

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-314/V1/15102024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rozanolixizumab (Rystiggo®) como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AChR o MuSK

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2024

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 1 |
| Rozanolixizumab (Rystiggo®)..... | 3 |
| Farmacología..... | 3 |
| Eficacia..... | 4 |
| Estudio MG0003..... | 4 |
| Respuesta al tratamiento con ciclos repetidos..... | 6 |
| Seguridad..... | 7 |
| EA de especial interés..... | 8 |
| Inmunogenicidad..... | 10 |
| Discusión..... | 10 |
| Conclusión..... | 15 |
| Grupo de expertos..... | 17 |
| Anexo..... | 18 |
| Referencias..... | 21 |

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 fatigabilidad 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 por exacerbación separados por remisiones de duración variable (1).

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 (2).

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 (3,4).

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

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) (9,10). 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) (11,12).

El abordaje terapéutico de la MG debe ser individualizado y depende de varios factores, como la 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 timentomía, inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (siendo la piridostigmina la más utilizada), corticosteroides, inmunosupresores no esteroideos, anticuerpos monoclonales como eculizumab, ravulizumab, rozanolixizumab o rituximab (este último, fuera de indicación), efgartigimod alfa, zilucoplán, inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y plasmaféresis (PLEX) (5,13,14).

Salvo en raras excepciones, la timentomía 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 (13,14).

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

esteroides 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 (13,14).

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 al tratamiento o farmacoresistentes (13). La prevalencia exacta de la MGg refractaria es desconocida, pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con MG (9). En España, el 12% de los pacientes con MG no están controlados tras el uso de corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras (15). 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 (este último, fuera de indicación). Adicionalmente, eculizumab está indicado para el tratamiento de la MGg refractaria en pacientes de 6 años o más que sean AChR-Ab+ (13,14,16).

Recientemente han obtenido autorización en la UE cuatro nuevos fármacos. Tres de ellos (ravulizumab, efgartigimod alfa y zilucoplán) tienen la misma indicación: como tratamiento complementario a la terapia estándar para pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR (17-19). El cuarto (rozanolixizumab) tiene una indicación similar, pero incluyendo además a los pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor muscular específico de tirosina cinasa (MuSK) (20). Sus principales características se resumen, junto con las de eculizumab, en la tabla A1 (anexo).

Rozanolixizumab (Rystiggo®)

Rozanolixizumab está indicado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada (MGg) en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina (AChR) o frente al receptor muscular específico tirosina cinasa (MuSK).

Se presenta en forma de solución inyectable con 140 mg/ml de rozanolixizumab. El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico especializado con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares o neuroinflamatorios. La dosis recomendada es de 280-840 mg a la semana, en función del peso corporal. Rozanolixizumab se administra en ciclos de tratamiento. Un ciclo consiste en 1 dosis a la semana durante 6 semanas. Los ciclos de tratamiento posteriores se deben administrar de acuerdo con la evaluación clínica. La frecuencia de los ciclos de tratamiento puede variar en función del paciente. En el programa de desarrollo clínico, los intervalos sin tratamiento entre ciclos fueron de 4-13 semanas para la mayoría de los pacientes. De un ciclo a otro, aproximadamente el 10% de los pacientes tuvieron un intervalo sin tratamiento inferior a 4 semanas (20).

Farmacología

Rozanolixizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que disminuye la concentración sérica de IgG, inhibiendo la unión de IgG al FcRn, un receptor que, en condiciones fisiológicas, protege a las IgG de la degradación intracelular y las recicla hacia la superficie celular (20).

A través del mismo mecanismo, rozanolixizumab disminuye la concentración de anticuerpos IgG patógenos asociados a la MGg. De acuerdo con los datos clínicos con rozanolixizumab, no se han identificado efectos clínicamente relevantes sobre la concentración de albúmina, la cual se une al FcRn en un lugar diferente (20).

Eficacia

Estudio MG0003

El estudio MG0003 (NCT03971422) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y de 3 brazos, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de 2 dosis de rozanolixizumab (7 mg/kg y 10 mg/kg) en comparación con placebo en pacientes adultos con MGg con síntomas moderados a graves. El ensayo constó de un periodo de cribado de hasta 28 días, un periodo de tratamiento de 6 semanas y un periodo de observación (doble ciego) de 8 semanas de duración, que comenzó una semana después de la última perfusión. La duración máxima del estudio para cada paciente individual fue de 18 semanas (21).

A todos los pacientes que completasen el periodo de observación se les ofreció la posibilidad de entrar al estudio de extensión abierto (OLE) MG0004 (NCT04124965) (un estudio aleatorizado de tratamiento crónico de 52 semanas de duración) o el estudio OLE MG0007 (NCT04650854) (ciclos de tratamiento de 6 semanas repetidos en función del empeoramiento de la MG). Los pacientes que entraron en los OLE fueron aleatorizados de nuevo para la asignación a los dos grupos de dosis.

Aquellos pacientes que experimentaron un empeoramiento de la enfermedad durante el periodo de tratamiento (incremento de 2 puntos en la escala MG-ADL o 3 puntos en la escala QMG en 2 visitas consecutivas) fueron considerados para recibir terapia de rescate (IVIg o PLEX) según el criterio del investigador y no recibieron más perfusiones de rozanolixizumab. Los pacientes que requirieron terapia de rescate una vez comenzado el periodo de observación podían optar a recibir IVIg o PLEX o a completar la visita final del estudio y entrar inmediatamente en un OLE para volver a recibir rozanolixizumab. Los pacientes que recibieron IVIg o PLEX completaron las visitas del periodo de observación, pero no fueron invitados a participar en un OLE.

Los pacientes incluidos en el estudio debían tener 18 años o más, peso corporal de al menos 35 kg y cumplir los siguientes criterios principales en el momento de la selección:

- Diagnóstico documentado de MGg de clase II a IVa según la clasificación clínica de la MGFA.
- Autoanticuerpos frente a AChR o MuSK.
- Puntuación MG-ADL de al menos 3 (con ≥ 3 puntos de síntomas extraoculares) y puntuación QMG de al menos 11.
- En caso de estar recibiendo tratamiento para la MGg, éste debía haberse mantenido estable antes del inicio y durante todo el estudio (excepto los inhibidores de la colinesterasa).
- Ser candidatos para tratamiento adicional, como IVIg o PLEX, según los criterios del investigador.

Se excluyó de los ensayos, entre otros, a los pacientes con crisis miasténica o debilidad grave en músculos orofaríngeos o respiratorios (definida como de grado 3 en la escala MG-ADL), a los pacientes tratados con PLEX o IVIg en el mes anterior a la entrada en el estudio, a los pacientes con una timectomía realizada en los 6 meses previos al estudio o con timoma que requiriese quimioterapia o radioterapia y a los pacientes que se hubiesen sometido a una esplenectomía. También se excluyó a los pacientes con infección activa de interés clínico o infecciones graves en las 6 semanas previas a la primera dosis del tratamiento de estudio, infecciones por micobacterias (activas o latentes), hepatitis B, hepatitis C o infección por el VIH, así como a los pacientes con niveles totales de IgG $\leq 5,5$ g/l o un recuento absoluto de neutrófilos < 1500 células/mm³. También fueron excluidos los pacientes con neoplasias activas o antecedentes de neoplasias en los 5 años previos a la entrada en el estudio (21).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 a cada una de las dos dosis (7 mg/kg o 10 mg/kg) de rozanolixizumab o placebo. La aleatorización se estratificó en función de la seropositividad en AChR o MuSK.

Los pacientes recibieron un total de 6 perfusiones subcutáneas abdominales (de rozanolixizumab o placebo) administradas 1 vez a la semana durante las 6 semanas del periodo de tratamiento.

