)	3,1 (-9,3 a 3,0)	
- Dolor de espalda	5 (8,1)	6(9,5)	-1,5 (-11,5 a 8,50)	
- Escalofríos	1(1,6)	4(6,3)	-4,7 (-11,5 a 2,1)	
- Confusión	5 (8,1)	2(3,2)	4,9 (-3,2 a 12,9)	
- tos	1(1,6)	3(4,8)	-3,1 (-9,3 a 3)	
- Diarrea	8(12,9)	8(12,7)	0,2 (-11,5 a 11,9)	
- mareo	5(8,1)	5(7,9)	0,1 (-9,4 a 9,6)	
- caída	2(2,3)	2(3,2)	0,1 (-6,1 a 6,2)	
- Fatiga	1 (1,6)	2(3,2)	-1,6 (-4,7 a 1,5)	
- Gastroenteritis	0(0,0)	1(1,6)	-1,6 (-4,7 a 1,5)	
- Gastroenteritis viral	2 (2,3)	0(0,0)	3,2 (-1,2 a 7,6)	
- Cefaleas	10 (16,1)	12(19,0)	-2,9 (-16,3 a 10,4)	
- Hipertensión	2(2,3)	1(1,6)	1,6 (-3,7 a 7)	
- Gripe	1(1,6)	1(1,6)	0,0 (-4,4 a 4,4)	
- Inmsomnio	2(2,3)	5(7,9)	-4,7 (-12,7 a 3,3)	
- Mialgias	5(8,1)	2(3,2)	4,9 (-3,2 a 12,9)	
- Miastenia Gravis	6(9,7)	11(17,5)	-7,8 (-19,7 a 4,1)	
- Nasofagitis	9(14,1)	10(15,9)	-1,4 (-13,9 a 11,2)	
- Nauseas	8(12,9)	9(14,3)	-1,4 (-13,4 a 8,5)	
- Dolor de cuello	3(4,8)	2(2,3)	1,7 (-5,2 a 8,5)	
- Edema periférico	4(6,5)	2(2,3)	3,3 (-4,2 a 10,8)	
- Herpes labial	5(8,1)	0(0,0)	8,1 (1,3 a 14,8)	13 (7 a 77)
- Dolor orofaríngeo	1(1,6)	3(4,8)	-3,1 (-9,3 a 3)	
- Dolor en extremidades	4(6,3)	2(3,2)	3,3 (-4,2 a 10,8)	
- Parestesia	3 (4,8)	4(6,3)	1,7 (-6,4 a 9,8)	
- Faringitis	2(3,2)	0(0,0)	3,2 (-1,2 a 7,6)	
- Prurito	1(1,6)	4(6,3)	-4,7 (-11,5 a 2,1)	
- Pirexia	4(6,5)	2(3,2)	3,3 (-4,2 a 10,8)	
- Infección respiratoria	10(16,1)	12(19,0)	-2,9 (-16,3 a 10,4)	
- Infección tracto urinario	4(6,5)	5(7,9)	-1,5 (-10,5 a 7,6)	
- Vómitos	3(4,8)	5(7,9)	-3,1 (-11,6 a 5,5)	

(\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Un paciente que había sido tratado en el estudio ECU-MG-301 murió posteriormente. Esta paciente, una mujer blanca de 73 años de edad en el grupo de eculizumab, suspendió el estudio en el Día 128 de estudio debido a una crisis de MG. La paciente fue hospitalizada el día del estudio 112 debido al empeoramiento de sus síntomas de MG.

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

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales<sup>13</sup>

**Pediatría:** No se ha estudiado en pacientes pediátricos.

**Embarazo:** No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos con eculizumab.

No se han realizado estudios sobre la reproducción animal con eculizumab.

**Lactancia:** Se desconoce si eculizumab se excreta en la leche materna.

**Mayores de 65 años:** puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con este fármaco en esta población de pacientes es todavía escasa.

**Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** No se ha estudiado la insuficiencia hepática en pacientes en tratamiento con eculizumab.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes. El tratamiento con eculizumab no debe ser iniciado en pacientes:

- con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;

- que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

**Interacciones:** No se han realizado estudios de interacción.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

No se disponen de alternativas de fármacos con indicaciones semejantes a eculizumab, por lo que no se realiza el coste incremental del mismo.

