

Efgartigimod alfa (Vyvgart®) en adultos con miastenia gravis generalizada.

Revisión de evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°24

Fecha de realización: 11 de noviembre de 2023

Fecha de última actualización: 11 de noviembre de 2023



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización por parte de los Estados Unidos y Europa de efgartigimod alfa como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de adultos con miastenia gravis generalizada que tienen anticuerpos AChR positivos, se basa en un único ensayo clínico aleatorizado de fase III frente a placebo.

No se hallaron estudios que comparen efgartigimod alfa frente a otras alternativas farmacológicas disponibles para la enfermedad, como tampoco frente a otros biológicos no disponibles en Argentina. El estudio identificado demostró que los adultos con miastenia gravis generalizada que tienen anticuerpos AChR positivos y reciben un primer ciclo de tratamiento con efgartigimod alfa, en complemento a la terapia estándar, alcanzan mejorías clínicamente significativas para puntuaciones específicas de la patología frente a placebo al corto plazo. No se hallaron estudios publicados que reporten sobre si estos beneficios se mantienen en el tiempo, sin embargo, existe un estudio en curso sin datos publicados aún que podría responder esta pregunta.

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas ni evaluaciones económicas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada. Según los precios de adquisición relevados, el costo de un ciclo con el fármaco sería de aproximadamente USD 51.201, 28 (ARS 17.915.328 noviembre/23).

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Manuel Donato, Lucas González

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) con el objetivo de colaborar con el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales que no han sido autorizados aún para su comercialización, o se encuentran autorizados, pero no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC (Decreto 344/23) es un organismo desconcentrado, dependiente del Ministerio de Salud Nacional, que realiza evaluaciones y emite recomendaciones técnicas sobre la incorporación, desinversión, forma de uso, financiamiento y cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no transcurren por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular autoinmune caracterizada por una debilidad motora fluctuante que afecta a los músculos oculares, bulbares, de las extremidades y/o respiratorios.¹ La debilidad se debe a un ataque inmunológico mediado por anticuerpos dirigido a proteínas de la membrana post-sináptica de la unión neuromuscular, como los receptores de acetilcolina o proteínas asociadas a receptores. La miastenia gravis generalizada es trastorno crónico y de baja incidencia que se manifiesta predominantemente por debilidad generalizada del músculo esquelético y debilidad inducida por el ejercicio.^{1,2}

Entre el 80 y 90 % de las personas con miastenia gravis tienen autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) detectables en el suero, y se cree que estos anticuerpos desempeñan un papel central en el mecanismo patogénico de la enfermedad.¹ A nivel celular, los anticuerpos AChR causan disfunción en la unión neuromuscular al bloquear la unión de ACh al AChR, entrecruzar e internalizar los AChR y activar la destrucción de AChR mediada por el complemento. Se cree que existe una asociación entre la presencia de anticuerpo AChR y la gravedad de los síntomas clínicos de la miastenia gravis, sin embargo, su correlación todavía no está demostrada.^{1,3}

El abordaje de la patología comprende el tratamiento sintomático (inhibición de la acetilcolinesterasa) para aumentar la cantidad de acetilcolina ACh disponible en la unión neuromuscular, inmunoterapias crónicas (glucocorticoides y agentes inmunosupresores e inmunomoduladores no esteroides) para abordar la desregulación inmune subyacente, tratamientos inmunomoduladores rápidos pero de acción corta (intercambio plasmático terapéutico e inmunoglobulina intravenosa [IGIV]) y la timentomía. El objetivo del tratamiento es lograr una remisión completa, una remisión farmacológica o un estado de manifestación mínima (es decir, asintomático o sin limitación funcional relacionada con la enfermedad) con eventos adversos mínimos.²

En personas con enfermedad crónica e insuficiente respuesta a los glucocorticoides, se recomienda agregar inmunoterapia ahorradora de esteroides según características las individuales del paciente y los factores de la enfermedad. Para personas con anticuerpos para AChR positivos se recomienda un inicio con azatioprina o micofenolato de mofetilo, seguido de otras opciones como la ciclosporina, tacrolimus, y biológicos (efgartigimod, rozanolixumab, ravulizumab o zilucoplan).⁴ Los biológicos no están disponible en el país y se suelen utilizar como inmunoterapia crónica, o en algunos casos como puente ente inmunoterapias de acción más lenta, para pacientes con enfermedad generalizada.^{1,2,4,5}

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del empleo de efgartigimod alfa (Vyvgart®) en adultos con miastenia gravis generalizada.