La variable principal fue el cambio, desde el valor basal hasta el día 43 (visita 10) en la puntuación MG-ADL. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el cambio desde el valor basal hasta el día 43 en las escalas MG-C (Escala Compuesta de la MG, del inglés: *Myasthenia Gravis Composite scale*) y QMG y en resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés: *Patient Reported Outcomes*) en síntomas de la MG (puntuación de “debilidad y fatiga muscular”, puntuación de “fatiga física” y puntuación de “debilidad muscular bulbar”), así como la proporción de pacientes respondedores en el día 43, definidos como aquellos con una mejora ≥ 2 puntos en la escala MG-ADL desde el valor basal.

Resultados

El estudio MG0003 incluyó un total de 200 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 para recibir placebo (N=67), rozanolixizumab 7 mg/kg (N=66) y rozanolixizumab 10 mg/kg (N=67) además de su tratamiento de base. El 81,3% de los pacientes aleatorizados a rozanolixizumab 7 mg/kg, el 69,6% de los aleatorizados a rozanolixizumab 10 mg/kg y el 83,6% de los pacientes aleatorizados al grupo placebo recibieron las 6 perfusiones.

Se observaron algunos desbalances en las características basales de los pacientes entre los brazos de tratamiento. La proporción de mujeres fue más alta en el grupo placebo (70,1%) que en los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg (59,1% y 52,2%, respectivamente). La proporción de pacientes timectomizados fue más baja en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg (29,9%) que en los grupos placebo (46,3%) y rozanolixizumab 7 mg/kg (48,5%).

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el ensayo fue de 52 años, con un 24,5% de pacientes ≥ 65 años. El 89,5% de los pacientes presentaban anticuerpos frente a AChR y el 10,5% frente a MuSK. En el momento de la entrada en el estudio, la mayor parte de los pacientes estaban siendo tratados con acetilcolinesterasas (86,0%), corticosteroides (64,5%) y/o inmunosupresores (51,5%); no se permitieron cambios en la medicación de base durante el estudio. Las puntuaciones basales medias de las escalas MG-ADL y QMG fueron de 8,3 y 15,6 puntos, respectivamente.

Los resultados de la variable principal (cambio en la escala MG-ADL) y del cambio en las escalas MG-C y QMG se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Cambio desde los valores basales hasta el día 43 en las escalas MG-ADL, MG-C y QMG.

| | Placebo N=67 | RLZ 7 mg/kg N=66 | RLZ 10 mg/kg N=67 |
|--|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Variable Principal | | | |
| Cambio medio desde el valor basal hasta el día 43 en la escala MG-ADL | -0,784 | -3,370 | -3,403 |
| Diferencia frente a placebo (IC 95%; valor p) | | -2,59 (-4,09 a -1,25; p<0,001) | -2,62 (-3,99 a -1,16; p<0,001) |
| Variables Secundarias | | | |
| Cambio medio desde el valor basal hasta el día 43 en la escala MG-C | -2,029 | -5,930 | -7,554 |
| Diferencia frente a placebo (IC 95%; valor p) | | -3,90 (-6,63 a -1,25; p<0,001) | -5,53 (-8,30 a -2,97; p<0,001) |

| | | | |
|---|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Cambio medio desde el valor basal hasta el día 43 en la escala QMG | -1,915 | -5,398 | -6,672 |
| Diferencia frente a placebo (IC 95%; valor p) | | -3,48 (-5,61 a -5,58; p<0,001) | -4,76 (-6,82 a -2,86; p<0,001) |

La proporción de pacientes respondedores (mejora ≥ 2 puntos en la escala MG-ADL) fue del 28,4% en el grupo placebo, 68,2% en el grupo rozanolixizumab 7 mg/kg (OR=5,765; IC 95%: 2,1-14,9; p<0,001) y 61,2% en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg (OR=4,273; IC 95%: 1,7-11,8; p<0,001) (21).

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos de interés: edad, sexo, región, positividad o negatividad de AChR y MuSK, duración de la enfermedad, clase MGFA, categoría MG-ADL (<5 vs. ≥ 5), tipo de medicación basal y grupo de dosis para cada subgrupo de peso. Los análisis de subgrupos fueron de naturaleza descriptiva y no incluyeron test estadísticos o análisis de interacción. El cambio desde el valor basal hasta el día 43 en la escala MG-ADL fue en general consistente con los resultados de la población global para todos los subgrupos excepto los siguientes, todos ellos de tamaño reducido: pacientes japoneses (5, 4 y 4 pacientes en los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente), pacientes asiáticos excluyendo japoneses (4, 2 y 1 pacientes, respectivamente) y pacientes con peso <50 kg (7, 1 y 4 pacientes). No se observaron diferencias en eficacia en función del tratamiento de base que estuviesen recibiendo los pacientes. Las diferencias con respecto a placebo en el cambio desde el valor basal en la escala MG-ADL en los pacientes AChR+ fueron de -1,937 puntos (IC 97,5%: -3,063 a -0,811) para la dosis de 7 mg/kg y de -2,260 (-3,385 a -1,134 para la dosis de 10 mg/kg). Para el subgrupo de pacientes con anticuerpos positivos para MuSK, estas diferencias fueron de -9,558 (IC 97,5%: -15,246 a -3,870) para la dosis de 7 mg/kg y de -6,446 (IC 97,5%: -11,030 a -1,862) para la dosis de 10 mg/kg (21,22).

Todos los pacientes que requirieron terapia de rescate recibieron IVIg. En el grupo placebo, 3 pacientes (4,5%) recibieron tratamiento de rescate durante el periodo de tratamiento y uno de ellos lo recibió también durante el periodo de observación. En el grupo rozanolixizumab 7 mg/kg, hubo un paciente (1,5%) que recibió terapia de rescate durante el periodo de observación. En el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg, recibieron tratamiento de rescate 2 pacientes (3,0%) durante el periodo de observación. Hubo 59 pacientes (29,5%) que optaron por entrar en un OLE antes de finalizar el periodo de observación en lugar de recibir tratamiento de rescate.

La tasa más alta de pacientes respondedores se alcanzó el día 43 para los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg (71,9%) y rozanolixizumab 10 mg/kg (69,4%), y en el día 85 para el grupo placebo (31,3%). La mediana de tiempo hasta la respuesta en la escala MG-ADL fue de 16 días en rozanolixizumab 7 mg/kg, 22 días en rozanolixizumab 10 mg/kg y no se alcanzó en el grupo placebo.

Alcanzaron la mínima expresión de síntomas de la enfermedad (MSE, por sus siglas en inglés), definida como una puntuación de 0 o 1 en la escala MG-ADL, el 3,0%, 25,8% y 28,4% de los pacientes de los grupos placebo, rozanolixizumab 7 mg/Kg y rozanolixizumab 10 mg/kg.

Respuesta al tratamiento con ciclos repetidos

Para explorar la respuesta clínica en pacientes con MGg tratados con ciclos de tratamiento repetidos de rozanolixizumab, se agregaron los datos del ensayo pivotal MG0003 con los de los estudios OLE: MG0007 y MG0004 (primeras 6 semanas).

Para explorar el tiempo transcurrido entre ciclos de tratamiento, se utilizó el Pool E2, compuesto por los pacientes del estudio pivotal MG0003 (excluyendo al grupo placebo), pacientes que entraron en el OLE MG0004 porque requirieron terapia de rescate durante el periodo de observación del ensayo MG0003 (primeras 6 semanas) y los pacientes del OLE MG0007 (ciclos de tratamiento en función de los síntomas). En total, el Pool E2 estuvo compuesto por 167 pacientes.

En la población global, la mediana del intervalo libre de tratamiento entre los dos primeros ciclos fue de aproximadamente 9 semanas (63 días). La probabilidad de los pacientes de alcanzar intervalos libres de tratamiento superiores a 15 semanas fue >25%. Para los pacientes que requirieron ciclos de tratamiento frecuentes, los intervalos libres de tratamiento fueron de entre 5 y 7 semanas. Aproximadamente el 10% de los pacientes tuvieron intervalos libres de tratamiento <4 semanas.