Tabla 4. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s	
	Medicamento
	Eculizumab 300 mg vial
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	4.628 €
<b>Posología</b>	900mg/semana durante 4 sem; seguido de 1200 mg/5ª sem, y mantener con 1.200 mg/14 ± 2 ó 3 días
<b>Coste día</b>	1.542,67 €/día
<b>Coste tratamiento 26 semanas</b>	277.680 €
<b>Coste tratamiento anual</b>	509.080 €
<b>Costes directos asociados *</b>	114,30€ (estancia al día en la unidad de día)
<b>Coste global 26 semanas</b>	279.508,8 € 16 visitas unidad de días=1828,8 €
<b>Coste global anual</b>	512.337,55 € 28,5 visitas unidad de día=3257,55 euros

\*Se obtienen los datos de la pag web: [http://www.ffis.es/investigacion/precios\\_pruebas.php](http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php).

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se disponen de estudios farmacoeconómicos publicados sobre el eculizumab y MG generalizada.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Tabla 5. Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas						
	VARIABLE evaluada	Eficacia de Eculizumab	Eficacia de placebo	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
<b>ECU-MG-301</b>	Cambio de la puntuación total de MG-ADL en la semana 26. Media (DE)	-4,7 (4,32) puntos	-2,8 (3,07) puntos	-1,9 (-3.22 a -0.57) puntos	279.508,8€	147.109.9 € (490.366,3€- 86.803,9€)

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según el estudio ECU-MG-301, y el coste de tratamiento, por cada punto del cuestionario MG-ADL en la semana 26, el coste adicional estimado es de 147.109,9€, aunque también es compatible con un punto entre 490.366,3€ y 86.803,9€.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

En España, (46.528.966 habitantes a 1 de enero de 2017) un total de 700 personas aproximadamente son diagnosticadas de MG<sup>15</sup>, de las cuales, según la Organización Médica Colegial de España, un 30-40% de los pacientes evolucionarán a una MG generalizada<sup>15</sup>. Por lo tanto en España, tendremos aproximadamente un total de 210-240 pacientes. Si extrapolamos los datos a Andalucía, (población de 8.403.350 habitantes a 1 de enero de 2017) tendríamos un total de 38-50 casos.



En el caso de un hospital de 500 camas y según los datos encontrados, se estima que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes. Haciendo la misma extrapolación por población obtendríamos entre 1.5-2 casos.

**Tabla 6. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento , coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
225 pacientes medios en ESPAÑA	512.337,55 €	-1,9 puntos	115.275.949 €	-427,5 puntos
44 pacientes medios en ANDALUCIA	512.337,55 €	-1,9 puntos	22.542.852 €	-23.2 puntos
2 pacientes medios en HOSPITAL	512.337,55 €	-1,9 puntos	1.024.675 €	-3.8 puntos

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 1.5-2 pacientes en un hospital de 500 camas con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 1.024.675 euros.

#### **7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No procede

#### **7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

Ver apartado 7.3

### **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

#### **8.1 Descripción de la conveniencia<sup>13</sup>**

En el caso de eculizumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 25-45 minutos cada semana durante las 5 primeras semanas seguido de una misma perfusión iv de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2-3$  días. Este hecho presenta el inconveniente de la necesidad del paciente de acudir a la Unidad de Día a la administración del fármaco, ayudando a tener un control de la adherencia al tratamiento.

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

En este caso, dadas las alternativas, no estimamos que la forma de administración de eculizumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

### **9. AREA DE CONCLUSIONES.**

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

#### **EFICACIA**

##### Variable principal

La variable principal fue el cambio desde el valor basal en la puntuación de actividades de la vida cotidiana de MG en la semana 26. El cambio medio fue mayor para los que recibieron eculizumab (-4,7) que para los que recibieron placebo (-2,8). El análisis principal de la escala MG-ADL worst-

rank ANCOVA para eculizumab contra placebo no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,0698$ )

#### Variables secundarias

- Cambio de escala cuantitativa de MG (QMG) basal, medido a la semana 26; fue mayor para los pacientes del grupo eculizumab -5,4 en comparación a l grupo placebo -2,4. El análisis principal de covarianza de worst-rank ANCOVA a la semana 26 demostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0129$ ).
- Proporción de pacientes con disminución  $\geq 3$  puntos en la MG-ADL a la semana 26 sin tratamiento de rescate fue 40% para el grupo placebo y 60% para el grupo eculizumab ( $p=0,0229$ ).
- Proporción de pacientes con una disminución de  $\geq 5$  puntos en QMG a la semana 26 fue 19% para el grupo placebo y 45% para el grupo eculizumab ( $p=0,0018$ ).
- Escala compuesta de MG (MGC): fue mayor para el grupo eculizumab -9.2 que para el grupo placebo -6, ( $p=0,1026$ ).
- Escala MG-QoL15 (calidad de vida), fue mayor para el grupo eculizumab -13,5 que para el grupo de placebo -6,5, ( $p=0,0281$ ).

