

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-476/V1/31072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nipocalimab (Imaavy®), como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina (AChR) o frente al receptor muscular específico tirosina quinasa (MuSK)

Fecha de publicación: 31 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	13
5.- Grupo de expertos.....	14
6.- Referencias.....	15

1.- 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 MCG). 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). Se ha notificado una incidencia de MG juvenil (<18 años) de 0,1 a 0,5 casos por cada 100.000 personas al año en Europa (9).

El diagnóstico de MG se basa en la combinación de síntomas y signos relevantes, una prueba positiva para anticuerpos específicos contra el receptor de acetilcolina o un estudio neurofisiológico compatible. Aproximadamente el 95% de los pacientes con MG se consideran seropositivos, debido a que presentan autoanticuerpos conocidos. De estos, aproximadamente el 85% son anti-AChR+, el 8% anti-MuSK+ y entre el 1 y el 2% anti-LRP4+. Aproximadamente el 5-6% de los pacientes con MG no presentan autoanticuerpos conocidos y se consideran seronegativos (9–11). Existen distintas herramientas para medir el estado clínico de los pacientes con MG. La prueba cuantitativa 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, actualmente 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, en la que 0 representa una función normal y 3 la pérdida de la capacidad para realizar esa función (puntuación total de 0 a 24 puntos). Las puntuaciones más altas representan un deterioro más grave del paciente. Esta escala permite determinar la puntuación basal y valorar la evolución clínica de los pacientes durante las consultas de seguimiento, considerándose una reducción de 2 puntos una mejora clínicamente relevante (12,13).

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 timectomía, inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (siendo la piridostigmina la más utilizada), corticosteroides, inmunosupresores no esteroideos, terapias dirigidas como eculizumab, ravulizumab, rozanolixizumab, inebilizumab, nipocalimab o rituximab (este último, fuera de indicación), efgartigimod alfa, zilucoplan, inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y plasmaféresis (PLEX) (14–25).

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 (15,16).

En la UE hay varias terapias dirigidas autorizadas como complemento a la terapia estándar (inhibidores de la AChE, corticosteroides e inmunosupresores no esteroideos). Estas se pueden clasificar como:

- Inhibidores de la proteína C5 del complemento: ravulizumab y zilucoplan, para pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR. Mediante el bloqueo de esta proteína, impiden la acción final del complemento, que se encuentra

patológicamente activado en los pacientes con MG por la unión de los autoanticuerpos a los AChR. De este modo, actúan como un inmunosupresor específico, inhibiendo la actividad citolítica del complejo de ataque a la membrana (CAM) sobre la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

- Inhibidores del receptor neonatal de Fc (anti-FcRn): efgartigimod alfa, para pacientes con anticuerpos frente a AChR, y rozanolixizumab y nipocalimab, para pacientes con anticuerpos frente a AChR o MuSK. El FcRn es un receptor que, en condiciones fisiológicas, protege a las IgG de la degradación intracelular y las recicla hacia la superficie celular. Su inhibición conlleva la disminución de los autoanticuerpos IgG.
- Anticuerpo dirigido frente a CD19: inebilizumab, para pacientes con anticuerpos frente a AChR o MuSK. El antígeno CD19 se encuentra presente en la superficie celular de los linfocitos B; células que se cree juegan un papel relevante en la patogénesis de la MG. La unión del inhibidor favorece la citólisis de estos linfocitos, lo que reduce la sintomatología de la enfermedad.

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 (15). La prevalencia exacta de la MGg refractaria es desconocida, pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con MG (11). En España, el 12% de los pacientes con MG no están controlados tras el uso de corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras (26). 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+ (15,16,21).

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 (15,16).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 28/11/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de nipocalimab como complemento de la terapia estándar de la miastenia gravis generalizada en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, con anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina (AChR), o frente al receptor muscular específico tirosina cinasa (MuSK); reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Imaavy®, publicados en la web de la EMA (9,19).