TECNOLOGÍA

Efgartigimod alfa (Vyvgart®) es una molécula de fragmento Fc de anticuerpo IgG diseñada para promover la degradación de autoanticuerpos IgG.³ Se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg administrados durante una hora una vez a la semana durante 4 semanas. En personas que pesan 120 kg o más, la dosis recomendada es de 1.200 mg (3 viales). En la actualidad la administración subcutánea del fármaco se encuentra en estudio.^{3,6}

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) en 2021 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency) en 2022 han autorizado la comercialización de efgartigimod alfa como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de adultos con miastenia gravis generalizada que tienen anticuerpos AChR positivos. Ambas agencias le han otorgado la designación de medicamento huérfano en la indicación mencionada.^{3,7,8}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de efgartigimod alfa (Vyvgart®) en adultos con miastenia gravis generalizada.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 11 de noviembre de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: efgartigimod alfa [Supplementary Concept] OR efgartigimod alfa [tiab] OR Vyvgart[tiab]

EVIDENCIA CLÍNICA

Howard y cols. publicaron en 2021 un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III y multicéntrico (estudio ADAPT) con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de efgartigimod alfa frente a placebo en adultos con miastenia gravis generalizada.⁹ Se incluyeron adultos independientemente de la presencia de anticuerpos AChR positivos, con una enfermedad categorizada como de clase II a IV por la Fundación de Miastenia Gravis de los Estados Unidos, y una puntuación de al menos 5 por la escala de Actividades de la Vida Diaria para Miastenia Gravis (MG-ADL, su sigla del inglés *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) con más de un 50% del MG-ADL no debido a síntomas oculares. Las personas recibieron una primera dosis, donde los ciclos posteriores eran administrados según respuesta clínica para la puntuación de MG-ADL, y se siguieron por 26 semanas.

El desenlace principal del estudio fue la proporción de adultos con anticuerpos AchR positivos que obtuvieron una mejora clínica luego del primer ciclo del fármaco respecto a su estado basal, definido como una mejora de ≥ 2 puntos de MG-ADL sostenida por al menos cuatro semanas consecutivas. El resto de los desenlaces consistieron en mejoras clínicas por parte de las personas medidas por: Puntuación Cuantitativa de Misatenia Gravis (QMG, su sigla del inglés *Quantitative Myasthenia Gravis score*), Puntuación Compuesta de Misatenia Gravis (MGC, su sigla del inglés *Myasthenia Gravis Composite*), Cuestionario para la Calidad de Vida en Miastenia Gravis de 15 ítems (MG-QOL15r, su sigla del inglés 15-item revised version of the *Myasthenia Gravis Quality of Life*) y la escala de calidad de vida EQ5D.

Se incluyeron 167 adultos, donde 129 presentaban anticuerpos AchR positivos, la mayoría de ellos tenían historia de haber recibido o estaban recibiendo al inicio del estudio una terapia inmunosupresiva no esteróidea y/o esteroides. El 68% (44/65) de los adultos con anticuerpos AchR positivos que recibieron efgartigimod alfa y el 30% (19/64) que recibieron placebo alcanzaron la mejoría clínica según MG-ADL (OR 4,95 [2,21 a 11,53] $<0,0001$), y mejoras en QMG, MCG y MG-QOL15r para el primer ciclo. Entre los personas con anticuerpos AchR positivos que respondieron al ciclo 1, la mediana de tiempo desde el día 28 hasta no tener una mejoría clínicamente significativa durante el transcurso del estudio fue de 35 días (rango intercuartílico [RIC] 18 a 71 días) con efgartigimod y de 8 días para placebo (RIC 1 a 57 días). Se reportaron similares tasas de eventos adversos serios (4 [5%] vs. 7 [8%]) y que llevaron a la discontinuación del tratamiento (3 [4%] vs. 3 [4%]) para efgartigimod y placebo, y ninguna muerte relacionada el tratamiento.