#### Relevancia clínica

Actualmente es el único fármaco que tiene indicación para los pacientes MGg refractaria que no responden a TIS. El análisis de la variable principal no ha dado resultados estadísticamente significativos para el grupo de eculizumab en el análisis principal, dando resultados positivos para las variables secundarias (descritas en el apartado anterior). El resto de tratamientos para estos pacientes cuenta con poca evidencia científica, apuntando a una buena respuesta rituximab en pacientes con anticuerpos MuSK positivos, siendo interesante llevar a cabo un ensayo clínico para afianzar el uso en esta indicación.

La respuesta clínica se alcanza a las 12 semanas de tratamiento, en el caso de que no demuestre beneficio clínico se debe considerar la interrupción del tratamiento.

#### Limitaciones

En relación a los criterios de inclusión/exclusión, cabe destacar la exclusión de los pacientes en tratamiento con TIS, corticoides o inhibidores de la colinesterasa cuando no tenían estabilizadas las dosis, ya que los pacientes no estables con este otro tipo de fármacos son los que más requieran una nueva línea de tratamiento.

La aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica habría que evaluar la eficiencia del fármaco ya que en la variable principal del estudio no se consigue diferencia estadísticamente significativa con placebo, si encontrándose esta diferencia en algunas de las variables secundarias.

### **SEGURIDAD**

En el estudio ECU-MG-301, se informaron un total de 767 EA (brazo de eculizumab: 361; brazo de placebo: 406). En ambos brazos de tratamiento, los efectos adversos informados con mayor frecuencia por orden de frecuencia descendente fueron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, miastenia grave, náuseas, diarrea, dolor de espalda, mareos y infección del tracto urinario. Los efectos adversos emergentes de la MG en el tratamiento fueron informados por 6 (9,7%) pacientes en el brazo de eculizumab y 11 (17,5%) pacientes en el brazo de placebo.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia por pacientes que continuaron en el estudio ECU-MG-302 fueron nasofaringitis (10 [17,2%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 10 [18,2%] pacientes en el grupo de eculizumab / eculizumab) y cefalea (13 [22,4%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 6 [10,9%] pacientes en el brazo eculizumab / eculizumab). La incidencia de infección del tracto respiratorio superior fue mayor en el estudio ECU-MG-301 (17,6% global), en comparación con el estudio ECU-MG-302 (4,4% global).

En el estudio ECU MG-301 un total de 27 pacientes tuvo **reacciones adversas graves**, 9 (14,5%) en los pacientes tratados con eculizumab y 18 (28,6%) en placebo. Las notificadas con mayor frecuencia fueron: miastenia gravis (5 eculizumab y 8 en placebo), pirexia (2 en eculizumab vs 0 en placebo) e infecciones de las vías respiratorias (0 en eculizumab vs 2 en placebo). En el

estudio ECU-MG-302 se notificaron RAG en 18 pacientes (9 en cada grupo); siendo con mayor frecuencia fueron miastenia gravis e influenza. En general las RA graves más notificadas fueron aquellas relacionados con infecciones (tanto en el grupo con placebo como eculizumab) y trastornos gastrointestinales.

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

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

### **ADECUACIÓN**

En el caso de eculizumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 25-45 minutos cada semana durante las 5 primeras semanas seguido de una misma perfusión iv de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2-3$  días. Este hecho presenta el inconveniente de la necesidad del paciente de acudir a la Unidad de Día a la administración del fármaco, ayudando a tener un control de la adherencia al tratamiento. Comparándolo con los fármacos que se usan actualmente en la práctica clínica (fuera de indicación), todos se administran vía IV en unidades de día.

### **COSTE**

En España, tendremos aproximadamente un total de 210-240 pacientes con MGg. Si extrapolamos a Andalucía, tendríamos un total de 38 – 50 casos, analizando el impacto económico de la media (44 pacientes) sería 22.542.852 €. Se estima que durante un año serán tratados un total de 1.5-2 pacientes en un hospital de 500 camas con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 1.024.675 euros.

### **PACIENTES CANDIDATOS:**

En miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR, el tratamiento actual consiste en:

- TIS (azatioprina, anticalcineurínicos, micofenolato y metotrexato, entre otros).
- Rituximab (ha demostrado resultados y se emplea en la práctica clínica).
- Inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Eculizumab podría considerarse una opción terapéutica más en pacientes con miastenia gravis generalizada, de clase II a IV según MGFA y puntuación  $\geq 6$  en la escala MG-ADL, refractaria, con AchR positivos, que no responden o han presentado intolerancia a tres o más terapias inmunosupresoras. Otras opciones de tratamiento actualmente utilizadas son rituximab, ciclofosfamida o recambio plasmático/plasmaféresis.