3.- Discusión

Estudio pivotal de nipocalimab

Nipocalimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido específicamente al sitio de unión para el Fc del FcRn. Su eficacia y seguridad para el tratamiento de adultos con MGg fueron estudiadas en el estudio MOM-M281-011 (EudraCT number: 2020-005732-29; NCT04951622), que fue un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en grupos paralelos. En este estudio se evaluó nipocalimab como tratamiento añadido en pacientes adultos con MGg insuficientemente controlada con el tratamiento estándar. Se incluyeron 196 pacientes en la fase doble ciego, aleatorizados en proporción 1:1 a nipocalimab (n=98) o placebo (n=98), ambos en combinación con el tratamiento estándar estable (inhibidores de AChE, esteroides o inmunosupresores no esteroideos, en combinación o en

monoterapia). La población de análisis de eficacia incluyó 153 pacientes seropositivos (77 nipocalimab; 76 placebo). De entre los pacientes seropositivos, el 87,6% presentaba anticuerpos anti-AChR, el 10,5% anti-MuSK y el 2,0% anti-LRP4. Las puntuaciones basales medias de MG-ADL y QMG fueron 9,2 y 15,4, respectivamente. El periodo doble ciego tuvo una duración de 24 semanas, seguido de una extensión abierta que aún está en curso (9,27).

La variable principal y las variables secundarias clave se midieron en la población seropositiva. La variable principal fue el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de MG-ADL, promediado en las semanas 22-24. El cambio medio (error estándar [EE]) fue de -4,68 (0,324) en el grupo de nipocalimab y de -3,29 (0,333) en el grupo placebo, siendo la diferencia entre los grupos de tratamiento de -1,39 (IC95%: -2,31 a -0,47; $p=0,003$). La variación media (EE) con respecto a la puntuación basal durante las semanas 22 y 24 en la escala QMG fue de -4,77 (0,488) en el grupo nipocalimab y de -1,90 (0,491) en el grupo placebo (diferencia de -2,87 puntos; IC95%: -4,23 a -1,50; $p<0,001$). La proporción de pacientes que alcanzaron una reducción ≥ 2 puntos en la escala MG-ADL, calculada como el promedio durante las semanas 22, 23 y 24, fue del 68,8% en el grupo nipocalimab y del 52,6% en el grupo placebo, siendo la diferencia entre grupos de tratamiento del 16,2% (IC95%: 0,9 a 31,5; $p=0,021$). Los resultados de la siguiente variable secundaria de acuerdo con el análisis jerárquico preespecificado (proporción de pacientes con reducción MG-ADL ≥ 2 puntos en las semanas 1 y 2), no alcanzaron la significación estadística, por lo que la significación estadística de las variables secundarias subsiguientes no fue analizada formalmente. Se dispone de datos adicionales de seguimiento prolongado que, considerando conjuntamente la fase doble ciego y la extensión abierta, alcanzan hasta 120 semanas, y sugieren que el efecto del tratamiento se mantiene en el tiempo. En este periodo, un 50% de los pacientes alcanzan respuesta mínima de síntomas en algún momento del estudio (9).

La eficacia de nipocalimab en pacientes adolescentes se está evaluando en un estudio abierto en curso. Actualmente se dispone de datos de 7 pacientes de entre 12 y 16 años, en los cuales, la variación media (desviación estándar, DE) en la semana 24 en la escala MG-ADL fue de -2,57 (0,535) y la variación media (DE) en la escala QMG fue de -4,93 (3,81). Estos resultados, junto con los de farmacocinética y farmacodinámica, han permitido la extrapolación de la eficacia a la población adolescente (9).