Se observó un incremento en la incidencia de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés: *Anti-drug antibodies*), incluyendo anticuerpos neutralizantes (Nab), tras ciclos repetidos de tratamiento; sin embargo, no se observó que la presencia de ADA o Nab tuviese un efecto en la respuesta en términos del cambio en la puntuación MG-ADL desde el valor basal hasta el día 43 de cada ciclo.

Seguridad

La evaluación de la seguridad de rozanolixizumab en pacientes con MGg se basa en los resultados del estudio de fase 3 (MG0003) y los estudios OLE MG0004 y MG0007, en los cuales rozanolixizumab se administró en dosis aproximadas de 7 mg/kg o 10 mg/kg mediante 5 dosis fijas diferentes (280, 420, 560, 840 y 1120 mg) en 4 grupos de peso corporal (35-50 kg, 50-70 kg, 70-100 kg y ≥ 100 kg).

A continuación se presentan los resultados de seguridad tanto del ensayo pivotal controlado con placebo (MG0003) como del pool de seguridad S2 (N=188), compuesto por pacientes que han recibido ≥ 1 ciclo de tratamiento, procedentes de MG0003 o MG0007.

En el estudio controlado con placebo (MG0003), la incidencia de EA fue similar entre los grupos de tratamiento con rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg (81,3% y 82,6%, respectivamente) e inferior en el grupo placebo (67,2%). La incidencia de EA graves fue similar en los 3 grupos (7,8%, 10,1% y 9,0%, respectivamente). La incidencia de EA de grado 3-4 fue superior en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg (18,8%) que en los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg y placebo (4,7% y 4,5%, respectivamente) y lo mismo ocurrió con las interrupciones permanentes del estudio debidas a EA (7,2% vs. 3,1% y 3,0%, respectivamente). La frecuencia de EA relacionados con el tratamiento fue inferior en el grupo placebo (32,8%) que en los grupos de tratamiento con rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg (50,0% y 56,5%, respectivamente). No se produjo ningún fallecimiento durante el estudio.

En general, en el pool S2, los EA fueron más frecuentes en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg que en el grupo rozanolixizumab 7 mg/kg. Esto se observó para la incidencia de EA totales (91,6% vs. 77,4%), EA graves (22,1% vs. 10,5%), EA relacionados con el tratamiento (61,8% vs. 42,9%) y EA que produjeron la muerte (1,5% vs. 0,8%).

En el estudio MG0003, los EA más frecuentes fueron cefalea (45,3%, 37,7% y 19,4% en los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente), diarrea (25,2%, 15,9% y 13,4%), pirexia (12,5%, 20,3% y 1,5%), náuseas (7,8%, 11,6% y 7,5%) y artralgia (6,3%, 7,2% y 3,0%). Las infecciones ocurrieron en el 15,6%, 30,4% y 19,4% de los pacientes, respectivamente, siendo la nasofaringitis la más frecuente (1,6%, 7,2% y 4,5%).

Los EA más frecuentes en el pool S2 fueron cefalea (40,6% y 42,0% en los grupos de rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente), diarrea (22,6% y 22,9%), pirexia (10,5% y 18,3%), náuseas (9,8% y 14,5%), infección por COVID-19 (8,3% y 11,5%), artralgia (6,8% y 9,2%) y niveles reducidos de IgG en sangre (4,5% vs. 10,7%). Las infecciones (32,3% y 41,2%), así como la pirexia y los niveles reducidos de IgG fueron más frecuentes en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg.

El EA de grado 3-4 más frecuente en el estudio MG0003 fue la cefalea, que ocurrió en el 1,6% y 8,7% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, y en ningún paciente del grupo placebo. Otros EA de grado 3-4 que ocurrieron en más de un paciente fueron la diarrea (en el 2,9% de los pacientes del grupo rozanolixizumab 10 mg/kg y en ningún paciente de los otros grupos) y miastenia gravis (1,6%, 2,9% y 1,5% en los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente).

En el pool S2, los EA de grado 3-4 más frecuentes fueron miastenia gravis (5,9%) y cefalea (4,3%); en ambos casos, la incidencia fue superior en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg (21).

El EA grave más frecuente en el estudio MG0003 fue la miastenia gravis, reportada en el 1,6%, 2,9% y 1,5% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente. Sólo se reportaron crisis miasténicas en el grupo placebo (3,0%).

Los EA graves que se presentaron en más de un paciente en el pool S2 fueron: miastenia gravis (6,4%), crisis miasténica (2,1%) y COVID-19 (1,6%). La mayor proporción de EA graves en el brazo rozanolixizumab 10 mg/kg fue debida principalmente a eventos graves de miastenia gravis (6,1% vs. 3,0%) y crisis miasténica (3,1% vs. 0). Se produjo un evento grave de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) que se consideró relacionado con el tratamiento. Este evento se produjo 30 días después de la última dosis de rozanolixizumab 7 mg/kg en un paciente que tenía antecedentes de otras condiciones autoinmunes (artritis reumatoide e hipotiroidismo).

En el pool S2 se reportaron 4 neoplasias (carcinoma ductal de mama invasivo, neoplasia retroperitoneal, timoma y carcinoma de células escamosas metastásico). Teniendo en cuenta la corta duración de la exposición a rozanolixizumab, la presentación avanzada de estas neoplasias en el momento del diagnóstico y otros factores de confusión (como la inmunosupresión, neoplasias pre-existentes y la asociación causal entre el timoma y la MG), estos casos no se consideraron relacionados con el tratamiento con rozanolixizumab.

Se produjeron 5 fallecimientos en el estudio MG0007, de los cuales 4 se asociaron con infecciones, 3 de ellos en pacientes que recibían rozanolixizumab 10 mg/kg. Ninguno de estos casos se consideró relacionado con el tratamiento por el investigador.

En el estudio MG0003 se observaron descensos en el recuento de neutrófilos tanto en el grupo rozanolixizumab 7 mg/kg como con la dosis de 10 mg/kg, siendo más frecuentes con la dosis más alta y sin que se observasen en el grupo placebo. Los recuentos medios de leucocitos y neutrófilos se mantuvieron estables durante el estudio MG0007. Se observaron recuentos de linfocitos $<0,5 \times 10^9/L$ en el 6,3% de los pacientes tratados con la dosis de 7 mg/kg, el 10,1% de los tratados con 10 mg/kg y el 11,9% de los pacientes del grupo placebo. Los eventos graves o que llevasen a la interrupción temporal del tratamiento solo se reportaron con la dosis de 10 mg/kg.

Se produjeron incrementos en los niveles de proteína C reactiva (PCR) en el 40,6% de los pacientes del grupo tratado con 10 mg/kg, el 15,6% de los tratados con 7 mg/kg y el 13,4% de los tratados con placebo.

En el estudio MG0003, se observaron valores de IgG ≤ 1 g/L en el 7,8% y 8,7% de los pacientes tratados con dosis de 7 y 10 mg/kg, respectivamente (ningún caso en el grupo placebo). En el estudio MG0007, estos eventos ocurrieron en el 6,3% y el 9,2% de los pacientes, respectivamente.

Los EA relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en mujeres que en hombres (59,5% vs. 45,8% en el ensayo MG0003 y 63,1% vs. 53,2% en el pool S2). No se identificaron problemas de seguridad específicos en la población de edad avanzada.

EA de especial interés

- Cefalea: en el estudio MG0003 se produjeron eventos de cefalea en el 48,4%, 39,1% y 19,4% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente. Los eventos graves fueron

más frecuentes en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg (8,7%) que con la dosis de 7 mg/kg (1,6%). En el pool S2, la incidencia de cefalea fue similar entre los grupos de 7mg/kg y 10 mg/kg (41,4% vs. 42,7%). Los EA graves de cefalea fueron más frecuentes con la dosis de 10 mg/kg (5,3% vs. 0,8%). En los pacientes tratados con la dosis de 7 mg/kg, solo se produjo 1 caso de cefalea grave, todos los demás casos fueron leves (28,1%; n=18) o moderados (18,8%; n=12). La incidencia de cefalea no se incrementó con ciclos de tratamiento repetidos.

- Infecciones: en el estudio MG0003 se produjeron infecciones en el 15,6%, 30,4% y 19,4% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente. Las más frecuentes fueron nasofaringitis, herpes oral e infección del tracto respiratorio superior. La infección del tracto urinario también fue frecuente, con incidencia similar en todos los grupos de tratamiento. No se produjeron infecciones de grado ≥ 3 , graves o que llevasen a la interrupción permanente del estudio. En el pool S2, las infecciones fueron más frecuentes en el grupo rozanolixizumab 10 mg/kg (41,2% vs. 32,3%), así como las infecciones de grado ≥ 3 (4,6% vs. 0,8%) y las infecciones graves (4,6% vs. 1,5%). Las más frecuentes fueron COVID-19, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y herpes oral. La incidencia no aumentó con los ciclos de tratamiento repetidos. No se observaron eventos de infecciones oportunistas.
- Meningitis aséptica: se han reportado 3 casos de meningitis aséptica en el programa de desarrollo clínico (1 en MG0007 y 2 en estudios de otra indicación), todos ellos se consideraron relacionados con el tratamiento. Aún no se ha identificado un mecanismo que asocie la meningitis aséptica con el tratamiento con rozanolixizumab (21).
- Reacciones de hipersensibilidad: en el estudio MG0003 se reportaron EA de hipersensibilidad en el 10,9%, 5,8% y 1,5% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente. El evento más común fue la erupción cutánea (4,5% en el grupo de las dos dosis de rozanolixizumab en conjunto). Un participante presentó dos eventos de inflamación de la lengua, uno tras la primera perfusión y otra tras la cuarta (en la cuarta perfusión, el paciente era ADA-positivo). En el pool S2, presentaron eventos de hipersensibilidad el 10,5% y el 8,4% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente. En general, las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada, con la excepción de un evento de erupción cutánea grave en un paciente que posteriormente fue diagnosticado con LECS (descrito previamente). Se produjeron reacciones asociadas a la inyección en el 9,8% y el 9,2% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente. Las más frecuentes fueron eritema (2,7%), hematoma en el lugar de inyección (2,1%) y erupción en el lugar de inyección (2,1%). Todas las reacciones relacionadas con la inyección fueron leves o moderadas y no se observó un incremento en la incidencia con los ciclos repetidos. No se notificaron reacciones anafilácticas en el estudio MG0003 o el pool S2.
- Molestias gastrointestinales: en el estudio MG0003, se reportaron EA gastrointestinales en el 31,3%, 27,5% y 19,4% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg, 10 mg/kg y placebo, respectivamente. Los más frecuentes en los grupos de tratamiento con rozanolixizumab fueron diarrea (20,3%), náuseas (9,8%), vómitos (4,5%) y dolor abdominal superior (3,8%). Tres eventos fueron de grado ≥ 3 (1 de vómitos y 2 de diarrea). Se notificaron EA graves en 2 pacientes del grupo rozanolixizumab 7 mg/kg (gastritis y vómitos). Se produjeron 3 interrupciones del estudio debido a eventos gastrointestinales. En el pool S2. Se produjeron EA gastrointestinales en el 28,6% y el 36,6% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab 7 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente. No se observó un aumento en la incidencia con los ciclos repetidos.
- Eventos hepáticos: se produjeron trastornos hepáticos relacionados con el tratamiento en 1 paciente del grupo rozanolixizumab 7 mg/kg, 4 del grupo rozanolixizumab 10 mg/kg y 1 del grupo placebo. En el Pool S2, se produjeron EA hepáticos en el 1,5% de los pacientes que recibieron la dosis de 7 mg/kg y el 5,3% de



los que recibieron la dosis de 10 mg/kg. En total se produjeron 5 eventos en 4 pacientes que se consideraron relacionados con rozanolixizumab y todos ellos se resolvieron: 2 eventos de niveles altos de bilirrubina en 2 pacientes, 1 evento de niveles altos de transaminasas en 1 paciente y niveles altos de ALT y AST en 1 paciente.

- Efectos renales: se notificó insuficiencia renal en 3 pacientes tratados con rozanolixizumab 10 mg/kg. Todos ellos presentaban condiciones médicas pre-existentes y tasas de filtración glomerular bajas al inicio, sin alcanzar el umbral de los criterios de exclusión ($<45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Inmunogenicidad

En general, la incidencia de ADA y Nab fue alta y se incrementó con los ciclos repetidos. La proporción de pacientes que desarrolló ADA en el ciclo 1 (día 43) fue del 27,1%, y en el ciclo 5, del 65,0%. La proporción de pacientes con Nab en estos ciclos fue del 10,3% y 50,0%, respectivamente. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de inyección fue similar en los pacientes ADA-positivos y ADA-negativos. La inmunogenicidad no afectó de forma aparente a la eficacia ni a la seguridad.

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 el uso de 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 (23).

Rozanolixizumab está indicado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la MGg en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AChR o MuSK (20). La evidencia de su eficacia procede principalmente del ensayo MG0003, de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, así como de los estudios OLE MG0004 y MG0007 (21).

En general, el diseño del estudio pivotal se considera aceptable. Las variables seleccionadas son adecuadas: las escalas MG-ADL y QMG son métodos estándar validados para la evaluación de la MG y ya han sido usadas previamente en varios ensayos clínicos para esta patología. La población europea está suficientemente representada para una condición huérfana y los criterios de inclusión y exclusión se consideran adecuados para definir una población relevante de pacientes. Sin embargo, el estudio cuenta con dos limitaciones importantes: su corta duración y el uso de dos dosis diferentes (21).

El ensayo pivotal (MG0003) solo evalúa la eficacia y seguridad del primer ciclo de tratamiento con rozanolixizumab, cuando en la vida real, se espera que los pacientes se sometan a ciclos de tratamiento repetidos en función de sus síntomas. Por lo tanto, los datos de eficacia y seguridad procedentes de un estudio sometido a doble enmascaramiento se limitan al primer ciclo de tratamiento. El estudio abierto MG0007 proporciona datos de seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos repetidos con rozanolixizumab (21).

La estrategia posológica ha cambiado varias veces durante el desarrollo clínico de rozanolixizumab y la inclusión de 2 grupos de dosis fijas en función del peso en el ensayo de fase 3 (MG0003) y los dos OLE (MG0004 y MG0007) no fue apoyada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en una asesoría científica previa. Además, durante los estudios OLE se permitió que los pacientes cambiaran de dosis, ya fuese al inicio de cada ciclo de tratamiento (MG0007) o en cualquier momento (MG0004), lo que dificulta la evaluación

de la relación entre la dosis y el perfil de seguridad. Debido a que, en general, se ha observado una mayor frecuencia de EA con las dosis más altas (≈ 10 mg/kg), sin que esta vaya acompañada por una mayor eficacia, las dosis fijas (en función del peso) finalmente autorizadas y recogidas en la ficha técnica son de aproximadamente 7 mg/kg (21).

Los resultados de la variable principal del ensayo pivotal (MG0003) demuestran un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento de rozanolixizumab con respecto a placebo, con una diferencia (en el día 43) en la puntuación MG-ADL de -2,586 (IC 95%: -4,091 a -1,249; $p < 0,001$) para la dosis de 7 mg/kg. Este resultado se ve apoyado tanto por los resultados de los análisis de sensibilidad como por los resultados de las variables secundarias. Las dos primeras variables secundarias son las más relevantes por estar definidas por escalas validadas: MG-C y QMG. La diferencia entre el grupo placebo y el grupo rozanolixizumab 7 mg/kg para la escala MG-C fue de -3,901 (IC 95%: -6,634 a -1,245; $p < 0,0001$) y para la escala QMG fue de -3,483 (IC 95%: -5,614 a -1,584; $p < 0,0001$). Los resultados obtenidos, tanto con la variable principal como con estas variables secundarias se consideran clínicamente relevantes (21). La relevancia clínica de los resultados de rozanolixizumab en las variables informadas por el paciente (PROs) en síntomas de la MG (puntuaciones de fatiga muscular, fatiga física y debilidad muscular bulbar) se considera incierta, ya que las diferencias entre grupos y los cambios intra-paciente que se consideran clínicamente relevantes aún están en proceso de definición (22).

En el análisis de subgrupos, se observa una menor eficacia en los pacientes de menos de 50 kg de peso, sin embargo, el reducido número de pacientes de este subgrupo impide extraer conclusiones (21).

Los EA que se presentaron con mayor frecuencia durante los estudios con rozanolixizumab fueron cefalea, diarrea, pirexia, náuseas y artralgia (21,22). Durante los estudios se ha observado un potencial inmunogénico considerable para rozanolixizumab, con frecuencias altas de aparición de ADA y Nab que además se incrementan con los ciclos consecutivos. Sin embargo, no se ha observado un aumento en la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de inyección en pacientes ADA-positivos.

El informe público de evaluación de la EMA ha evaluado datos de eficacia de hasta 4 ciclos de tratamiento con rozanolixizumab. Los datos de seguridad proceden de 152 pacientes tratados con rozanolixizumab y observados durante al menos 6 meses y 109 pacientes tratados y observados durante al menos 1 año. Incluso tratándose de una enfermedad poco frecuente, los datos de eficacia y seguridad a largo plazo se consideran limitados. Los resultados del estudio OLE MG0007, cuyo informe final se espera para agosto de 2024, proporcionarán mayor información al respecto (21).

En la actualidad, el estándar de tratamiento de la MG incluye el alivio sintomático con inhibidores de la acetilcolinesterasa y la supresión no específica de la respuesta autoinmune con corticosteroides o inmunosupresores no esteroideos. Para pacientes con respuesta inadecuada a la terapia estándar, existen varios medicamentos autorizados en la Unión Europea (UE), que se pueden agrupar en dos mecanismos de acción principales: los inhibidores del receptor neonatal de Fc (anti-FcRn), que incluyen, además de a rozanolixizumab, a efgartigimod alfa; y los inhibidores del complemento (eculizumab, ravulizumab y zilucoplán).

Efgartigimod alfa, ravulizumab y zilucoplán están autorizados como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR (17-19). Eculizumab está indicado para pacientes a partir de 6 años con MGg refractaria con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR (16). Por lo tanto, a pesar de que ya existen varias opciones para el tratamiento de la MGg, todavía existen necesidades médicas no cubierta para los pacientes con MGg, por ejemplo, para aquellos que no presentan anticuerpos frente a AChR, entre los que se encuentran los pacientes con anticuerpos frente al receptor MuSK. En este sentido, rozanolixizumab es el único medicamento autorizado en la actualidad para pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor MuSK, que constituyen entre el 3 y el 7% de los pacientes con MG (23).

El número de pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor MuSK incluidos en el estudio pivotal de rozanolixizumab es reducido. Sin embargo, estos pacientes han mostrado una marcada mejora en las variables

estudiadas, con diferencias medias frente a placebo de entre 4,2 y 9,6 puntos en la escala MG-ADL. Esta diferencia tan significativa entre los grupos de tratamiento se considera importante a pesar del reducido número de pacientes estudiados, teniendo en cuenta la necesidad médica no cubierta y las limitadas opciones de tratamiento de estos pacientes (21).

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. La variable principal de eficacia fue similar a la utilizada en el ensayo MG0003 de rozanolixizumab: el cambio desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL; pero medido en la semana 26. 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 estadísticamente 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. Los resultados disponibles del estudio de extensión abierto muestran que la respuesta obtenida con el tratamiento con ravulizumab, administrado según la pauta posológica recomendada (dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, una vez cada 8 semanas) se mantiene hasta al menos la semana 60 (17,24).

La eficacia de zilucoplán en el tratamiento de adultos con MGg se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración. La variable principal fue el cambio desde el nivel basal hasta la semana 12 en la puntuación total MG-ADL. La media de mínimos cuadrados de la reducción desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL fue de -4,4 puntos para los pacientes tratados con zilucoplán frente a -2,3 puntos para los pacientes tratados con placebo (diferencia media de -2,1 puntos; IC95%: -3,24 a -0,95; $p<0,001$). La proporción de pacientes respondedores en la semana 12 del estudio, de acuerdo con la escala MG-ADL fue del 73,1% en el grupo zilucoplán frente al 46,1% en el grupo placebo. Hay que tener en cuenta que, en este caso, la respuesta se definió con un umbral más alto que en otros estudios, definiéndose como paciente respondedor aquél que en la semana 12 hubiese reducido 3 o más puntos en la escala MG-ADL sin usar tratamiento de rescate. El ensayo de extensión abierto, aún en marcha, muestra que estos resultados de eficacia se mantienen al menos hasta la semana 60 con el tratamiento con zilucoplán administrado según la pauta posológica recomendada (25).

La eficacia de efgartigimod alfa en el tratamiento de adultos con MGg se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 26 semanas de duración. A diferencia de los ensayos llevados a cabo con zilucoplán y ravulizumab, este ensayo incluyó también un 22,8% de pacientes seronegativos para anticuerpos frente a AChR, aunque el ensayo no tuvo el poder estadístico necesario para evaluar la eficacia en esta población. La variable principal utilizada en este estudio es diferente a la utilizada por el resto de ensayos clínicos presentados, pero también está basada en la escala MG-ADL. La variable principal fue la proporción de pacientes de la población con anticuerpos positivos frente a AChR que respondían al tratamiento tras el primer ciclo, considerando respondedores a aquellos pacientes que presentasen una reducción desde el nivel basal de al menos 2 puntos en la puntuación MG-ADL, sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas y produciéndose la primera reducción a más tardar 1 semana después de la última perfusión del producto de investigación. Durante el primer ciclo de tratamiento, fueron respondedores el 68% de los pacientes tratados con efgartigimod alfa frente al 30% de los tratados con placebo (OR=4,95; IC95%: 2,21-11,53; $P<0,0001$). En el ensayo clínico, los ciclos de tratamiento se definieron con una duración de 8 semanas (3 de tratamiento y 5 de seguimiento), y la variable principal se midió en la semana 8. Las tasas de respuesta del segundo ciclo fueron similares a las del primero (67,7% y 70,6%, respectivamente) y la mediana de la duración del ciclo 1 (tiempo desde la primera infusión en el ciclo 1 hasta la primera infusión en el ciclo 2 o la visita final del estudio) en los pacientes tratados con efgartigimod alfa fue de 10 semanas (rango intercuartílico: 71-113 días). Los resultados

disponibles del estudio de extensión abierto proporcionan datos sobre el tratamiento con hasta 17 ciclos de efgartigimod alfa, con una duración media del tratamiento + seguimiento de 548 días (18,26,27).

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 y no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre eculizumab y placebo; 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). El 40% (25/63) y el 60% (37/62) de los pacientes tratados con placebo y eculizumab, respectivamente, alcanzaron una disminución ≥ 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) (16,28).

A diferencia de los fármacos inhibidores del complemento, que se administran en pautas posológicas fijas y constantes, los fármacos anti-FcRn (efgartigimod alfa y rozanolixizumab) se administran en ciclos de tratamiento (administración semanal durante 4 semanas para efgartigimod alfa y durante 6 semanas para rozanolixizumab) y la decisión sobre cuándo administrar el siguiente ciclo de tratamiento depende de una evaluación clínica y puede variar para cada paciente. En los ensayos clínicos llevados a cabo con estos fármacos se ha observado un pico en la respuesta que suele coincidir con el final del periodo de tratamiento de cada ciclo (semana 4 para efgartigimod alfa y semana 6 para rozanolixizumab). Posteriormente, se observa una disminución progresiva en la diferencia con respecto al nivel basal en las distintas escalas analizadas (en la media poblacional), volviendo a aumentar la respuesta cuando se administra el ciclo siguiente. Por lo tanto, se deben tomar precauciones para evitar que los pacientes regresen a niveles basales antes de recibir el siguiente ciclo (21,26,29,30). No obstante, este modo de administración también puede suponer una ventaja, especialmente para aquellos pacientes que puedan beneficiarse de intervalos libres de tratamiento más largos. Los datos disponibles del estudio OLE MG0007 con rozanolixizumab indican que la probabilidad de los pacientes de alcanzar periodos libres de tratamiento de al menos 15 semanas es $>25\%$. Independientemente del ciclo de tratamiento, la mayor parte de los pacientes tuvieron periodos libres de tratamiento de entre 4 y 13 semanas y, de un ciclo a otro, aproximadamente el 10% de los pacientes presentó un intervalo libre de tratamiento <4 semanas. En el caso de efgartigimod alfa, en un análisis post-hoc del ensayo de extensión abierto que analiza datos de 95 pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR con al menos 1 año de seguimiento, se observó que el 37% de los pacientes presentaban un tiempo medio libre de tratamiento ≥ 9 semanas, lo que equivale aproximadamente a 4 ciclos por año. El número medio de ciclos por año fue de 4,7 (mediana = 5; rango :0,5-7,6) (27).

Efgartigimod alfa puede administrarse tanto por perfusión intravenosa como por inyección subcutánea y, en el caso de la vía subcutánea, puede ser auto-administrado por el propio paciente o su cuidador a partir de la segunda inyección del segundo ciclo de tratamiento. Por su parte, rozanolixizumab debe administrarse por perfusión subcutánea utilizando una bomba. La forma de administración también es variable entre los distintos inhibidores del complemento: eculizumab (en su fase de mantenimiento) debe administrarse por perfusión intravenosa cada 2 semanas, ravulizumab se administra por perfusión intravenosa cada 8 semanas y zilucoplán se administra por inyección subcutánea una vez al día, pudiendo ser auto-administrado por el propio paciente o su cuidador (tabla A1).

Otra cuestión que merece la pena mencionar son las posibles interacciones entre los distintos tratamientos utilizados para la MG. Los tratamientos con PLEX, intercambio plasmático o IVIg (utilizados habitualmente para tratar las crisis miasténicas) reducen los niveles de anticuerpos monoclonales, lo que puede afectar al tratamiento con ravulizumab, eculizumab o rozanolixizumab, algo que no ocurre con zilucoplán. Se recomienda el uso de una dosis suplementaria de ravulizumab o eculizumab para contrarrestar este efecto. El recambio plasmático, la inmunoadsorción y la plasmaféresis

pueden reducir los niveles circulantes de efgartigimod alfa. Por su parte, debido a su mecanismo de acción, los anti-FcRn también pueden reducir los niveles de inmunoglobulinas intravenosas y 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 o rozanolixizumab, siempre que sea posible (16–20).

No existen comparaciones directas entre los fármacos mencionados. Los diseños de los ensayos descritos, presentan dos características principales que complican la interpretación de las comparaciones indirectas existentes: por un lado, las diferencias en la variable principal utilizada en los distintos ensayos, especialmente en los tiempos de medida (teniendo en cuenta además que la MG es una patología que presenta fluctuaciones en el tiempo y que los fármacos anti-FcRn se administran en forma de ciclos de tratamiento) y por otro lado, las diferencias existentes entre las poblaciones incluidas en los ensayos. Si tenemos en cuenta las puntuaciones basales de las escalas MG-ADL y QMG, se observa que las poblaciones incluidas en los ensayos de eculizumab y zilucoplán presentaban un peor estado basal: puntuaciones basales en la escala MG-ADL de 10,2 y 10,6, respectivamente, frente a 9,0, 9,0 y 8,3 en los estudios de ravulizumab, efgartigimod alfa y rozanolixizumab, respectivamente; y puntuaciones QMG basales de 17,1 y 19,1; frente a 14,7, 15,9 y 15,6, respectivamente.

El peor estado basal de los pacientes incluidos en el estudio de eculizumab está en línea con su indicación, destinada a pacientes con MGg refractaria al tratamiento convencional. Esto representa aproximadamente el 10-15% de los pacientes con MGg (5,15). La indicación autorizada para ravulizumab, zilucoplán, efgartigimod alfa y rozanolixizumab 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 (entre el 80 y el 85% de los pacientes con MGg) (5,6). 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 al menos a un tratamiento inmunosupresor y que requieren tratamiento con IVIg o PLEX al menos 4 veces durante un año sin control de los síntomas. La proporción de pacientes con MGg refractaria en el estudio de zilucoplán fue del 50,6%, siendo la definición de paciente refractario similar a la utilizada en el estudio de eculizumab, y el CHMP consideró que su eficacia puede ser extrapolada a pacientes con enfermedad más leve pero que continúan sintomáticos a pesar de estar recibiendo el tratamiento convencional (25). Se desconoce la proporción de pacientes refractarios incluida en el resto de ensayos, aunque sus poblaciones también estaban conformadas por pacientes ampliamente pretratados.

Se dispone de un metaanálisis en red que compara la eficacia de diversos principios activos (efgartigimod alfa, eculizumab, ravulizumab, rituximab, zilucoplán y rozanolixizumab) en pacientes con MGg en cuanto a las variables MG-ADL y QMG. Los autores realizaron asimismo una clasificación según el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA) (31). Cuando se comparó el efecto de los fármacos agrupados por mecanismos de acción, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejora en la puntuación MG-ADL, sin embargo, la reducción en la escala QMG fue significativamente superior con los tratamientos anti-FcRn ($p < 0,001$).

Las comparaciones indirectas entre fármacos 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, seguido de rozanolixizumab (en sus dosis de 7 y 10 mg), zilucoplán ocupó la tercera posición y eculizumab y ravulizumab ocuparon las posiciones cuarta y quinta, respectivamente, sólo por delante de rituximab y de placebo.

El autor principal del metaanálisis presentó un conflicto de intereses con los TAC de efgartigimod alfa, eculizumab y ravulizumab, entre otros.

Otro metaanálisis comparó la eficacia de rozanolixizumab, batoclimab, zilucoplán, nipocalimab, eculizumab, ravulizumab, iscalimab, rituximab, efgartigimod y belimumab (32). Los resultados de este metaanálisis coinciden con el anterior en el sentido de que los mejores resultados los obtienen tratamientos anti-FcRn (rozanolixizumab y batoclimab), sin embargo, contrasta con el anterior en los resultados de fármacos individuales, por ejemplo, en este metaanálisis, tanto rozanolixizumab como zilucoplán obtienen mejores resultados que efgartigimod alfa.

Existen otros metaanálisis publicados que incluyen a rozanolixizumab entre los fármacos comparados, sin embargo, no tienen en cuenta los resultados del estudio de fase 3 (33,34).

Aunque estos metaanálisis sugieren que el tratamiento con los fármacos anti-FcRn podría ser más eficaz que con los inhibidores del complemento, existe otro estudio en el que en lugar de comparar el cambio en la escala MG-ADL en un punto temporal concreto, se compara el área bajo la curva de las puntuaciones MG-ADL a lo largo del tiempo para zilucoplán (un inhibidor del complemento) y efgartigimod alfa (un anti-FcRn), con el objetivo de tener en consideración la administración en forma de ciclos de tratamiento de los fármacos anti-FcRn. En este caso, no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos (35). En línea con este estudio están los resultados de una comparación indirecta ajustada entre efgartigimod alfa y ravulizumab, en los que se analizó el área bajo la curva de las puntuaciones MG-ADL y QMG durante 26 semanas de tratamiento, sin que se encontrasen diferencias significativas entre ambos fármacos. No obstante, este estudio sí encontró diferencias estadísticamente significativas, a favor de efgartigimod alfa, en los resultados del área bajo la curva de una medida de calidad de vida específica para la MG (MG-QoL15r), así como en la comparación en puntos temporales concretos (semana 4 y momento de mejor respuesta para cada fármaco) (36).

Con los datos actuales y, a falta de comparaciones directas, no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de rozanolixizumab con otras alternativas disponibles para el tratamiento de la MGg.

Conclusión

Rozanolixizumab está indicado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada (MGg) en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina (AChR) o frente al receptor muscular específico tirosina cinasa (MuSK). La evidencia de su eficacia procede principalmente del ensayo MG0003, de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio pivotal sólo evaluó la eficacia y seguridad de un ciclo de tratamiento (6 semanas) seguido de un periodo de observación (8 semanas). La evidencia sobre el tratamiento con ciclos repetidos en función de los síntomas procede fundamentalmente del estudio MG0007, con la limitación de tratarse de un estudio abierto y sin brazo control.

Los resultados de la variable principal demuestran un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento de rozanolixizumab con respecto a placebo, con una diferencia en la puntuación MG-ADL de -2,586 (IC 95%: -4,091 a -1,249; $p < 0,001$) para la dosis de 7 mg/kg. Este resultado se ve apoyado tanto por los resultados de los análisis de sensibilidad como por los resultados de las variables secundarias, entre las que se incluyen dos escalas validadas adicionales: MG-C y QMG. Los resultados obtenidos, tanto con la variable principal como con estas variables secundarias se consideran clínicamente relevantes. La relevancia clínica de las variables informadas por el paciente se considera incierta, puesto que los cambios que se consideran clínicamente relevante aún están en proceso de definición.

La duración del ensayo aleatorizado y controlado con placebo es reducida (máximo 18 semanas para cada paciente) e inferior a la de los otros estudios llevados a cabo en pacientes con MG (a excepción de zilucoplán, cuyo estudio pivotal tuvo una duración de 12 semanas). Hasta el momento se han evaluado datos de eficacia y seguridad de hasta 4 ciclos de tratamiento con rozanolixizumab procedentes de los estudios de extensión abiertos. En general, los datos de eficacia y seguridad a largo plazo se consideran limitados.

Los EA que se presentaron con mayor frecuencia durante los estudios con rozanolixizumab fueron cefalea, diarrea, pirexia, náuseas y artralgia. Se han observado frecuencias altas de aparición de anticuerpos anti-fármaco (ADA) y

anticuerpos neutralizantes (Nab) que se incrementan con los ciclos de tratamiento sucesivos, si bien no se ha observado un aumento en la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad o en el lugar de inyección en pacientes ADA-positivos. La inmunogenicidad no afectó de forma aparente a la eficacia ni a la seguridad.

En la actualidad, el estándar de tratamiento de la MG incluye el alivio sintomático con inhibidores de la acetilcolinesterasa y la supresión no específica de la respuesta autoinmune con corticosteroides o inmunosupresores no esteroideos. Para pacientes con respuesta inadecuada a la terapia estándar, existen varios medicamentos autorizados en la Unión Europea (UE), que se pueden agrupar en dos mecanismos de acción principales: los inhibidores del receptor neonatal de Fc (anti-FcRn) (efgartigimod alfa y rozanolixizumab) y los inhibidores del complemento (eculizumab*, ravulizumab y zilucoplán).

Los anti-FcRn se administran en ciclos de tratamiento, dependiendo el intervalo entre ciclos consecutivos de una evaluación clínica de la respuesta de cada paciente individual. Por su parte, los inhibidores de C5 se administran con una periodicidad constante ya establecida en su ficha técnica.

Eculizumab* sólo está indicado para el tratamiento de pacientes con MGg refractaria con anticuerpos positivos frente a AChR, por lo que va dirigido a una población más reducida que el resto de tratamientos mencionados (10-15% de los pacientes con MGg) y se posiciona en un estadio posterior. Por otro lado, hasta el momento es la única opción indicada en población pediátrica (a partir de 6 años).

Efgartigimod alfa, ravulizumab y zilucoplán están autorizados como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR. Por lo tanto, a pesar de que existen ya varias opciones para el tratamiento de la MGg, aún existe una necesidad médica no cubierta para los pacientes que no presentan anticuerpos frente a AChR (entre los que se encuentran los pacientes con anticuerpos frente al receptor MuSK). En este sentido, rozanolixizumab es el único medicamento autorizado en la actualidad para pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor MuSK, lo que constituye entre el 3 y el 7% de los pacientes con MG.

A falta de comparaciones directas y, teniendo en cuenta las limitaciones a las que están sujetas las comparaciones indirectas y los metaanálisis (en especial la distinta gravedad de los pacientes incluidos en los estudios y las diferencias en los tiempos de medida en una patología sujeta a fluctuaciones) no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de rozanolixizumab con eculizumab*, efgartigimod alfa, ravulizumab o zilucoplán. Por lo tanto, rozanolixizumab se considera una opción más de tratamiento, como complemento a la terapia estándar, para pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR y la única opción como complemento a terapia estándar en pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a MuSK.

* Aunque en este documento se hace referencia a eculizumab, en la fecha de elaboración de este informe, únicamente Soliris®, y no sus biosimilares, cuenta con una autorización para la indicación discutida.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Miastenia (AMES) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento.

| Nombre | Zilucoplán | Eculizumab | Ravulizumab | Efgartigimod alfa | Rozanolixizumab |
|--------------|--|--|---|--|--|
| Presentación | Solución inyectable (40 mg/ml) en jeringa precargada. | Concentrado para solución para perfusión (10 mg/ml) | Concentrado para solución para perfusión (100 mg/ml o 10 mg/ml) | Concentrado para solución de perfusión (20 mg/ml) y solución inyectable (180 mg/ml). | Solución inyectable (140 mg/ml) |
| Posología | En función del peso corporal (16,6 mg para pacientes de menos de 56 kg, 23 mg para pacientes entre 56 y 77 kg y 32,4 mg para pacientes de 77 kg o más). Administración por inyección subcutánea una vez al día. | Fase inicial: 900 mg semanales por perfusión intravenosa durante las 4 primeras semanas. Fase de mantenimiento: 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. | Administración IV: 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. Administración SC: 1000 mg administrados en ciclos de una inyección por semana durante 4 semanas. La solución debe inyectarse durante 30 a 90 segundos. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica y su frecuencia puede variar en función del paciente. | Administración por perfusión subcutánea utilizando una bomba. La dosis semanal de 280 mg a 840 mg, en función del peso del paciente. Cada ciclo de tratamiento consiste en 1 dosis a la semana durante 6 semanas. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica. La frecuencia de los ciclos de tratamiento puede variar en función del paciente. |
| Indicación | Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a 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. | Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR. | Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores AChR o frente al receptor MuSK. |

| | | | | | |
|--|---|--|---|---|---|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Efectos adversos</p> | <p>Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron reacciones en la zona de inyección (hematoma en el punto de inyección (13,9 %) y dolor en el punto de inyección (7,0 %)) e infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis (5,2 %), infección del tracto respiratorio superior (3,5 %) y sinusitis (3,5 %)).</p> <p>Fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): diarrea, lipasa elevada, amilasa elevada y morfea.</p> | <p>El EA más frecuente fue cefalea (fase de inicio de la administración) y el más grave fue la sepsis meningocócica.</p> <p>Fueron frecuentes: neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, disgeusia, hipertensión, tos, dolor bucofaringeo, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, exantema, prurito, alopecia, artralgia, dolor muscular, pirexia, fatiga y enfermedad pseudogripal.</p> | <p>Los EA más frecuentes con ravulizumab (formulación intravenosa) son cefalea (26,6%), nasofaringitis (17,5%), infección del tracto respiratorio superior (16,8%), diarrea (14,2%), pirexia (12,2%), náuseas (12,2%), artralgia (11,3%), fatiga (11,2%), dolor de espalda (10,4%) y dolor abdominal (10,1%). Las reacciones adversas más graves son infección meningocócica (0,6%), incluidas sepsis meningocócica y encefalitis meningocócica.</p> <p>Fueron frecuentes la infección del tracto urinario, hipersensibilidad, mareo, vómitos, dispepsia, urticaria, erupción, prurito, mialgia, espasmos musculares, enfermedad pseudogripal, escalofríos, astenia y reacción asociada a la perfusión.</p> | <p>Los EA más frecuentes fueron las reacciones en la zona de inyección (33%), 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.</p> | <p>Los EA más frecuentes fueron cefalea (48,4%), diarrea (25,0%) y pirexia (12,5%).</p> <p>Fueron frecuentes: erupción cutánea, angioedema, artralgia y reacción en el lugar de la inyección.</p> |
|--|---|--|---|---|---|



| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Contraindicaciones</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. - Pacientes no vacunados frente a <i>N. meningitidis</i> - Pacientes con infección por <i>N. meningitidis</i> sin resolver. | <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. - Pacientes con infección por <i>N. meningitidis</i> no resuelta. - Pacientes no vacunados frente a <i>N. meningitidis</i> a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación. | <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. - Pacientes con infección por <i>N. meningitidis</i> no resuelta al inicio del tratamiento. - Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra <i>N. meningitidis</i> a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. | <p>Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</p> | <p>Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.</p> |
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Otras características diferenciales</p> | <p>Diseñado para ser administrado por inyección subcutánea una vez al día a la misma hora, el propio paciente o cuidador, bajo la dirección y supervisión de profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares.</p> | <p>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.</p> | <p>Administración por perfusión IV, por personal sanitario bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con trastornos neuromusculares.</p> | <p>Administración por perfusión IV, por profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.</p> <p>- o por inyección SC), bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares. El primer ciclo de tratamiento y la primera administración del segundo ciclo debe realizarlos un profesional sanitario o bajo su supervisión. El tratamiento posterior debe administrarlo un profesional sanitario o puede administrarlo en casa un paciente o cuidador tras recibir formación adecuada.</p> | <p>Administración por perfusión subcutánea utilizando una bomba, por profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares.</p> |



Referencias

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2016 Dec 29 [cited 2024 May 21];375(26):2570–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029925/>
2. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Ann Thorac Surg [Internet]. 2000 [cited 2024 May 22];70(1):327–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10921745/>
3. Drachman DB. Chapter 47. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In: Hauser SL, editor. Harrison's Neurology in Clinical Medicine, 3th edition [Internet]. 13th ed. 2013. p. 609–17. Available from: <https://neurologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/HARRISON.pdf>
4. Fernández JA, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D, Paredes JO, Lugo-Dimas A. Crisis miasténica. Med Interna México. 2016 Jun 15;32(3):341–54.
5. Committee for Orphan Medicinal Products Orphan (COMP). Maintenance Assessment Report for Vyvgart (Efgartigimod alfa). Treatment of myasthenia gravis. 2022 [cited 2024 May 22]; Available from: 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, Ozaita Arteché G, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). Neurologia [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 May 22];38(2):75–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249845/>
7. Aragonès JM, Altimiras J, Roura P, Alonso F, Bufill E, Munmany A, et al. Prevalence of myasthenia gravis in the Catalan county of Osona. Neurologia [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 May 22];32(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449965/>
8. García-Estévez DA, Fraga-Bau A, García-Sobrino T, Mederer-Hengstl S, Pardo-Fernández J. [Epidemiology of myasthenia gravis in the Iberian Peninsula and Latin America]. Rev Neurol [Internet]. 2023 [cited 2024 May 22];76(2):59–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36631965/>
9. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. J Neurol Sci [Internet]. 2016 Oct 15 [cited 2024 May 22];369:294–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653912/>
10. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis [Internet]. 2014 [cited 2024 May 22];15(4):167–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872217/>
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 [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 May 22];65(6):630–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34989427/>
12. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2012 [cited 2024 May 22];1274(1):114–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23252905/>
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 [Internet]. 2016 Jul 26 [cited 2024 May 22];87(4):419–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358333/>
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 [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2024 May 22];96(3):114–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144515/>
15. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Paradas C, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. Neurology [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2024 May 22];94(11):e1171–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071167/>
16. FICHA TECNICA SOLIRIS 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 May 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html
17. FICHA TECNICA ULTOMIRIS 1100 mg/11 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 May 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191371003/FT_1191371003.html
18. FICHA TECNICA VYVGART 20 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN [Internet]. [cited 2024 May 22].



- Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221674001/FT_1221674001.html
19. FICHA TÉCNICA ZILBRYSQ 32,4 MG, SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [cited 2024 May 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231764005/FT_1231764005.html
 20. FICHA TÉCNICA RYSTIGGO 140 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE. [cited 2024 May 22]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231780001/FT_1231780001.pdf
 21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Rystiggo (Rozanolixizumab). EMA/CHMP/535512/2023. [cited 2024 May 29]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf
 22. Brill V, Druzdź A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jun 6];22(5):383–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37059507/>
 23. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report for Rystiggo (rozanolixizumab). Treatment of myasthenia gravis. 2024;
 24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report for Ultomiris (ravulizumab). EMA/686052/2022. [cited 2024 Jun 6]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report for Zilbrysq (zilucoplán). EMA/CHMP/439661/2023.
 26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Vyvgart (efgartigimod alfa). EMA/641081/2022. [cited 2024 Jun 6]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf
 27. Howard JF, Brill V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker JL, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 6];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38318236/>
 28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report for Soliris (eculizumab). EMA/410939/2017. [cited 2024 Jun 6]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 29. (ICER) I for C and ER. Eculizumab and Efgartigimod for the Treatment of Myasthenia Gravis: Effectiveness and Value Draft Evidence Report. 2021 [cited 2024 Jun 6]; Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Draft-Evidence-Report_072221.pdf
 30. (G-BA) GB. Dossier zur Nutzenbewertung-Modul 4 A. Efgartigimod alfa (Vyvgart). 2022 [cited 2024 Jun 6]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6020/2022_08_31_Modul4A_Efgartigimod_alfa.pdf
 31. Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jun 7];30(12):3854–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37204031/>
 32. Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, et al. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38022544/>
 33. Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jun 10];38(2):93–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38300476/>
 34. 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* [Internet]. 2022 Jan 18 [cited 2024 Aug 27];12:790834.
 35. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan designation withdrawal assessment report for Zilbrysq (zilucoplan). Treatment of myasthenia gravis. EU/3/22/2650 [Internet]. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zilbrysq-orphan-designation-withdrawal-assessment-report_en.pdf
 36. van Steen C, Celico L, Spaepen E, Hagenacker T, Meuth SG, Ruck T, et al. Efgartigimod and Ravulizumab for Treating



Acetylcholine Receptor Auto-antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalized Myasthenia Gravis: Indirect Treatment Comparison. Adv Ther [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Aug 27];41(6):2486–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38642198/>