Jacob y cols. presentaron un poster en un encuentro de la Asociación Británica de Neurólogos para 2023 sobre un análisis preliminar del seguimiento a tres años (estudio ADAPT+) del estudio de Howard y cols. mencionado anteriormente.¹⁰ Los autores reportaron que las personas que recibieron efgartigimod presentarían eventos adversos mayoritariamente leves y moderados (dolor de cabeza, nasofaringitis, diarrea) y que hubo cinco muertes no relacionada con el fármaco según los investigadores. Para 10 ciclos del tratamiento los autores reportaron que los beneficios clínicos serían comparables con los de Howard y cols.

Se han identificado otros tres estudios en desarrollo sin resultados publicados para la tecnología en la indicación evaluada.¹¹

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención en Argentina y el Mundo. Al precio de adquisición internacional de referencia, y sin descuentos, relevado el tratamiento mensual (un ciclo) con efgartigimod alfa (Vyvgart®) para un adulto de 80kg es de aproximadamente USD 51.201, 28 (ARS 17.915.328 noviembre/23).^{12,13}

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomienden la tecnología en la indicación evaluada, como tampoco es mencionada en el Consenso Internacional para el manejo de la Miastenia Gravis publicado en 2021.¹⁴

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, sus siglas del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recientemente han comenzado a evaluar la tecnología en la indicación evaluada.^{15,16}

REFERENCIAS

1. Shawn J Bird; Jeremy M Shefner; Richard P; Goddeau, Jr. Pathogenesis of myasthenia gravis. UpToDate. Published 2023. Accessed November 11, 2023. www.uptodate.com
2. Heo YA. Efgartigimod Alfa in Generalised Myasthenia Gravis: A Profile of Its Use. *CNS Drugs*. 2023;37(5):467-473. doi:10.1007/s40263-023-01000-z
3. Heo YA. Efgartigimod: First Approval. *Drugs*. 2022;82(3):341-348. doi:10.1007/s40265-022-01678-3
4. Shawn J Bird; Jeremy M Shefner; Richard P; Goddeau, Jr. Chronic immunotherapy for myasthenia gravis. UpToDate. Published 2023. Accessed November 11, 2023. www.uptodate.com
5. Shawn J Bird; Jeremy M Shefner; Richard P; Goddeau, Jr. Overview of the treatment of myasthenia gravis. UpToDate. Published 2023. Accessed November 11, 2023. www.uptodate.com
6. Merative Micromedex. Efgartigimod alfa. Published 2023. Accessed November 11, 2023. www.micromedexsolutions.com
7. U.S Food and Drug Administration (FDA). Efgartigimod alfa. Published 2021. Accessed November 12, 2023. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761195>
8. European Medicines Agency (EMA). Vyvgart. Published 2022. Accessed November 12, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart>
9. Howard JF, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-536. doi:10.1016/S1474-4422(21)00159-9
10. Jacob S, Howard J, Bril V, et al. Long-term assessment of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis: ADAPT+ study interim results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(9):e2.112. doi:10.1136/jnnp-2022-abn2.2
11. ClinicalTrials.gov. Search for: Myasthenia Gravis, Efgartigimod. Published 2023. Accessed November 12, 2023. <https://clinicaltrials.gov/search?viewType=Table&cond=Myasthenia%20Gravis&intr=Efgartigimod>
12. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. Published 2023. Accessed November 12, 2023. <https://www.bna.com.ar/Personas>
13. Drugs.com. Vyvgart Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance. Drugs.com. Published 2023. Accessed November 12, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/vyvgart>
14. 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.00000000000011124

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Project information: Efgartigimod for treating generalised myasthenia gravis [ID4003]. Published 2023. Accessed November 12, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10986>
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Efgartigimod alfa. Published 2023. Accessed November 12, 2023. <https://www.cadth.ca/efgartigimod-alfa>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud