

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-173/V1/18092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Efgartigimod alfa (Vyvgart®) en Miastenia Gravis Generalizada

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

## Introducción

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

La Fundación Americana de Miastenia Gravis (MGFA, por sus siglas en inglés), clasifica la enfermedad en 5 niveles de gravedad: en el grado I, la afectación se limita a los párpados y a los músculos extraoculares y suele afectar al 15% de los pacientes con MG; a partir del grado II, se afectan otros músculos además de los oculares (formas de miastenia gravis generalizada o MGG). En ellas la afectación muscular puede ser leve (II), moderada (III) o grave (IV). El grado mayor de gravedad o crisis miasténica, cursa con fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica (V). Según los grupos musculares afectados, los grados anteriormente mencionados pueden afectar a los músculos esqueléticos axiales y/o predominantemente a los músculos orofaríngeos o respiratorios<sup>2</sup>.

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

La MG es una enfermedad rara, que en Europa afecta aproximadamente a 2 personas de cada 10.000<sup>5</sup>. En España se estima una prevalencia de entre 2,6 y 3,3 casos por cada 10.000 habitantes<sup>6,7,8</sup>.

El diagnóstico de MG se basa en la combinación de síntomas y signos relevantes y/o un test positivo para anticuerpos específicos contra el receptor de acetilcolina y/o un estudio neurofisiológico compatible. Se detectan anticuerpos anti-AChR positivos (AChR-Ab+) en el 85% de los pacientes con MGG. Del 15% restante, el 40% tienen anticuerpos específicos contra el receptor de tirosin-quinasa muscular (MuSK). El resto pueden tener anticuerpos para otros antígenos o ser doble seronegativos (anticuerpos no detectados o no identificados)<sup>9,10</sup>. Existen distintas herramientas para medir el estado clínico de los pacientes con MG. El test cuantitativo de miastenia gravis (QMG, por sus siglas en inglés) es una escala de 13 ítems, evaluados por un clínico, con una puntuación global de entre 0 y 39 puntos. Fue considerada el método de referencia y utilizada rutinariamente como variable principal en ensayos clínicos. Sin embargo, cada vez es más habitual el uso de otra escala validada: MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), desarrollada para evaluar los síntomas de la MG y su impacto en las actividades de la vida diaria y que consta de 8 ítems, cada uno de los cuales es valorado por el paciente con una puntuación de 0 a 3 (puntuación total de 0 a 24 puntos)<sup>11,12</sup>.

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

Las terapias disponibles incluyen la timectomía, inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (siendo la piridostigmina la más utilizada), corticosteroides, inmunosupresores no esteroideos, anticuerpos monoclonales como eculizumab, ravulizumab o rituximab (fuera de indicación), inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y plasmaféresis (PLEX)<sup>5,13,14</sup>.

Salvo en raras excepciones, la timectomía se debe llevar a cabo en todos aquellos pacientes con timoma y se recomienda también en aquellos pacientes sin timoma con MGG AChR-Ab+ de entre 18 y 50 años de edad. También se puede considerar en pacientes con MGG sin anticuerpos anti-AChR detectables que no respondan adecuadamente a la terapia inmunosupresora o para evitar o minimizar los efectos adversos intolerables de la misma<sup>13,14</sup>.

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

relativamente elevadas de corticoides para un adecuado control de la enfermedad. Los inmunosupresores no esteroideos que se pueden utilizar en MG son azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, ciclosporina y metotrexato. La PLEX y las IVIg, como tratamiento a corto plazo, son el pilar para manejar las crisis miasténicas; además, se utilizan como tratamiento a corto plazo en pacientes con insuficiencia respiratoria o disfagia, como preparación para la cirugía en pacientes con alteración bulbar o cuando se necesita una respuesta rápida al tratamiento<sup>13,14</sup>.

Usualmente los pacientes con MGG que no responden o continúan sintomáticos a pesar del tratamiento a largo plazo con corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras distintas, utilizadas a dosis y duración adecuadas, o que tienen efectos adversos graves al tratamiento inmunosupresor, se denominan refractarios<sup>13</sup>. La prevalencia exacta de la MGG refractaria es desconocida, pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con MG<sup>9</sup>. En España, el 12% de los pacientes con MG no están controlados tras el uso de corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras<sup>15</sup>. En estos pacientes, además del tratamiento inmunosupresor ya mencionado, se puede considerar el tratamiento de mantenimiento con IVIg, así como la PLEX, ciclofosfamida o rituximab. Adicionalmente, eculizumab está indicado para pacientes con MGG refractaria que sean AChR-Ab+<sup>13,14,16</sup>.

Recientemente han obtenido autorización en la UE dos nuevos fármacos: ravulizumab y efgartigimod alfa, indicados ambos como tratamiento complementario a la terapia estándar para pacientes adultos con MGG con anticuerpos positivos frente a AChR<sup>17,18</sup>. Sus principales características se resumen, junto con las de eculizumab, en la tabla 1 del anexo.

## Efgartigimod alfa (Vyvgart®)

Efgartigimod alfa (Vyvgart®) ha sido autorizado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGG con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina (AChR-Ab+).

Se presenta como concentrado estéril para solución para perfusión. La dosis recomendada es 10 mg/kg en perfusión intravenosa de 1 hora, 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, por lo que la frecuencia de los ciclos de tratamiento puede variar en función del paciente. No se ha establecido la seguridad en caso de iniciar los ciclos siguientes antes de 7 semanas a partir del inicio del ciclo de tratamiento anterior. En pacientes que pesen 120 kg o más, la dosis recomendada es 1.200 mg por perfusión. La administración debe realizarla un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares<sup>18</sup>.

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y no hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave; tampoco se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática y no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de efgartigimod alfa en la población pediátrica. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más, presenten o no insuficiencia hepática. Tampoco se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve<sup>18</sup>.

## Farmacología

Efgartigimod alfa es un fragmento Fc derivado de la inmunoglobulina recombinante humana G1 (IgG1) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante y diseñado para aumentar la afinidad con el receptor neonatal para el Fc (FcRn). Efgartigimod alfa se une al FcRn, lo que provoca una reducción de los niveles de IgG circulantes, incluidos los anticuerpos IgG patogénicos. Los anticuerpos IgG son la causa subyacente de la patogénesis de la MG ya que deterioran la transmisión neuromuscular. Efgartigimod alfa no afecta a los niveles de otras inmunoglobulinas ni a los de la albúmina.

La semivida terminal de efgartigimod alfa es de 80 a 120 horas (3 a 5 días). El peso molecular de efgartigimod alfa es de aproximadamente 54 kDa, que se encuentra en el límite de las moléculas que se filtran por vía renal<sup>18</sup>.

## Eficacia<sup>19</sup>

La evidencia de la eficacia de efgartigimod alfa para el tratamiento de adultos con MGG procede principalmente de un ensayo clínico de fase III (ARGX-113-1704) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>20</sup>.

Los pacientes incluidos en el estudio debían tener 18 años o más y cumplir los siguientes criterios principales en el momento de la selección:

- Diagnóstico de MGG de clase II, III o IV de la clasificación clínica de la MGFA.
- Puntuación total  $\geq 5$  en la escala MG-ADL, con más del 50% de los puntos atribuidos a síntomas no oculares.
- Dosis estables de tratamiento para MG antes de la selección, que incluía inhibidores de la AChE (dosis estable en las 2 semanas previas a la selección), esteroides (tratamiento durante al menos 3 meses y estable en el mes previo a la selección) o tratamiento inmunosupresor no esteroideo (tratamiento durante al menos 6 meses y estabilidad de dosis en los últimos 3 meses). Los tratamientos inmunosupresores

no esteroideos incluían, entre otros, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida.

Se excluyó de los ensayos, entre otros, a los pacientes con MG de clase I o V de la MGFA, pacientes con empeoramiento de la debilidad muscular secundaria a infecciones o medicamentos concurrentes, a los pacientes con falta de respuesta clínica documentada a PLEX, a los pacientes tratados con PLEX o IVIg en el mes anterior al periodo de cribado o tratados con anticuerpos monoclonales, como rituximab o eculizumab, 6 meses antes de iniciar el tratamiento y a los pacientes con una timectomía realizada en los 3 meses previos al cribado o planificada para llevarse a cabo durante el periodo de estudio. También se excluyó a los pacientes con infección activa (aguda o crónica) por hepatitis B, seropositividad a la hepatitis C o VIH y a los pacientes con niveles totales de IgG <6 g/l, así como a los pacientes con infección grave que requiriese hospitalización o tratamiento intravenoso en las últimas 8 semanas antes del cribado y a las pacientes embarazadas. También fueron excluidos los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas y trastornos mieloproliferativos o linfoproliferativos, a menos que no hubiera signos de recurrencia en los últimos 3 años previos a la selección. Además, se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune distinta a MG, así como los pacientes con otra enfermedad grave significativa o que se sometieran a una cirugía mayor reciente.