Una reducción ≥ 2 puntos en la escala MG-ADL (y ≥ 3 puntos en QMG) se considera un beneficio clínicamente relevante. En el conjunto de la población seropositiva, no se ha alcanzado esta diferencia entre los grupos nipocalimab y placebo. Sin embargo, estos umbrales se han definido para determinar la respuesta en pacientes individuales, no para diferencias en el cambio promedio entre grupos de pacientes. La diferencia entre los grupos nipocalimab y placebo en la proporción de pacientes respondedores (que alcanzaron una reducción ≥ 2 en MG-ADL) fue de un 16,2%, por lo que el número de pacientes a tratar (NNT) para que uno alcance la mejora considerada de relevancia clínica es de 6 (IC95%: 3 a 11). Durante la evaluación del CHMP, se tuvieron en cuenta otras variables secundarias que, aunque no entraron en los análisis con control de multiplicidad, mostraron resultados indicadores de relevancia clínica. Entre ellas destacan la proporción de pacientes con respuesta sostenida desde la semana 4 a la 24 (55,8% con nipocalimab vs. 26,3% en placebo; diferencia del 29,5%; IC95%: 14,7 a 44,4); la proporción de pacientes con una reducción de MG-ADL de al menos un 50% con respecto al valor basal en las semanas 22-24 (46,8% en nipocalimab vs. 25,0% en placebo; diferencia del 21,8%; IC95%: 7,0 a 36,3); y la proporción de pacientes que alcanzaron la mínima expresión de síntomas (20,8% vs. 3,9%, respectivamente). En conjunto, los resultados de la variable principal y las variables secundarias sugieren un efecto modesto, pero clínicamente relevante de nipocalimab en pacientes con MGg seropositivos (9).

La base de datos de seguridad, especialmente a largo plazo, es limitada, con 187 adultos y 7 adolescentes expuestos durante al menos 6 meses, 157 adultos y 3 adolescentes expuestos durante al menos 1 año y 59 adultos expuestos durante más de 2 años. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de nipocalimab, se espera un incremento en el riesgo de infecciones, aunque en el periodo doble ciego no se ha observado un desequilibrio en la frecuencia de infecciones entre los brazos nipocalimab y placebo. Las infecciones del tracto urinario y del tracto respiratorio inferior fueron más frecuentes en el grupo nipocalimab. Por otro lado, se ha observado un incremento en los niveles de

colesterol LDL, HDL y triglicéridos en los pacientes tratados con nipocalimab, incluyendo adolescentes, así como una disminución en los niveles de albúmina sérica. Teniendo en cuenta que la MGg es una enfermedad crónica, se debe considerar la monitorización continua de los niveles plasmáticos de lípidos y el potencial impacto negativo sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo. Estos efectos sobre los lípidos plasmáticos no se han identificado en otros inhibidores de FcRn autorizados para el tratamiento de la MGg (9,19).

Otros inhibidores de FcRn

Además de nipocalimab, existen otros dos inhibidores de FcRn autorizados en la UE para el tratamiento de la MGg: efgartigimod alfa y rozanolixizumab. Todos ellos están indicados como complemento de la terapia estándar de la MGg en pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR, pero la indicación de rozanolixizumab y nipocalimab incluye también a los pacientes con anticuerpos positivos frente al receptor MuSK. La indicación de nipocalimab es la única que incluye a población pediátrica (≥ 12 años), mientras que las de efgartigimod alfa y rozanolixizumab quedan restringidas a la población adulta.

Nipocalimab es el único inhibidor de FcRn autorizado para MGg que tiene una pauta de administración fija (con perfusiones intravenosas cada dos semanas). Tanto efgartigimod alfa como rozanolixizumab se administran en ciclos de tratamiento (administración semanal durante 4 semanas para efgartigimod alfa y durante 6 semanas para rozanolixizumab). La decisión sobre cuándo administrar el siguiente ciclo de tratamiento depende de una evaluación clínica y puede variar para cada paciente.

La administración en forma de ciclos de tratamiento de efgartigimod alfa y rozanolixizumab está asociada a ciertas particularidades que merece la pena mencionar. En los ensayos clínicos llevados a cabo con efgartigimod alfa y rozanolixizumab, 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, debe ser la evaluación clínica individual la que dicte el momento adecuado para iniciar un nuevo ciclo de tratamiento y mantener la respuesta (28–31). Por otro lado, 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 de los estudios de extensión abiertos con rozanolixizumab muestran una mediana de duración de los intervalos libres de tratamiento de 63 días (aproximadamente 9 semanas). Independientemente del ciclo de tratamiento o la dosis, el intervalo libre de tratamiento más frecuente duró entre 4 y 8 semanas. La media anualizada (DE) de rozanolixizumab fue de 3,4 (1,8) ciclos y 17,8 (10,0) infusiones (32). 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) (33).

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. 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; $p < 0,0001$). El NNT resultante es 3 (IC95%: 2 a 5). 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. 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 (24,30,33).

La eficacia de rozanolixizumab en el tratamiento de adultos con MGg se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel basal hasta el día 43 en la puntuación MG-ADL. En el día 43, la media de mínimos cuadrados de la reducción desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL fue de -3,37 puntos para los pacientes tratados con rozanolixizumab 7 mg/kg frente a -0,78 puntos para los pacientes tratados con placebo (diferencia media de -2,59 puntos; IC95%: -4,09 a -1,25; $p < 0,001$). En total, el 68,2% y el 28,4% de los pacientes de los grupos rozanolixizumab y placebo, respectivamente, obtuvieron una reducción de al menos 2 puntos en MG-ADL el día 43 con respecto al valor basal, lo que supone un NNT de 3 (IC95%: 2 a 4). Solo el 10,5% de los pacientes incluidos en el ensayo presentaban anticuerpos anti-MuSK, pero en ellos también se observó una respuesta rápida y relevante (20,29).

No existen comparaciones directas entre los distintos inhibidores de FcRn en el tratamiento de la MGg. Aunque en una comparación naïve no se observan diferencias relevantes con respecto a los cambios alcanzados en la escala MG-ADL o el número de respondedores en los pacientes tratados con nipocalimab, efgartigimod alfa y rozanolixizumab, sí se puede observar que la respuesta obtenida en el grupo placebo fue mayor en el estudio de nipocalimab (cambio en MG-ADL con respecto al valor basal de -3,29 puntos, frente a los -1,3 observados en el estudio de efgartigimod alfa o -0,78 en el estudio de rozanolixizumab). No está muy claro a qué se debe ese mayor efecto placebo en el estudio de nipocalimab; presumiblemente, podría ser debido a diferencias en las poblaciones incluidas, aunque no se ha observado ningún desbalance que, por sí solo, pueda explicar esta diferencia. La MGg es una enfermedad fluctuante, y las diferencias en los tiempos de medida de la variable principal pueden haber influido también en cierta medida.

Existe un estudio, financiado por el desarrollador de nipocalimab, que, con el objetivo de analizar la eficacia relativa entre estos tres tratamientos para la MGg, ha llevado a cabo varias comparaciones indirectas, utilizando distintos métodos para mitigar las incertidumbres derivadas de las diferencias en los tiempos de medida de la variable principal, las diferencias entre las poblaciones incluidas en los distintos ensayos y la variación observada en el grupo placebo de los distintos ensayos (34). Como medida de eficacia, se utilizó el cambio en la escala MG-ADL. El estudio llevó a cabo comparaciones en distintos puntos temporales e incluyó una comparación indirecta anclada, utilizando el método Bucher, y comparaciones indirectas ajustadas (MAIC) no ancladas. Los autores defienden el uso preferente de métodos no anclados para mitigar las diferencias observadas entre los brazos de placebo, que pueden verse influidas por factores como distintas vías de administración, pautas posológicas y tratamientos de base. Las guías metodológicas europeas de evaluación de tecnologías sanitarias priorizan los métodos anclados por preservar mejor los beneficios de la aleatorización, siempre que se cumplan los supuestos de similitud, homogeneidad y consistencia entre los ensayos incluidos (35). De acuerdo con los autores del estudio, el supuesto de similitud no se cumple. Dado que este estudio sólo incluyó los estudios pivotaes de los tres medicamentos que desea comparar, no es posible verificar los supuestos de homogeneidad y consistencia. Cuando alguno de estos supuestos no se cumple, las guías europeas contemplan el uso de métodos alternativos, entre los que se incluyen las MAIC, si bien señala que estas están sujetas a numerosas limitaciones. Además, incluso en el caso de utilizar MAIC, las guías establecen preferencia por su uso en el contexto de una red conectada, por métodos anclados. Las guías describen el uso de MAIC no anclada como muy problemática, ya que requiere que todas las variables pronósticas y modificadores de efecto hayan sido controlados, lo cual es muy poco probable que se consiga en la práctica (36).