Los pacientes deben evaluarse periódicamente y aquéllos que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas deberían interrumpir el tratamiento.

## **9.2 Decisión**

**La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación (abril 2019) para eculizumab para el tratamiento de miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina.**

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

## **9.4 Plan de seguimiento**

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Shawn J Bird. Diagnosis of myasthenia gravis. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis%20generalizada&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis%20generalizada&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1). Consultado el día 23/02/2018.
2. Síntomas de la Miastenia Gravis. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Disponible en: [https://www.espanol.ninds.nih.gov/trastornos/las\\_miastenia\\_gravis.htm](https://www.espanol.ninds.nih.gov/trastornos/las_miastenia_gravis.htm). Consultado el día 23/02/2018.
3. Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):1024-6.
4. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006;116(11):2843-54 Bataller L. Avances en investigación en miastenia gravis y otros síndromes miasténicos. Disponible en: <http://miastenia.org/index.php/noticias-publicas/ponencias#>
5. Bataller L. Avances en investigación en miastenia gravis y otros síndromes miasténicos. Disponible en: <http://miastenia.org/index.php/noticias-publicas/ponencias#>
6. Guía de Referencia Rápida Tratamiento de la Miastenia Gravis en el adulto. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/391GRR.pdf>
7. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med NY*. 1971;38:497-537.
8. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55:16-23.
9. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(5):1115-9.
10. Rowin J, Meriggioli MN, Tüzün E, Leurgans S and Christadoss P. Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2004;63:2390-2392.
11. Rowin J. Etanercept Treatment in Myasthenia Gravis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008;1132: 300-304.
12. Lebrun C, Bourg V, Tieulie N and Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with Rituximab. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 246-250.
13. Ficha técnica Soliris® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT\\_07393001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf). Consultado el día 23/02/2018.
14. EPAR Soliris® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000791/WC500233876.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500233876.pdf). Consultado el día 23/02/2018.
15. Cerca de 10.000 personas en España padecen miastenia gravis, una enfermedad autoinmune. Organización Médica Colegial de España. Disponible en: <http://www.medicosypacientes.com/articulo/cerca-de-10000-personas-en-espana-padecen-miastenia-gravis-una-enfermedad-autoinmune>. Consultado el día: 23/02/2018.

## 11. ANEXOS

### APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.

<b>Tabla 5.2.b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo</b>			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	<b>Pacientes randomizados 1:1, según los 4 niveles de MGFA 1. IIa/IIIa; 2. IVa; 3. IIb/IIIb o 4. IVb</b>		Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Si, no especifica la asignación		<b>Alto riesgo</b>
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	<b>Cegamiento de todo el personal relacionado con la investigación</b>		<b>Bajo riesgo</b>
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores			
Cegamiento de los evaluadores del resultado			
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	<b>Se describen los distintos análisis estadísticos que se realizan en el estudio</b>		<b>Bajo riesgo</b>
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados			
<b>Otros sesgos</b>			

### APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

<b>5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO</b>		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	-	El comparador es placebo, actualmente no existe ningún otro fármaco de los que se usa en la práctica clínica con la indicación para MGg refractaria.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los resultados son importantes porque es el primer fármaco que tiene un ensayo clínico para MGg refractaria. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la variable principal pero sí en las variables secundarias.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		Se utilizan las variables que se usan en la práctica clínica, aunque en una de ellas hay un poco de controversia sobre el número de puntos que tiene que disminuir para considerar el cambio relevante clínicamente (según autores MG-ADL≥3 ó 4)
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		Los criterios de exclusión, limitan el acceso al ensayo a los pacientes que han fallado a otras terapias, que serían los que más necesitan tener una nueva alternativa terapéutica
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		Tener en cuenta los criterios de exclusión, que hace que no se incluyan en el ensayo un grupo de pacientes susceptibles de necesitar una alternativa terapéutica
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		



### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Mercedes Manzano García<sup>1</sup> y Yolanda Borrego Izquierdo<sup>2</sup>
- **Institución en la que trabaja:** FISEVI<sup>1</sup> y Gerencia de Atención Primaria Cantabria<sup>2</sup>
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA-SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autora: Mercedes Manzano García
- 2-Tutora: Yolanda Borrego Izquierdo

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar): **NO**

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar): **NO**

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA

FIRMA