Los pacientes se estratificaron de acuerdo con 3 factores: el estado AChR-Ab (seropositivos o seronegativos, admitiendo a un máximo de un 20% de pacientes seronegativos), tratamiento concomitante para la MGG (utilización, o no, de inmunosupresores no esteroideos) y etnia (japonesa o no japonesa).

El estudio duró un total de 26 semanas, con un periodo de selección adicional de 2 semanas. Incluyó un ciclo de tratamiento (CT) inicial de 8 semanas (compuesto por un periodo de 3 semanas de tratamiento, correspondiente a 4 perfusiones intravenosas, y un periodo de 5 semanas de seguimiento), seguido de un periodo inter-CT de duración variable en función de la respuesta clínica de cada paciente (figura 1 del anexo). Para recibir CT posteriores (hasta un máximo de 3 CT en 26 semanas), el paciente debía haber completado el CT previo, presentar una puntuación total MG-ADL  $\geq 5$  puntos con más del 50% de la puntuación debida a síntomas no oculares o haber respondido en un ciclo previo y haber perdido la respuesta (reducción en la puntuación total MG-ADL <2 puntos comparado con el nivel basal). El ciclo subsiguiente debía comenzar a más tardar el día 127 y ser completado dentro de las 26 semanas de duración del estudio. En cada ciclo de tratamiento, el paciente debía recibir 4 perfusiones intravenosas del producto en investigación. En caso de que una dosis se retrasase más de 3 días, se omitió para asegurar que existiese un intervalo de al menos 3 días entre dos dosis consecutivas. Los pacientes que no recibieron alguna de las dosis permanecieron en el estudio.

Se permitió el tratamiento concomitante para la MGG, pero no se permitieron cambios en el tipo o la dosis de la medicación concomitante, incluso aunque fuese utilizada para indicaciones diferentes de la MGG. Se permitió el tratamiento de rescate cuando el paciente empeorase (según la evaluación clínica global del investigador). Se consideraron tratamientos de rescate los siguientes: PLEX, IVIg, inmunoadsorción, cualquier nuevo tipo de corticosteroide o un incremento en la dosis de corticosteroide. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate abandonaron el estudio. Aquellos pacientes que completaron el estudio tuvieron la oportunidad de entrar en el estudio de extensión abierto ARGX-113-1705 para recibir efgartigimod alfa 10 mg/kg.

La variable principal fue la proporción de pacientes de la población AChR-Ab+ que respondieron al tratamiento tras el primer CT. Se consideró que un paciente era respondedor si presentaba 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, produciéndose la primera reducción a más tardar 1 semana después de la última perfusión del producto de investigación. Las variables secundarias fueron:

- Proporción de pacientes de la población AChR-Ab+ que, tras el primer CT, presentaban una reducción de al menos 3 puntos en la puntuación total del test QMG sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas, con la primera reducción ocurriendo a más tardar una semana después de la última perfusión del producto en investigación (respondedores según la puntuación QMG).
- Proporción de pacientes de la población global (AChR-Ab+ y AChR-Ab-) que respondieron al tratamiento tras el primer CT, según los criterios definidos para la variable principal.
- Proporción de tiempo (hasta el día 126) en que los pacientes presentaron una mejora clínicamente relevante (reducción  $\geq 2$  puntos) en la puntuación total MG-ADL en la población AChR-Ab+.
- Tiempo desde la semana 4 en que los pacientes AChR-Ab+ cumplían los requisitos para recibir un segundo CT.
- Proporción de pacientes de la población AChR-Ab+ que, tras el primer CT, presentaban una reducción de al menos 2 puntos en la puntuación total MG-ADL durante al menos 4 semanas consecutivas, con el primer descenso ocurriendo tras 1 o 2 perfusiones del producto de investigación (respondedores tempranos).
- Seguridad y tolerabilidad de efgartigimod alfa en la población general y en subgrupos.

Las variables de eficacia se analizaron en la población por intención de tratar modificada (mITT, compuesta por todos los pacientes aleatorizados que contasen con la medida basal

de la puntuación total MG-ADL y al menos una medición posterior). Adicionalmente, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para la variable principal y las variables secundarias en la población por protocolo (PP, compuesta por el conjunto de pacientes de la población MITT que recibieron 3 o más de las 4 perfusiones sin que se reportasen desviaciones del protocolo importantes). Para controlar el error de tipo I, la variable principal y las secundarias se analizaron en estricto orden jerárquico.

En el estudio participaron un total de 167 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir placebo (n=83) o efgartigimod alfa (n=84) junto con el tratamiento para la MGG que estuviesen recibiendo previamente. De estos, 129 pacientes (77,2%) eran AChR-Ab+ (65 asignados al grupo efgartigimod alfa y 64 asignados al grupo placebo) y 38 (22,8%) eran seronegativos para AChR-Ab. En general, las características basales de los grupos de tratamiento fueron similares, si bien destaca un desequilibrio en la proporción de pacientes con timentomía previa (70% vs. 43% de los pacientes de los grupos efgartigimod alfa y placebo, respectivamente) (tabla 2 del anexo). Un análisis de sensibilidad post-hoc ha mostrado que este último aspecto no parece correlacionarse de forma relevante con la tasa de respondedores MG-ADL. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 45 años (rango: 19-78) en el grupo efgartigimod alfa y 46 años (rango: 19-81) en el grupo placebo; la mayoría eran mujeres (75,0% en el grupo efgartigimod alfa y 66,3% en el grupo placebo); la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (82,1% de los pacientes del grupo efgartigimod alfa y 86,7% de los pacientes del grupo placebo) y la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 8,2 años (rango: 0,9-51,8) para los pacientes del grupo efgartigimod alfa y de 6,9 años (rango: 0,2-36,1) para los pacientes del grupo placebo. La mediana de la puntuación total basal en el cuestionario de MG-ADL fue de 9,0 en ambos grupos de tratamiento (rango: 5-17 en el grupo efgartigimod alfa y 5-16 en el grupo placebo) y la mediana de la puntuación total basal de QMG fue de 17 (rango: 4-28) y 16 (rango: 6-27) en los grupos de efgartigimod alfa y placebo, respectivamente. En total, 152 pacientes (91,0%) completaron el tratamiento y 156 (93,4%) completaron el estudio.

Con respecto a la medicación concomitante, el 83% de los pacientes recibieron inhibidores de la AChE, el 76% recibió esteroides y el 61% recibió un tratamiento inmunosupresor no esteroideo a dosis estables. Recibieron medicación concomitante de una única clase 24 pacientes (28,6%) y 15 pacientes (18,1%) de los grupos efgartigimod alfa y placebo, respectivamente; 22 (26,2%) y 28 (33,7%) pacientes, respectivamente, recibieron medicación concomitante de dos clases diferentes; y 38 (45,2%) y 38 (45,8%) pacientes, respectivamente, recibieron medicación concomitante de tres clases diferentes. Antes de entrar en el estudio, el 93,4% de los pacientes había recibido al menos 2 tratamientos previos y el 77,2% había recibido al menos 3 tratamientos previos. Aproximadamente el 29% de los pacientes no había estado expuesto previamente a tratamientos inmunosupresores no esteroideos en el momento de incorporarse al estudio.



Los resultados de la variable principal mostraron que 44/65 pacientes AChR-Ab+ (68%) tratados con efgartigimod alfa respondieron al tratamiento tras el primer CT frente a 19/64 pacientes (30%) en el grupo placebo (OR=4,95; IC95%: 2,21-11,53;  $p<0,0001$ ). El cambio medio desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL fue de -4,1 puntos (IC95%: -5,01 a -3,20) en el grupo efgartigimod alfa frente a -1,3 puntos (IC95%: -2,20 a -0,34) en el grupo placebo. Los resultados de la primera variable secundaria fueron consistentes con los de la variable principal, con una proporción de respondedores (reducción de al menos 3 puntos en la escala QMG) del 63% (41/65 pacientes AChR-Ab+) en el grupo efgartigimod alfa frente al 14% (9/64 pacientes) en el grupo placebo (OR=10,84; IC95%: 4,18-31,20;  $p<0,0001$ ). En la población global, la proporción de pacientes respondedores (de acuerdo con la escala MG-ADL) fue del 68% (57/84 pacientes) en el grupo efgartigimod alfa frente al 37% (31/83 pacientes) del grupo placebo (OR=3,70; IC95%: 1,85-7,58;  $p<0,0001$ ). La proporción de tiempo, hasta el día 126, en que los pacientes AChR-Ab+ presentaban una reducción  $\geq 2$  puntos en la escala MG-ADL fue de un 48,7% en el grupo efgartigimod alfa y de un 26,6% en el grupo placebo ( $p=0,0001$ ). En la población AChR-Ab+ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el tiempo hasta que los pacientes cumplían los requisitos para recibir el siguiente CT, con una mediana de 35 días (rango intercuartílico: 18-71) en el grupo efgartigimod alfa y de 8 días (rango intercuartílico: 1-57) en el grupo placebo ( $p=0,26$ ); como consecuencia, el resto de variables secundarias no fueron analizadas. Los resultados de la variable principal y secundaria se resumen en la tabla 3 del anexo.

El comienzo y la duración de la respuesta durante el primer CT es una medida exploratoria, sin embargo, se considera informativa para la práctica clínica. De los 44 (67,7%) pacientes AChR-Ab+ que respondieron (según la escala MG-ADL) en el primer CT, el inicio de la respuesta se produjo en la primera semana para 23 pacientes (52,3%) y en la segunda semana para 14 pacientes (31,8%). La duración de la respuesta en la escala MG-ADL fue de 6 o más semanas para 39 de los pacientes respondedores (88,6%) y de 8 o más semanas para 25 pacientes respondedores (56,8%). Las tasas de respuesta en el segundo CT fueron similares a las del primer ciclo. En general, la mejora de los pacientes tratados con efgartigimod alfa comenzó en la semana 1 y alcanzó el máximo en la semana 4 para las escalas MG-ADL, QMG, la escala compuesta de MG (MSC, por sus siglas en inglés) y la escala de calidad de vida de 15 ítems sobre la MG revisada (MG-QOL15r, por sus siglas en inglés) (figura 2 del anexo).

Adicionalmente, se evaluó como variable exploratoria la proporción de pacientes que alcanzaban la mínima expresión de síntomas de la enfermedad (MSE, por sus siglas en inglés): el 22,3% de los pacientes AChR-Ab+ tratados con efgartigimod alfa logró una puntuación MG-ADL de 0 o 1 en la semana 4 del primer CT, frente al 3,3% de los pacientes del grupo placebo. Asimismo, el 40% de los pacientes AChR-Ab+ en el grupo efgartigimod alfa alcanzaron una puntuación MG-ADL de 0 o 1 en cualquier punto del primer CT en comparación con el 11% en el grupo placebo.



En el análisis PP de la variable principal se obtuvo un 65,5% de respondedores en el grupo efgartigimod alfa frente a un 34,0% en el grupo placebo (OR=3,75; IC95%: 1,59-9,25; p=0,0016).

El análisis de la respuesta en el test MG-ADL por subgrupos mostró dos poblaciones en las que no se observa un efecto del tratamiento con efgartigimod alfa sobre placebo: la población japonesa/asiática y los pacientes seronegativos. En ambas poblaciones se observa un efecto placebo pronunciado: de entre los pacientes japoneses, fueron respondedores un 42,9% en el grupo efgartigimod alfa vs. un 42,9% en el grupo placebo; de entre los pacientes seronegativos, respondieron un 68,4% en el grupo efgartigimod alfa vs. un 63,2% en el grupo placebo. Cabe mencionar que los pacientes seronegativos presentaban puntuaciones MG-ADL basales más altas que los pacientes seropositivos (la proporción de pacientes con puntuación MG-ADL $\geq$ 10 fue del 50% en los pacientes seronegativos vs. del 30% en los pacientes seropositivos). Adicionalmente, dos subgrupos muestran un desbalance en la respuesta: los pacientes masculinos y los mayores de 65 años presentaron un mayor efecto de tratamiento que los pacientes femeninos y los menores de 65 años, respectivamente; en ambos casos, el tamaño reducido de algunos de estos subgrupos puede haber influido en los resultados. Los resultados del análisis de subgrupos se muestran en la figura 3 y la tabla 4 del anexo.

La evidencia sobre el mantenimiento del efecto de efgartigimod alfa más allá de los 3 primeros CT procede de los resultados disponibles del estudio abierto ARGX-113-1705, aún en marcha. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo del tratamiento con efgartigimod alfa en pacientes AChR-Ab+. A fecha del corte de datos de 1 de febrero de 2021, habían entrado en este estudio 151 pacientes y 139 habían recibido al menos una dosis de efgartigimod alfa. De ellos, 29 (20,9%) habían interrumpido el tratamiento y 110 (79,1%) continuaban en el estudio. El número máximo de ciclos completos fue 10. En total, 139 pacientes comenzaron el ciclo 1 de este estudio y 4 pacientes comenzaron el ciclo 11. La mediana de la duración de los ciclos fue de 64 días para el ciclo 1, 57 días para el ciclo 2 y entre 50 y 54 días para los ciclos 3 a 10. En todos los ciclos, más del 90% y 50% de los pacientes AChR-Ab+ presentaban una mejora de la puntuación total MG-ADL desde el valor del ciclo basal de un mínimo de 2 y 5 puntos, respectivamente. En la población global se observaron resultados similares<sup>19</sup>.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

La evaluación de la eficacia de efgartigimod alfa en pacientes con MGG AChR-Ab+ está basada en un único ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con placebo y de 26 semanas de duración, con un periodo de selección de 2 semanas. En general, el diseño del estudio se considera adecuado. Las escalas seleccionadas para la evaluación de la eficacia (MG-ADL y QMG) son métodos estándar validados para la evaluación de la MG y han sido

utilizadas previamente en ensayos clínicos para esta condición. El número de pacientes y la duración del ensayo son limitados; sin embargo, se considera aceptable debido a la reducida prevalencia de esta condición y suficiente para demostrar la eficacia a corto plazo.

Los resultados en la población seronegativa no han mostrado diferencias entre los brazos de tratamiento en términos de la proporción de pacientes respondedores en base a la puntuación MG-ADL. El ensayo sólo ha incluido 6 pacientes con anticuerpos anti-MUSK (clasificados dentro del grupo de pacientes seronegativos), tres en cada brazo de tratamiento; todos ellos fueron respondedores tras el primer ciclo, independientemente de si recibieron efgartigimod alfa o placebo.

La información referente al mantenimiento del efecto del tratamiento a largo plazo es muy limitada. El ensayo clínico aleatorizado sólo ha evaluado la eficacia en los dos primeros ciclos de tratamiento. La información relativa al mantenimiento del efecto a largo plazo se basa en datos preliminares del estudio de extensión abierto, con pacientes que han recibido hasta 10 ciclos completos de tratamiento; sin embargo, el número de pacientes tratados a largo plazo es aún muy reducido.

No se ha evaluado el efecto del tratamiento con efgartigimod alfa en monoterapia y tampoco en pacientes de clase V MGFA.

## Evaluaciones por otros organismos

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) ha publicado un informe en el que recomienda el uso de efgartigimod alfa en combinación con el tratamiento estándar (incluyendo el tratamiento inmunosupresor de primera línea), en pacientes adultos con MGG autoinmune, con anticuerpos contra AChR y que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento estándar. Adicionalmente, indica que los datos actuales no permiten posicionar a efgartigimod alfa en relación con rituximab, eculizumab y ravulizumab por la ausencia de datos comparativos<sup>21</sup>.

El GB-A (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) ha publicado un informe en el que se concluye que los datos sugieren un beneficio clínico considerable para el tratamiento con efgartigimod alfa, en combinación con la terapia estándar, de pacientes adultos con MGG con anticuerpos anti-AChR positivos<sup>22</sup>.

## Seguridad<sup>19</sup>

La base de datos de seguridad de efgartigimod alfa se basa en dos ensayos de fase I en sujetos adultos (ARGX-113-1501 y ARGX-113-1702), tres ensayos clínicos de fase II y III en pacientes adultos con MGG (ARGX-113-1602, ARGX-113-1704 y el estudio ARG-113-1705, aún en

marcha) y un estudio de apoyo en pacientes adultos con trombocitopenia inmune (PTI) primaria (ARGX-113-1603). Solo se dispone de ensayos clínicos controlados con placebo, por lo que no existen datos que comparen la seguridad de efgartigimod alfa con otros productos utilizados para el tratamiento de la MG. La base de datos de seguridad consiste en un total de 143 pacientes tratados con efgartigimod alfa durante al menos 6 meses, 118 pacientes tratados durante al menos 12 meses, 33 pacientes tratados con efgartigimod alfa durante al menos 18 meses y uno tratado durante al menos 2 años.

En el estudio de fase III ARGX-113-1704, sufrieron uno o más efectos adversos (EA) el 77,4% de los pacientes del grupo efgartigimod alfa frente al 84,3% de los pacientes del grupo placebo. Los EA relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 31,0% de los pacientes del grupo efgartigimod alfa vs. el 26,5% de los pacientes del grupo placebo. Los EA más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con efgartigimod alfa fueron: cefalea (28,6% y 27,7% de los pacientes tratados con efgartigimod alfa y placebo, respectivamente), nasofaringitis (11,9% vs. 18,1%), infección del tracto respiratorio superior (10,7% vs. 4,8%), infección del tracto urinario (9,5% vs. 4,8%) y náuseas (8,3% vs. 10,8%). La mayor parte de los EA fueron de gravedad leve o moderada. Se produjeron EA de gravedad de grado  $\geq 3$  en el 10,7% de los pacientes del grupo efgartigimod alfa y el 9,6% de los pacientes del grupo placebo.

Los EA más comunes y que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo efgartigimod alfa que en el grupo placebo fueron: bronquitis (6,0% vs. 2,4%, respectivamente), infección del tracto respiratorio superior (10,7% vs. 4,8%), infección del tracto urinario (9,5% vs. 4,8%), cefalea relacionada con la administración (4,8 vs. 1,2%) y mialgia (6,0% vs. 1,2%). En la categoría de cefalea relacionada con la administración se incluyeron los eventos de cefalea que ocurrieron tras cada perfusión y duraron hasta el día siguiente, cefalea después de la administración del producto en investigación y la cefalea leve en el día de la última perfusión.

En el estudio de extensión abierto (ARGX-113-1705), la mayoría de los pacientes presentaron uno o más EA dentro de las siguientes categorías: infecciones e infestaciones (46,8%), trastornos del sistema nervioso (35,3%) y trastornos gastrointestinales (29,9%). Los más frecuentes fueron: cefalea (22,3%), diarrea (8,6%), nasofaringitis (10,8%), infección del tracto urinario (7,2%), dolor orofaríngeo (5%), artralgia (5%), náuseas (5%) y pirexia (5%). Se produjeron EA de gravedad de grado  $\geq 3$  en el 20,5% de los pacientes de la cohorte efgartigimod alfa -efgartigimod alfa y en el 16,7% de los pacientes de la cohorte placebo-efgartigimod alfa.

En el ensayo de fase III (ARGX-113-1704), Los EA de especial interés fueron las infecciones e infestaciones y fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con efgartigimod alfa (46,4%) que en los pacientes del grupo placebo (37,3%). Los más frecuentes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y

bronquitis; todos ellos, excepto la nasofaringitis, fueron más frecuentes en el brazo efgartigimod alfa que en el brazo placebo. El tratamiento con efgartigimod alfa se asocia a un incremento en la frecuencia de infecciones. En particular, las infecciones por herpes, candidiasis e infecciones micóticas vulvovaginales sólo se reportaron en pacientes tratados con efgartigimod alfa. Durante el desarrollo clínico, se reportaron en 12 pacientes, de los cuales 11 recibían tratamientos inmunosupresores concomitantemente, que se asocian a un alto riesgo de infecciones oportunistas. No se han detectado diferencias significativas en la frecuencia de EA de especial interés en función de los distintos tratamientos de base utilizados concomitantemente en los ensayos. El número total de EA de especial interés fue ligeramente superior en pacientes con niveles de IgG por debajo de la mediana, lo que es consistente con la acción farmacológica de efgartigimod alfa<sup>19</sup>.

En el ensayo de fase III (ARGX-113-1704), se produjeron EA graves en el 4,8% de los pacientes del grupo efgartigimod alfa y el 8,4% de los pacientes del grupo placebo; ninguno de los EA graves se produjo en más de dos pacientes en cada grupo de tratamiento. En el estudio ARGX-113-1705, se produjeron EA graves en 21 de todos los pacientes tratados con efgartigimod alfa (15,1%): el 19,2% de los pacientes del grupo efgartigimod alfa-efgartigimod alfa y el 10,6% de los pacientes del grupo placebo-efgartigimod alfa. La mayor frecuencia de EA graves en el grupo efgartigimod alfa-efgartigimod alfa se produjo principalmente en el primer ciclo de este estudio (cuando los pacientes habían recibido 1, 2 o 3 ciclos de efgartigimod alfa); en ciclos posteriores, no se observó un desbalance en la frecuencia de EA graves entre ambos grupos de pacientes. Los EA graves más comunes se produjeron en las categorías de infecciones e infestaciones (6 pacientes, 4,3%), trastornos del sistema nervioso (5 pacientes, 3,6%) y neoplasias benignas, malignas y no especificadas, incluyendo quistes y pólipos (4 pacientes, 2,9%). La frecuencia de EA graves permaneció constante de manera general con el incremento de número de ciclos en el grupo total de pacientes tratados con efgartigimod alfa (19). Se notificaron 11 casos de tumores entre los pacientes tratados con efgartigimod alfa frente a 1 caso en el grupo placebo. Aunque los datos reportados en los estudios de efgartigimod alfa en pacientes con MG y los datos disponibles de otros agentes que reducen los niveles de IgG no sugieren que exista una correlación entre la disminución de los niveles de IgG y el desarrollo de cáncer, éste se ha incluido como un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos<sup>19</sup>.

Se produjeron EA fatales en 5 pacientes de entre todos los tratados con efgartigimod alfa (3,1%); ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento. Dos de estos casos se produjeron por enfermedad cardiovascular; ambos pacientes eran ancianos y presentaban enfermedad cardiovascular conocida al inicio del ensayo. Otro caso se produjo por cáncer pulmonar de estadio IV; el paciente era fumador y contaba con un historial de carcinoma de células escamosas. Un caso se produjo por crisis miasténica, en un paciente AChR-Ab+. El último caso se produjo por un evento infeccioso (shock séptico);

el paciente presentaba neumonía por COVID-19 concurrente. Ninguno de los fallecimientos se produjo durante el ensayo controlado ARGX-113-1704.

Con respecto a los resultados del electrocardiograma (ECG), se observó un desbalance en los pacientes tratados con efgartigimod alfa que presentaron un incremento del intervalo QTcF de 30-60 ms: un 23,5% de los pacientes en el grupo efgartigimod alfa total (ensayo ARG-113-1705) vs. 16,9% de los pacientes del grupo placebo (ensayo ARG-113-1704). No obstante, no se ha observado un incremento de eventos cardiovasculares.

En el ensayo de fase III (ARGX-113-1704) se detectaron anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) inducidos por el tratamiento en 17 de 83 (20,5%) pacientes. En 3 de estos 17 pacientes, los ADA persistieron hasta el final del estudio. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 6 de 83 (7,2%) pacientes tratados con efgartigimod alfa, entre ellos, los tres pacientes con ADA persistentes (18). No se encontraron diferencias en el perfil de EA entre los pacientes ADA-positivos y los pacientes ADA-negativos.

La frecuencia de EA de grado de gravedad  $\geq 3$  fue mayor entre los pacientes de edad  $\geq 65$  años (28,0% vs. 18,2%); también se observó una frecuencia mayor de EA de grado  $\geq 3$  entre los hombres que entre las mujeres (28,9% vs. 16,2%); sin embargo, se observó una diferencia similar en el grupo placebo y el tamaño del subgrupo de pacientes masculinos es reducido, lo que impide establecer conclusiones al respecto. Los pacientes con insuficiencia renal leve-moderada también presentaron una frecuencia ligeramente superior de EA de grado  $\geq 3$ , sin embargo, no se considera necesario un ajuste de dosis. No se han estudiado los efectos del tratamiento de efgartigimod alfa durante el embarazo y la lactancia.

## Valoración del beneficio clínico

El tratamiento con efgartigimod alfa en pacientes con MGG con AChR-Ab+ ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo, en comparación con placebo, en términos de proporción de pacientes respondedores evaluados mediante los tests MG-ADL (variable principal) y QMG (primera variable secundaria). Estos resultados implican una reducción en la discapacidad funcional evaluada por los propios pacientes (MG-ADL) y por médicos cualificados (QMG). Los criterios utilizados para definir a los pacientes respondedores están en línea con la magnitud de cambio que se considera clínicamente relevante en estas escalas (reducción de 2 puntos en la puntuación total MG-ADL y de 3 puntos en la puntuación QMG) (23), por lo que los resultados pueden considerarse clínicamente relevantes. La definición de paciente respondedor, además de requerir una mejora clínicamente relevante en las escalas previamente mencionadas, precisó una respuesta rápida ( $< 1$  semana tras la última perfusión, a más tardar) y duradera ( $\geq 4$  semanas consecutivas), lo que se considera adecuado dada la naturaleza fluctuante de los síntomas de la MGG. Además, estos resultados están apoyados por otras dos variables

secundarias: la proporción de pacientes en la población global que respondieron al tratamiento tras el primer CT en la escala MG-ADL y la proporción de tiempo (hasta el día 126) en que los pacientes presentaron una mejora clínicamente relevante en la puntuación total MG-ADL en la población AChR-Ab+.

## Discusión

La MG es una enfermedad autoinmune que afecta a la unión neuromuscular y produce debilidad en la musculatura esquelética, afectando sustancialmente a la calidad de vida y las actividades de la vida diaria de los pacientes afectados. En 1,5 de cada 10 pacientes con MG, los síntomas se limitan a músculos oculares extrínsecos; pero en la mayoría de los pacientes, los síntomas progresan y afectan a otros músculos (MGG). En España, el 12% de los pacientes con MG no están controlados tras corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras. Entre el 15 y el 20% de los pacientes con MG sufren una crisis miasténica al menos una vez en su vida, lo que constituye una complicación potencialmente mortal en la que la mayoría de los pacientes requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Efgartigimod alfa está indicado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGG con AChR-Ab+. Ha demostrado su eficacia en pacientes adultos con MGG sintomática (puntuación MG-ADL  $\geq 5$  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. El 67,7% y el 63,1% de los pacientes AChR-Ab seropositivos tratados con efgartigimod alfa respondieron al tratamiento según las escalas MG-ADL y QMG, respectivamente, frente al 29,7% y al 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 1 (24). En cualquier punto del primer CT, cumplieron los criterios de MSE el 40% de los pacientes AChR-Ab+ en comparación con el 11% en el grupo placebo; asimismo, en la semana 4 del primer CT, el 22,3% de los pacientes AChR-Ab+ tratados con efgartigimod alfa cumplían los criterios de MSE frente al 3,3% de los pacientes del grupo placebo. Este resultado se considera clínicamente relevante y apoya los resultados obtenidos con las variables principales y secundarias<sup>19</sup>. Los resultados disponibles del estudio de extensión abierto indican el mantenimiento del efecto en ciclos sucesivos, si bien éste tendrá que ser confirmado con los datos completos. El efecto del tratamiento con efgartigimod alfa en monoterapia no ha sido evaluado.

Con respecto a la seguridad, los EA más frecuentes fueron las infecciones e infestaciones (infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario).



Otros EA frecuentes relacionados con el tratamiento fueron cefalea, artralgia, diarrea y dolor abdominal. En general, el tratamiento con efgartigimod alfa fue bien tolerado, con una incidencia baja de EA graves y EA que conllevaran la interrupción del tratamiento. Los datos actuales no indican un incremento del riesgo de infecciones graves y neoplasias malignas con el uso prolongado de efgartigimod alfa, aunque no se puede descartar el riesgo hasta que se disponga de más datos a largo plazo.

Recientemente ha sido autorizado en la UE un anticuerpo monoclonal (ravulizumab) con una indicación similar a la discutida en este informe: complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGG con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR<sup>17</sup>. Adicionalmente, eculizumab está autorizado para el tratamiento de pacientes con MGG refractaria con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR<sup>16</sup>.

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). La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL. 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 más<sup>25</sup>.

La eficacia del tratamiento con eculizumab para pacientes con MGG refractaria fue evaluada en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, de 26 semanas de duración. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel basal en la puntuación total MG-ADL en la semana 26 para eculizumab en comparación con placebo. El análisis principal de la escala MG-ADL fue un análisis de covarianza de peor rango; la diferencia entre los tratamientos fue de -11,7 (IC95%: -24,3 a 0,96; p=0,0698). El cambio medio (error estándar) en la escala MG-ADL fue de -4,2 (0,49) para los pacientes tratados con eculizumab y de -2,3 (0,48) para los pacientes del grupo placebo; con una diferencia de la media de mínimos cuadrados de -1,9 (IC95%: -3,3 a -0,6; p=0,0058)<sup>13</sup>. El 40% (25/63) y el 60% (37/62) de los pacientes tratados con placebo y eculizumab, respectivamente, alcanzaron una disminución  $\geq 3$  puntos en la escala MG-ADL en la semana 26 sin tratamiento de rescate, lo que supone una diferencia del 20% (IC95%: 2,8 a 37,2; p=0,0229)<sup>26</sup>.



Los tres ensayos han incluido pacientes con MGG de clase II a IV, aunque los ensayos de eculizumab y ravulizumab exigían una puntuación MG-ADL basal de 6 o más puntos mientras que el ensayo de efgartigimod alfa aceptaba pacientes con una puntuación menor, de 5 o más puntos. Sin embargo, los valores basales medios de MG-ADL (9,2 y 9,1) y QMG (16,2 y 14,8) de las poblaciones incluidas en los ensayos de efgartigimod alfa y ravulizumab, respectivamente, fueron similares; mientras que los pacientes incluidos en el ensayo de eculizumab presentaban un peor estado basal, con 10,5 puntos de media en la escala MG-ADL y 17,3 puntos en la escala QMG.

Eculizumab está autorizado para el tratamiento de pacientes con MGG refractaria a otros tratamientos, lo que representa aproximadamente el 10-12% de los pacientes con MGG<sup>5,15</sup>. La indicación autorizada para ravulizumab y efgartigimod alfa no está restringida a pacientes refractarios al tratamiento convencional, por lo que podrían suponer una opción de tratamiento para una población más amplia que eculizumab. De acuerdo con la evaluación de la EMA para el mantenimiento de la designación como medicamento huérfano de efgartigimod alfa, su indicación podría incluir a entre el 80 y el 85% de los pacientes con MGG<sup>6</sup>. El ensayo clínico llevado a cabo con eculizumab define como refractarios a aquellos pacientes que no han respondido a 2 o más tratamientos inmunosupresores durante al menos un año o aquellos que no han respondido a al menos un tratamiento inmunosupresor y que requieren tratamiento con IVIg o PLEX al menos 4 veces durante un año sin control de los síntomas. Aunque las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo de efgartigimod alfa representan a una población ampliamente tratada, se desconoce cuál es la proporción de pacientes que cumplían estas características.

No existen comparaciones directas entre efgartigimod alfa, ravulizumab y eculizumab. La relevancia clínica de los resultados obtenidos en el ensayo de ravulizumab se puede considerar incierta; la diferencia en la puntuación MG-ADL entre los pacientes tratados con ravulizumab y los tratados con placebo no alcanza el umbral de -2 puntos, que se considera de relevancia clínica, y el análisis de respuesta solo muestra un 10% de diferencia entre los pacientes de ambos grupos. En el caso del ensayo de eculizumab, el análisis principal no fue significativo. Sin embargo, el análisis de la diferencia de la media de mínimos cuadrados sí fue significativo y el análisis de respuesta muestra una diferencia del 20% entre los grupos eculizumab y placebo, a pesar de exigir un umbral mayor (una reducción de 3 o más puntos) que el considerado en el ensayo de efgartigimod alfa.

Se dispone de un metanálisis en red que compara la eficacia de diversos principios activos (efgartigimod alfa, eculizumab, ravulizumab, rituximab, zilucoplán y rozanolixizumab, estos dos últimos no disponibles en España a la fecha de redacción de este informe) en pacientes con MGG en cuanto a las variables MG-ADL y QMG<sup>27</sup>. Los autores realizaron asimismo una clasificación según el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA).

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

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

Existen otros metaanálisis publicados que comparan efgartigimod alfa y eculizumab. Un metaanálisis en red comparó la eficacia de cuatro fármacos en el tratamiento de la MG: eculizumab, belimumab, efgartigimod alfa y rozanolixizumab. No se detectó heterogeneidad entre los estudios incluidos en el metaanálisis, por lo que se utilizó un modelo de efectos fijos, sin que se encontrasen diferencias significativas entre los distintos fármacos en términos de mejora de la puntuación MG-ADL. Sólo eculizumab y efgartigimod alfa mejoraron significativamente la puntuación QMG con respecto a placebo<sup>28</sup>.

El Institute for Clinical and Economic Review (ICER) ha llevado a cabo un metaanálisis en red para comparar la eficacia de eculizumab, efgartigimod alfa y placebo en el tratamiento de pacientes con MGG refractaria con anticuerpos positivos frente a AChR. Para ello, han seleccionado los pacientes AChR-Ab+ del ensayo de efgartigimod alfa que cumplían los criterios utilizados en el ensayo de eculizumab para definir a los pacientes refractarios, utilizando datos confidenciales. Según este metaanálisis, tanto eculizumab como efgartigimod alfa consiguen mejorar significativamente las puntuaciones en las escalas MG-ADL y QMG con respecto a placebo tras las primeras 4 semanas de tratamiento. Efgartigimod alfa lograba mejoras significativamente mayores en comparación a eculizumab, con una reducción media de -1,0 y -3,5 puntos en las escalas MG-ADL y QMG, respectivamente. Sin embargo, tras las 8 primeras semanas, los resultados de efgartigimod alfa regresaban prácticamente a los valores basales. Esto está probablemente relacionado con la pauta posológica utilizada en el estudio de efgartigimod alfa, ya que la primera evaluación para determinar si era necesario un segundo CT se llevaba a cabo precisamente a las 8 semanas<sup>29</sup>.

En el programa de desarrollo clínico de efgartigimod alfa, el momento más temprano para iniciar un CT siguiente fue de 7 semanas a partir de la perfusión inicial del ciclo anterior y, por tanto, no se ha establecido la seguridad de intervalos menores entre CT. No

obstante, los CT establecidos en el ensayo pivotal y el estudio de extensión abierto imponen un mínimo de 8 semanas entre la primera administración de un ciclo y la primera administración del siguiente, lo que supone que muchos pacientes regresen al estado basal antes de recibir la siguiente dosis (figura 2 del anexo), algo que puede no ser deseable en la práctica clínica real. Sin embargo, de los 44 pacientes que respondieron en el ciclo 1 de tratamiento, 15 (34%) continuaban siendo respondedores en la semana 12, lo que indica que algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con efgartigimod alfa durante periodos más prolongados sin necesidad de recibir ciclos adicionales.

El mecanismo de acción de efgartigimod alfa difiere del de ravulizumab y eculizumab, que son inhibidores del complemento. Con respecto a la velocidad de respuesta, en los tres fármacos se observan mejoras en la puntuación MG-ADL desde la primera semana de tratamiento. También merece la pena mencionar las posibles interacciones entre los distintos tratamientos utilizados para la MG. Los tratamientos con PLEX, intercambio plasmático o IVIg reducen los niveles de anticuerpos monoclonales, lo que puede afectar al tratamiento con ravulizumab o eculizumab. Se recomienda el uso de una dosis suplementaria de ravulizumab o eculizumab para contrarrestar este efecto (16, 17). Por su parte, debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con efgartigimod alfa también puede reducir los niveles de otros anticuerpos monoclonales como ravulizumab o eculizumab, lo que se deberá tener en cuenta en caso de requerir un cambio de tratamiento. Se recomienda posponer el tratamiento con anticuerpos monoclonales de tipo IgG hasta 2 semanas después de la administración de la última dosis de efgartigimod alfa, siempre que sea posible<sup>18</sup>.

En base a los datos disponibles, efgartigimod alfa se considera una opción de tratamiento adecuada en pacientes adultos con MGG que presenten anticuerpos positivos frente a AChR en combinación con el tratamiento estándar. A falta de comparaciones directas, no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con ravulizumab. El tratamiento con eculizumab va dirigido a una población diferente, refractaria al tratamiento convencional.

## Conclusión

Efgartigimod alfa ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento, en combinación con la terapia estándar, de pacientes adultos con MGG que presentan anticuerpos positivos frente a AChR. La proporción de pacientes que presentaban una respuesta rápida (<1 semana desde la última perfusión), duradera ( $\geq 4$  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 (68%) que en el grupo de pacientes tratados con placebo (30%) (OR=4,95; IC95%: 2,21-11,53;  $p < 0,0001$ ). Estos resultados están apoyados por los resultados de las tres primeras

variables secundarias, así como por otras variables exploratorias y análisis de sensibilidad. Debido a la pauta posológica recomendada para efgartigimod alfa, se espera que la duración del periodo transcurrido entre ciclos de tratamiento varíe de unos pacientes a otros. La información referente al mantenimiento del efecto a largo plazo es aún muy limitada.

Con respecto a la seguridad, el tratamiento con efgartigimod alfa fue generalmente bien tolerado. Efgartigimod alfa se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, lo que es consistente con su mecanismo de acción, que produce reducciones transitorias en los niveles de IgG. Sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo son aún muy limitados.

En base a los datos disponibles, efgartigimod alfa se considera una opción de tratamiento adecuada en pacientes adultos con MGG que presenten anticuerpos positivos frente a AChR, en combinación con el tratamiento estándar. A falta de comparaciones directas y contando con una única comparación indirecta que presenta ciertas limitaciones, no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con ravulizumab, que presenta un mecanismo de acción diferente pero la misma indicación que efgartigimod alfa. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, en sus respectivos ensayos pivotaes, efgartigimod alfa alcanza los umbrales de relevancia clínica establecidos en la literatura para las escalas MG-ADL y QMG, mientras que la relevancia clínica del beneficio aportado por ravulizumab se puede considerar incierta. Por ello, se recomienda el uso preferente de efgartigimod alfa y reservar el uso de ravulizumab a aquellos casos en los que el uso de efgartigimod alfa no se considere adecuado.

## Grupo de expertos

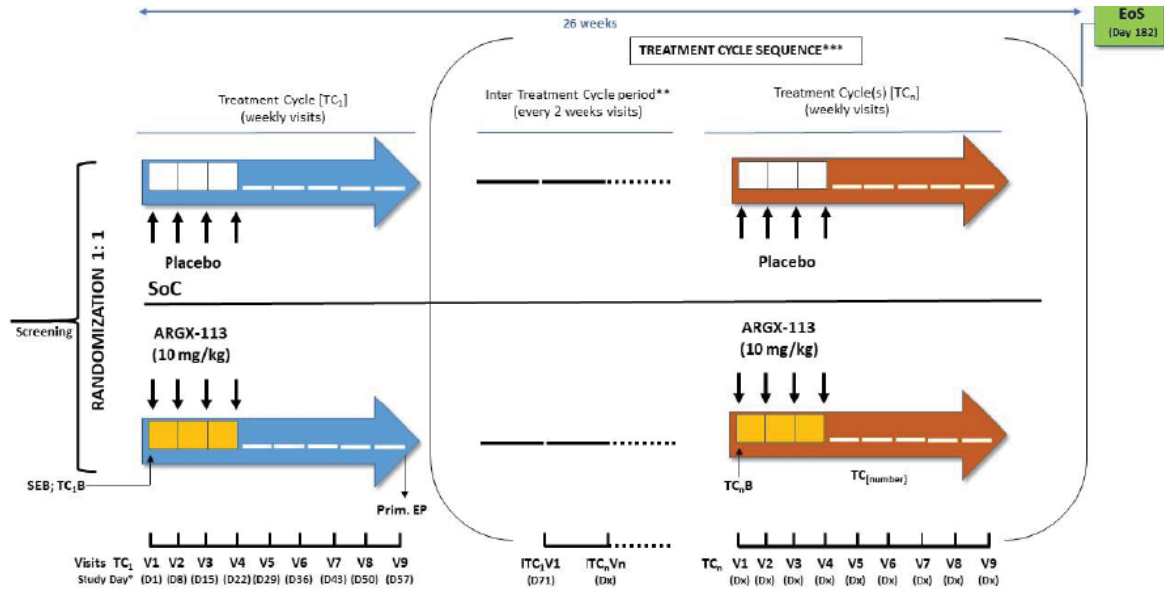
### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

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

## Anexo

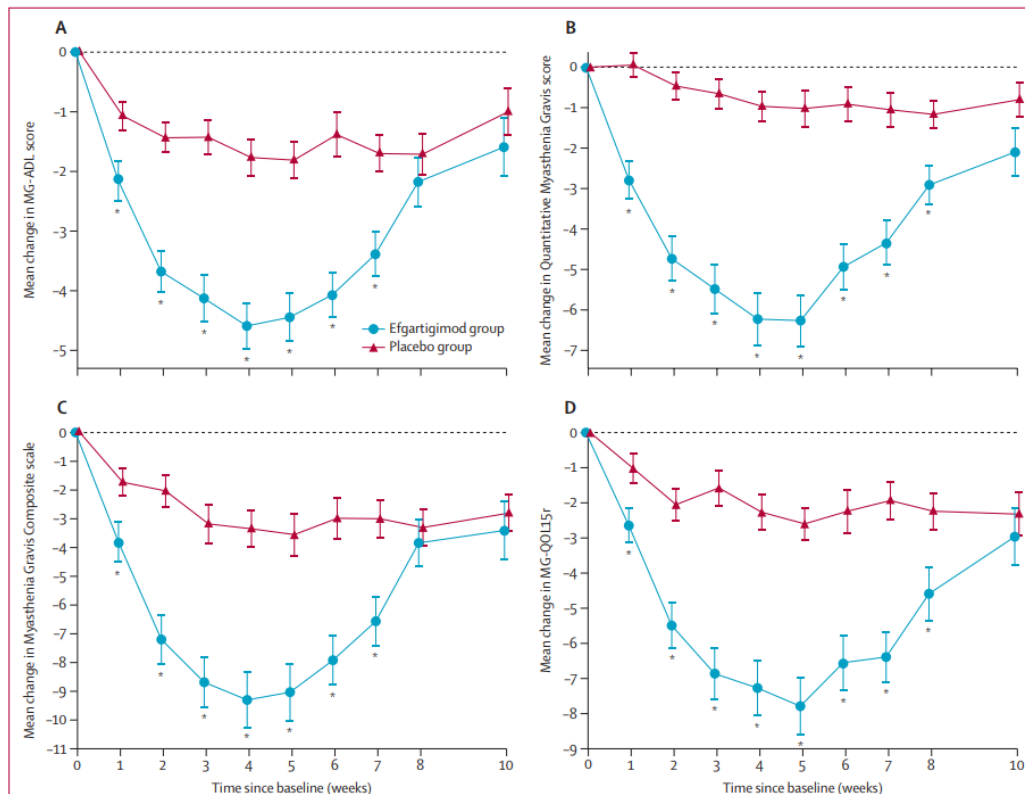
**Figura 1.** Esquema de la estructura del ensayo clínico pivotal ARGX-113-1704.



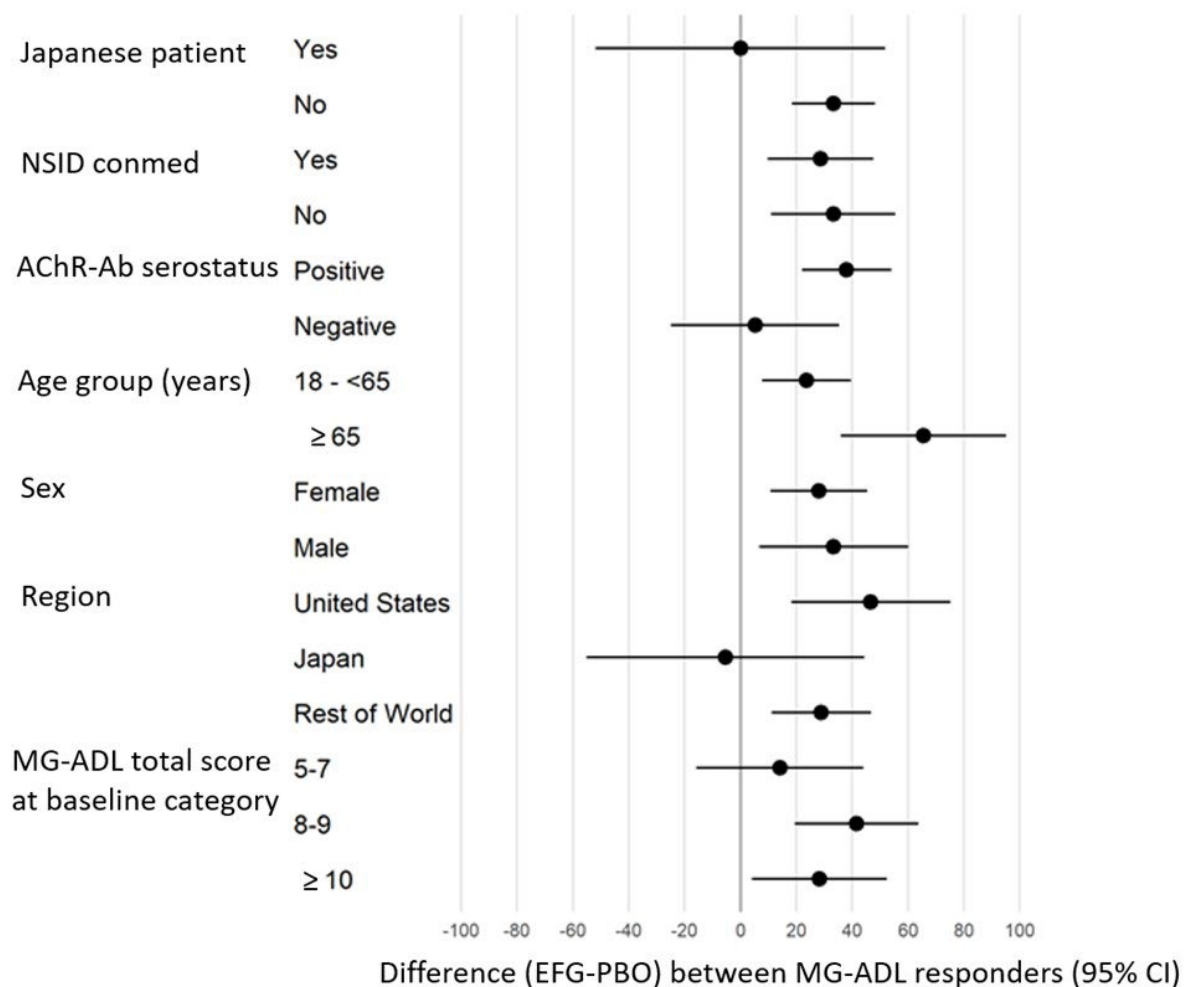
Source: Protocol Study 1704

Abbreviations: ITC, intertreatment cycle; SoC, standard of care; TC, treatment cycle; V, visit

**Figura 2.** Cambio en las escalas MG-ADL (A), QMG (B), MSC (C) y MG-QOL15r (D) durante el primer ciclo de tratamiento en los pacientes AChR-Ab+.



**Figura 3.** Respondedores en MG-ADL en el ciclo 1 en la población global por subgrupos.





**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas			
Nombre	Efgartigimod alfa	Eculizumab	Ravulizumab
<b>Presentación</b>	Concentrado para solución de perfusión (20 mg/ml)	Concentrado para solución para perfusión (10 mg/ml)	Concentrado para solución para perfusión (100 mg/ml o 10 mg/ml)
<b>Posología</b>	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.	<b>Fase inicial:</b> 900 mg semanales por perfusión intravenosa durante las 4 primeras semanas. <b>Fase de mantenimiento:</b> 1200 mg por perfusión intravenosa cada 14 ± 2 días.	Perfusión intravenosa, con una dosis de carga de entre 2.400 y 3.000 mg (en función del 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.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGG con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR.	MGG refractaria en pacientes a partir de 6 años con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR.	Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGG con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR.
<b>Efectos adversos</b>	Los EA más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas (10,7%) y las infecciones urinarias (9,5%). Además, fueron frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ ) la bronquitis, mialgia y cefalea posterior al procedimiento.	El EA más frecuente fue cefalea (fase de inicio de la administración) y el más grave fue la sepsis meningocócica.  Fueron frecuentes: neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes buca, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, disgeusia, hipertensión, tos, dolor bucofaríngeo, diarrea,	Los EA más frecuentes fueron diarrea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefalea. Los EA más graves fueron infección meningocócica y sepsis meningocócica.  Fueron muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), además de los EA ya mencionados: náuseas y fatiga.  Otros EA frecuentes fue-

		vómitos, náuseas, dolor abdominal, exantema, prurito, alopecia, artralgia, dolor muscular, pirexia, fatiga y enfermedad pseudogripal.	ron: 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.
<b>Utilización de recursos*</b>	Administración por perfusión IV, por profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.	Administración por perfusión IV por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares. Se puede considerar la administración en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las perfusiones en el hospital.	Administración por perfusión IV, por personal sanitario bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con trastornos neuromusculares.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</li> <li>- Pacientes con infección por Neisseria meningitidis no resuelta.</li> <li>- Pacientes no vacunados frente a N. meningitidis a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</li> <li>- Pacientes con infección por N. meningitidis no resuelta al inicio del tratamiento.</li> <li>- Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra N. meningitidis a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.</li> </ul>

\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

**Tabla 2.** Características basales de la población del estudio ARGX-113-1704<sup>16</sup>.

	All patients		Acetylcholine receptor antibody-positive patients	
	Efgartigimod group (n=84)	Placebo group (n=83)	Efgartigimod group (n=65)	Placebo group (n=64)
Age, years	45.9 (14.4)	48.2 (15.0)	44.7 (15.0)	49.2 (15.5)
Sex				
Female	63 (75%)	55 (66%)	46 (71%)	40 (63%)
Male	21 (25%)	28 (34%)	19 (29%)	24 (38%)
Race				
Asian	9 (11%)	7 (8%)	7 (11%)	4 (6%)
Black or African American	3 (4%)	3 (4%)	1 (2%)	3 (5%)
White	69 (82%)	72 (87%)	54 (83%)	56 (88%)
Other*	3 (4%)	1 (1%)	3 (5%)	1 (2%)
Time since generalised myasthenia gravis diagnosis, years	10.1 (9.0)	8.8 (7.6)	9.7 (8.3)	8.9 (8.2)
MGFA class at screening				
II	34 (40%)	31 (37%)	28 (43%)	25 (39%)
III	47 (56%)	49 (59%)	35 (54%)	36 (56%)
IV	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (5%)
Previous thymectomy	59 (70%)	36 (43%)	45 (69%)	30 (47%)
Acetylcholine receptor antibody-positive	65 (77%)	64 (77%)	65 (100%)	64 (100%)
MUSK antibody-positive	3 (4%)	3 (4%)	0	0
Acetylcholine receptor or MUSK antibody-negative	16 (19%)	16 (19%)	0	0
Total MG-ADL score	9.2 (2.6)	8.8 (2.3)	9.0 (2.5)	8.6 (2.1)
Total Quantitative Myasthenia Gravis score	16.2 (5.0)	15.5 (4.6)	16.0 (5.1)	15.2 (4.4)
Total Myasthenia Gravis Composite score	18.8 (6.1)	18.3 (5.5)	18.6 (6.1)	18.1 (5.2)
Total MG-QOL15r score	16.1 (6.4)	16.8 (5.7)	15.7 (6.3)	16.6 (5.5)
At least one previous NSIST	62 (74%)	57 (69%)	47 (72%)	43 (67%)
Myasthenia gravis therapy at baseline				
Any steroid	60 (71%)	67 (81%)	46 (71%)	51 (80%)
Any NSIST	51 (61%)	51 (61%)	40 (62%)	37 (58%)
Steroid and NSIST	43 (51%)	44 (53%)	34 (52%)	31 (48%)
No steroid or NSIST	16 (19%)	7 (8%)	13 (20%)	6 (9%)

Data are mean (SD) or n (%). MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America. MG-QOL15r=15-item revised version of the Myasthenia Gravis Quality of Life. NSIST=non-steroidal immunosuppressant therapy. \*Includes American Indian or Alaska Native (n=2) and multiple (n=1) for the efgartigimod group, and not reported for the placebo group (n=1).

**Tabla 3.** Resultados de la variable principal y las variables secundarias del ensayo ARGX-113-1704.

Variable evaluada en el estudio	Efgartigimod alfa	Placebo	OR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
<b>Variable principal:</b> Respondedores en MG-ADL en el ciclo 1 de entre la población AChR-Ab+	44/65 (68%)	19/64 (30%)	4,95 (2,21-11,53)	<0,0001	3 (2-5)
Respondedores en QMG en el ciclo 1 de entre la población AChR-Ab+	41/65 (63%)	9/64 (14%)	10,48 (4,18-31,20)	<0,0001	2 (2-3)
Respondedores en MG-ADL en el ciclo 1 de entre la población global	57/84 (68%)	31/83 (37%)	3,70 (1,85-7,58)	<0,0001	3 (2-6)
Proporción de tiempo con reducción $\geq 2$ puntos en MG-ADL hasta el día 126	48,7%	26,6%	---	0,0001	---
Mediana de tiempo (días) desde el día 28 hasta que la mejora deja de ser clínicamente relevante	35 (rango intercuartílico: 18-71)	8 (rango intercuartílico: 1-57)	---	0,26	---
Respondedores tempranos en MG-ADL de entre la población AChR-Ab+	37/65 (57%)	16/64 (25%)	---	No evaluado	---

\* Esta tabla es una propuesta para la extracción y expresión de los resultados, pero se podrán eliminar columnas o añadir columnas que incluyan otras formas de expresar los resultados en base a la información disponible.

**Tabla 4.** Respondedores en MG-ADL en el ciclo 1 en la población global por subgrupos.

Subgrupo	Efgartigimod alfa	Placebo	Diferencia en la respuesta (IC 95%)
<b>Etnia</b>			
<b>Japonesa</b>	3 (42,9%)	3 (42,9%)	0,0 (-51,8 a 51,8)
<b>No japonesa</b>	54 (70,1%)	28 (36,8%)	33,3 (18,4 a 48,2)
<b>Raza</b>			
<b>Negro o afroamericano</b>	3 (100%)	1 (33,3%)	66,7 (13,3 a 100)
<b>Asiático</b>	4 (44,4%)	3 (42,9%)	1,6 (-47,4 a 50,6)
<b>Blanco</b>	47 (68,1%)	26 (36,1%)	32,0 (16,4 a 47,6)
<b>Tratamiento concomitante</b>			
<b>Inmunosupresor no esteroideo</b>	33 (67,3%)	19 (38,8%)	28,6 (9,6 a 47,5)
<b>No inmunosupresor no esteroideo</b>	24 (68,6%)	12 (35,3%)	33,3 (11,0 a 55,5)
<b>Estado AChR-Ab</b>			
<b>Seropositivo</b>	44 (67,7%)	19 (29,7%)	38,0 (22,1 a 54,0)
<b>Seronegativo</b>	13 (68,4%)	12 (63,2%)	5,3 (-24,9 a 35,4)
<b>Grupo de edad</b>			
<b>18 a 65 años</b>	49 (67,1%)	30 (43,5%)	23,6 (7,7 a 39,5)
<b>≥65 años</b>	8 (72,7%)	1 (7,1%)	65,6 (36,0 a 95,2)
<b>Sexo</b>			
<b>Femenino</b>	44 (69,8%)	23 (41,8%)	28,0 (10,7 a 45,3)
<b>Masculino</b>	13 (61,9%)	8 (28,6%)	33,3 (6,7 a 60,0)

Región			
<b>Estados Unidos</b>	20 (80%)	5 (33,3%)	46,7 (18,1 a 75,2)
<b>Japón</b>	3 (37,5%)	3 (42,9%)	-5,4 (-55,0 a 44,3)
<b>Resto del mundo</b>	34 (66,7%)	23 (37,7%)	29,0 (11,2 a 46,7)
MG-ADL basal			
<b>5-7</b>	11 (55,0%)	9 (40,9%)	14,1 (-15,87 a 44,05)
<b>8-9</b>	22 (71,0%)	10 (29,4%)	41,6 (19,42 a 63,69)
<b>≥10</b>	24 (72,7%)	12 (44,4%)	28,3 (4,15 a 52,41)
Número de ciclos			
<b>1 ciclo</b>	18 (85,7%)	18 (69,2%)	16,5 (-6,73 a 39,69)
<b>2 ciclos</b>	33 (58,9%)	12 (22,2%)	36,7 (19,71 a 53,71)
<b>3 ciclos</b>	6 (85,7%)	1 (33,3%)	52,4 (-6,93 a 100)

## Referencias

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016; 375:2570-2581.
2. Jaretzki A 3rd, 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. Ann Thorac Surg. 2000; 70:327-334.
3. Hauser, S., Josephson, S.A. Chapter 47. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. Harrison's Neurology in Clinical Medicine, 3ª ed 2013. McGraw-Hill Education.
4. Fernández, J. A., Fernández-Valiñas, A., Aldrete-Velasco, J., Hernández-Salcedo, D., Orozco-Paredes, J., Lugo-Dimas, A. Crisis miasténica. Med Int Méx 2016 May;32(3).
5. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Vivgart (Efgartigimod alfa). Treatment of miastenia gravis. 2022. EMA/OD/0000083237. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyvgart-epar-orphan-maintenance-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyvgart-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf)
6. García Estévez DA, López Díaz LM, Pardo Parrado M, Pérez Lorenzo G, Sabbagh Casado NA, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). Neurologia (Engl Ed). 2022; S2173-5808(22)00013-X.
7. Aragonès JM, Altimiras J, Roura P, Alonso F, Bufill E, Munmany A, et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña). Neurología. 2017; 32:1-5.
8. García-Estévez, D. A., Fraga-Bau, A., García-Sobrino, T., Mederer-Hengstl, S., Pardo-Fernández, J. Epidemiología de la miastenia grave en la península ibérica y Latinoamérica. Rev Neurol 2023; 16(2), 59-68.
9. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2016; 369:294-302.
10. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014; 15:167-178.
11. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. Muscle Nerve. 2022;65(6):630-639.
12. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:114-9.
13. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016; 87:419-425.
14. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021; 96:114-122.
15. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Paradas C, Casanovas C, Guerrero-Sola A, et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. Neurology. 2020;94(11):e1171-e1180.
16. Ficha técnica de Soliris® (eculizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/07393001/FT\\_07393001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/07393001/FT_07393001.html)
17. Ficha técnica de Ultomiris® (ravulizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191371003/FT\\_1191371003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191371003/FT_1191371003.pdf)
18. Ficha técnica de Vyvgart® (efgartigimod alfa). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221674001/FT\\_1221674001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221674001/FT_1221674001.pdf)
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) de Vyvgart® (efgartigimod alfa). EMA/641081/2022. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(7):526-536.



21. Haute Autorité de Santé (HAS). VYVGART (efgartigimod alfa) – Myasthénie. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS. 2023. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie)
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (GB-A). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Efgartigimod alfa (Myasthenia Gravis, AChR-antibody+). 2013. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5876/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Efgartigimod-alfa\\_D-858\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_EN.pdf)
23. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020; 11:596382.
24. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, O'Brien F, Howard JF; REGAIN study group. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurol.* 2020; 267:1991-2001.
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) de Ultomiris® (ravulizumab). EMA/686052/2022. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) de Soliris® (eculizumab). EMA/410939/2017. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
27. Saccà, F., Pane, C., Espinosa, P. E., Sormani, M. P., Signori, A. Efficacy of Innovative Therapies in Myasthenia Gravis: Systematic Review, Meta-Analysis and Network Meta-Analysis. *Eur J Neurol* 2023; doi: 10.1111/ene.15872 [en prensa].
28. Song Z, Zhang J, Meng J, Jiang G, Yan Z, Yang Y, et al. Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 12:790834.
29. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Eculizumab and Efgartigimod for the treatment of myasthenia gravis: effectiveness and value. Draft Evidence Report. July 22, 2021. Disponible en: [https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER\\_Myasthenia-Gravis\\_Draft-Evidence-Report\\_072221.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Draft-Evidence-Report_072221.pdf)  
Acceso: 9 de enero de 2023.