- **Comparación indirecta anclada (método Bucher):** en la comparación entre efgartigimod alfa y nipocalimab sólo se encontraron diferencias significativas en la semana 24, a favor de nipocalimab, si bien los intervalos de confianza son amplios y el superior es cercano a 0. En la comparación entre rozanolixizumab y nipocalimab, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los puntos temporales estudiados. En las comparaciones que, en lugar de utilizar el cambio en MG-ADL en diferentes puntos temporales, compararon el área bajo la curva, no

se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos. Aunque este tipo de metaanálisis es el preferente de acuerdo con la guía europea mencionada previamente, está sujeto a importantes limitaciones debido a que existen diferencias relevantes entre los estudios incluidos.

- **Comparaciones indirectas ajustadas no ancladas:** en la comparación entre efgartigimod alfa y nipocalimab, se encontraron diferencias significativas, a favor de nipocalimab, desde la semana 8 a la 24. En la comparación entre rozanolixizumab y nipocalimab, se encontraron diferencias significativas, a favor de nipocalimab, en la semana 1 y las semanas 10 a 14. Cuando se comparó el área bajo la curva, se encontraron diferencias significativas a favor de nipocalimab en ambas comparaciones. Este tipo de comparación está sujeto a una mayor incertidumbre que los métodos anclados y depende de que todos los modificadores de efecto relevantes estén correctamente identificados y medidos, lo cual es inverificable y difícilmente alcanzable en la práctica.

El estudio es exhaustivo y suficientemente riguroso, utilizando distintos métodos para paliar las diferencias existentes en la evidencia disponible para los distintos tratamientos. Sin embargo, debe interpretarse a la luz de las limitaciones existentes. En este contexto, las diferencias entre los tratamientos que el estudio identifica son de magnitud limitada y además existen divergencias entre los resultados obtenidos por los distintos métodos. Por lo tanto, la evidencia disponible procedente de comparaciones indirectas presenta limitaciones metodológicas relevantes y no permite establecer conclusiones robustas sobre diferencias de eficacia entre nipocalimab, efgartigimod alfa y rozanolixizumab. El estudio no lleva a cabo comparaciones de los perfiles de seguridad de estos tratamientos.

Inhibidores del complemento

Los inhibidores del complemento ravulizumab y zilucoplán están indicados como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR. Eculizumab tiene una indicación diferente: para el tratamiento de la MGg refractaria en pacientes a partir de 6 años con anticuerpos positivos frente a receptores de AChR. Esta indicación dirige el uso de eculizumab a una población más reducida que el resto de los tratamientos mencionados en este IPT (10-15% de los pacientes con MGg) y lo posiciona en un estadio posterior, por lo que no su discusión no se ha incluido en este IPT.

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 el cambio desde el nivel basal en la puntuación MG-ADL 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; $p=0,0009$). Al igual que ocurrió en el estudio de nipocalimab, 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. 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, lo que supone un NNT de 9 aproximadamente. 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 (22,37).

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, lo que supone un NNT de 4 (IC95%: 3 a 8). 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. No se han encontrado datos sobre el porcentaje de pacientes que presentaron una reducción ≥ 2 en MG-ADL. El ensayo de extensión abierto, 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 (25,38).

Anticuerpo monoclonal frente a CD19

Recientemente se ha autorizado en la UE un medicamento con un mecanismo de acción diferente para el tratamiento de la MGg: inebilizumab, que se une específicamente a CD19, un antígeno de la superficie celular presente en los precursores de linfocitos B y en linfocitos B maduros productores de anticuerpos (plasmoblastos y algunas células plasmáticas). Inebilizumab está indicado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la MGg en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AChR o frente al receptor MuSK. Su eficacia en el tratamiento de la MGg se estudió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, de 52 semanas de duración para la población positiva para anticuerpos anti-AChR y de 26 semanas para la población positiva para anticuerpos anti MuSK. La variable principal fue el cambio desde el inicio en la puntuación MG-ADL en la semana 26, en la población global. Se observó una diferencia estadísticamente significativa, siendo el cambio en la puntuación MG-ADL de -4,3 puntos para inebilizumab frente a -3,0 puntos para placebo, con una diferencia de -1,3 (IC95%: -2,2 a -0,4; $p=0,0067$). También en la población global, el cambio en la puntuación QMG en la semana 26 (variable secundaria clave) fue de -4,9 puntos con inebilizumab y -2,9 con placebo, siendo la diferencia de -2,0 puntos (IC95%: -3,3 a -0,7; $p=0,0028$). En la semana 52, en la población positiva para anticuerpos anti-AChR, el cambio en la puntuación MG-ADL fue de -5,1 para inebilizumab frente a -3,0 para placebo. La proporción de pacientes que lograron una reducción ≥ 3 puntos en la puntuación MG-ADL en la semana 26 sin recibir tratamiento de rescate fue del 68,7% en el grupo inebilizumab y del 48,2% en el grupo placebo. Utilizando como respuesta una mejora ≥ 2 puntos en MG-ADL las tasas de respuesta fueron del 74,8% y 57,0%, respectivamente, lo que supone un NNT de 6 (IC95%: 3 a 17). Los resultados disponibles de los ensayos de extensión abiertos muestran una respuesta sostenida a inebilizumab (23,39).

Comparaciones globales

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 algunos 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 (incluyendo diferencias en el estado basal de los pacientes o la inclusión o no inclusión de pacientes seronegativos o con anticuerpos anti-MuSK).

Existen numerosos metaanálisis que tratan de establecer la eficacia y seguridad relativa de los distintos fármacos disponibles para el tratamiento de la MGg, a menudo con resultados divergentes en función de los estudios incluidos o los métodos utilizados. Muchos de estos metaanálisis incluyen fármacos no autorizados en la UE y no se ha encontrado ninguno que incluya a inebilizumab entre los fármacos estudiados.

En general, los metaanálisis que se limitan a estudiar la eficacia en un único punto temporal tienden a posicionar a los inhibidores de FcRn como las opciones de tratamiento más eficaces (40,41). Sin embargo, el punto temporal analizado es diferente para cada fármaco, en relación con el tiempo de medida de la variable principal en cada uno de los estudios individuales.

Existen dos comparaciones indirectas que, en lugar de comparar los cambios en MG-ADL o QMG en puntos temporales concretos, comparan el área bajo la curva de las puntuaciones MG-ADL a lo largo del tiempo. La intención es mitigar la

incertidumbre derivada de las diferentes pautas posológicas, especialmente para los tratamientos que se administran en ciclos (en su mayoría, inhibidores de FcRn) en contraste con los que se administran en pautas fijas. En una comparación entre zilucoplán (inhibidor del complemento) y efgartigimod alfa (inhibidor de FcRn) no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos (42). En otra comparación indirecta entre efgartigimod alfa y ravulizumab, tampoco se encontraron diferencias significativas para las variables MG-ADL y QMG, aunque sí se encontraron diferencias significativas, a favor de efgartigimod alfa para 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) (43).

Otro metaanálisis, en lugar de utilizar el área bajo la curva, compara el cambio en la escala QMG en 4 puntos temporales diferentes: las semanas 1 y 4 de tratamiento, el momento de máxima respuesta para cada fármaco y 4 semanas después de la última dosis. En un análisis en el que se agruparon los fármacos en función del mecanismo de acción, los resultados sugirieron mayor eficacia de los inhibidores de FcRn en todos los puntos temporales analizados (44).

Algunos metaanálisis señalan que la frecuencia de EA fue superior con rozanolixizumab (41,45,46). Con respecto a nipocalimab en concreto, existen otros metaanálisis que lo posicionan como la opción menos eficaz, pero ninguno de ellos tiene en cuenta los resultados del estudio de fase 3 (46,47).

En general, estos estudios están sujetos a limitaciones importantes debido a las diferencias existentes entre los estudios incluidos en las comparaciones. En estas condiciones, los resultados de los metaanálisis y las comparaciones indirectas sólo serían adecuados para la toma de decisiones si las diferencias encontradas entre los fármacos fuesen de una magnitud tal que no pudiesen ser consecuencia de posibles modificadores de efecto no controlados. Sin embargo, en los casos en los que estos metaanálisis han encontrado diferencias entre fármacos, estas han sido de baja magnitud y con grados de certeza bajos o muy bajos. Teniendo en cuenta además la falta de consistencia, evidenciada por los resultados divergentes de los distintos metaanálisis encontrados en la literatura, no es posible extraer conclusiones sólidas de estos estudios, siendo necesario disponer de comparaciones directas bien diseñadas que permitan estudiar en mayor profundidad las posibles diferencias existentes entre las opciones de tratamiento disponibles.

No obstante, existen diferencias en las indicaciones y administración de los tratamientos disponibles que merece la pena señalar (tabla 1):

- Todos los fármacos discutidos están indicados para pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR, pero sólo nipocalimab, rozanolixizumab e inebilizumab incluyen en su indicación a los pacientes con anticuerpos frente al receptor MuSK.
- Hasta el momento, sólo nipocalimab dispone de indicación pediátrica, en pacientes a partir de 12 años. Eculizumab también tiene indicación pediátrica para MGg refractaria.
- Efgartigimod alfa y rozanolixizumab se administran en forma de ciclos de tratamiento, lo cual tiene la ventaja de que permite ajustar la pauta de forma individualizada, en función de los resultados clínicos de cada paciente, pudiendo beneficiarse algunos de ellos de intervalos libres de tratamiento relativamente largos. El resto de los tratamientos se administran en pautas fijas, con una frecuencia de administración que varía desde una vez al día (zilucoplán) hasta cada seis meses (inebilizumab). Existen estudios que asocian estas pautas fijas con un mayor control de los síntomas, aunque también existe evidencia en vida real con efgartigimod alfa que muestra que la individualización adecuada del tratamiento puede optimizar los resultados clínicos sin asociarse a fluctuaciones relevantes de los síntomas (48,49).
- Efgartigimod alfa, zilucoplán y rozanolixizumab pueden administrarse por inyección subcutánea y permiten la autoadministración por el propio paciente o su cuidador.

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, rozanolixizumab, nipocalimab, inebilizumab o efgartigimod alfa, algo que no ocurre con zilucoplán. La ficha técnica de ravulizumab recomienda el uso de una dosis suplementaria para contrarrestar este efecto. Por su parte, debido a su mecanismo de acción, los anti-FcRn también pueden reducir la exposición sistémica de medicamentos que se unen al sitio de unión para la IgG del FcRn, lo que se deberá tener en cuenta en caso de requerir un cambio de tratamiento o en caso de que el paciente necesite tratamiento con este tipo de fármacos. 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, rozanolixizumab o nipocalimab, siempre que sea posible (19,20,22–25).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Nipocalimab	Efgartigimod alfa	Rozanolixizumab	Inebilizumab	Ravulizumab	Zilucoplán
Presentación	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión o solución inyectable en jeringa precargada o en vial.	Solución inyectable	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Solución inyectable en jeringa precargada
Posología y vía de administración	Dosis inicial: 30 mg/kg. Dosis de mantenimiento: 15 mg/kg cada 2 semanas.	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 vía subcutánea mediante una bomba de perfusión o inyección lenta manual con una jeringa. Se puede administrar por el paciente o cuidador tras recibir un entrenamiento adecuado. Cada ciclo de tratamiento consiste en 1 dosis a la semana (de 280 mg a 840 mg, en función del peso del paciente) 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.	Dosis iniciales: dosis de carga de 300 mg seguida de una segunda perfusión de 300 mg 2 semanas más tarde. Dosis de mantenimiento: 300 mg cada 6 meses.	Dosis inicial: entre 2.400 y 3.000 mg (en función del peso del paciente) Dosis de mantenimiento: entre 3.000 y 3.600 mg, en función del peso del paciente, cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga.	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.

Indicación	Complemento de la terapia estándar de la MGg en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, con anticuerpos positivos frente a AChR o frente al receptor MuSK.	Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR.	Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR o frente al receptor MuSK.	Complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la MGg en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AChR o frente al receptor MuSK	Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR.	Complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a AChR.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad.	Hipersensibilidad.	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad, infección activa grave, tuberculosis activa o latente no tratada, antecedentes de LMP, inmunodepresión grave y neoplasias activas.	Hipersensibilidad, infección por <i>N. meningitidis</i> no resuelta, pacientes no vacunados contra <i>N. meningitidis</i> a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.	Hipersensibilidad, pacientes no vacunados frente a <i>N. meningitidis</i> , infección por <i>N. meningitidis</i> sin resolver.

4.- Conclusión

Nipocalimab está indicado como complemento de la terapia estándar de la MGg en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, con anticuerpos positivos frente a AChR o frente al receptor MuSK.

Su eficacia y seguridad en esta indicación se han estudiado fundamentalmente en un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La variable principal fue el cambio medio desde el valor basal en la puntuación MG-ADL, en el que nipocalimab mostró una reducción estadísticamente significativa frente a placebo, con una diferencia de -1,39 puntos (IC95%: -2,31 a -0,47; $p=0,003$). En conjunto, los resultados de la variable principal y las variables secundarias muestran un efecto modesto, pero clínicamente relevante, de nipocalimab en la población estudiada.

La base de datos de seguridad es limitada, lo cual es esperable teniendo en cuenta que la MG es una enfermedad rara. De acuerdo con el mecanismo de acción de nipocalimab, se espera un incremento en el riesgo de infecciones, si bien no se ha observado un desequilibrio en la frecuencia de infecciones entre nipocalimab y placebo durante el periodo aleatorizado y doble ciego. Por otro lado, se ha observado un incremento en los niveles de colesterol LDL, HDL y triglicéridos, así como una disminución en los niveles de albúmina sérica en los pacientes tratados con nipocalimab, incluyendo la población adolescente.

En la UE existen otros tratamientos autorizados con una indicación similar, incluyendo otros inhibidores de FcRn (efgartigimod alfa y rozanolixizumab), inhibidores del complemento (ravulizumab y zilucoplán) y un anticuerpo monoclonal dirigido frente al antígeno CD19 (inebilizumab). Las principales diferencias identificadas entre estos tratamientos incluyen:

- Todos estos medicamentos están indicados para pacientes con anticuerpos positivos frente a AChR, pero sólo nipocalimab, rozanolixizumab e inebilizumab incluyen en su indicación a los pacientes con anticuerpos frente al receptor MuSK.
- Sólo nipocalimab dispone de indicación pediátrica, en pacientes a partir de 12 años. Eculizumab también tiene indicación pediátrica, pero está dirigido a una población diferente, con MGg refractaria.
- Efgartigimod alfa y rozanolixizumab se administran en forma de ciclos de tratamiento mientras que los demás medicamentos se administran en pautas fijas, con una frecuencia de administración que varía desde una vez al día (zilucoplán) hasta cada seis meses (inebilizumab).
- Efgartigimod alfa, zilucoplán y rozanolixizumab pueden administrarse por inyección subcutánea y permiten la autoadministración por el propio paciente o su cuidador.

No existe ninguna comparación directa entre las opciones de tratamiento disponibles. Existen numerosos metaanálisis que tratan de establecer la eficacia y seguridad relativa entre estos fármacos. Ninguno de ellos incluye a inebilizumab. En general, estos metaanálisis están sujetos a limitaciones importantes debido a las diferencias existentes entre los estudios incluidos en las comparaciones, incluyendo diferencias en las variables principales, tiempos de medida y poblaciones estudiadas. En los casos en los que estos metaanálisis han encontrado diferencias entre medicamentos, estas han sido de baja magnitud y con grados de certeza bajos o muy bajos. Teniendo en cuenta además la falta de consistencia, evidenciada por los resultados divergentes de los distintos metaanálisis encontrados en la literatura, no es posible extraer conclusiones sólidas de estos estudios. Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles y la ausencia de comparaciones directas, no es posible determinar la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de nipocalimab con respecto a las demás opciones de tratamiento disponibles, por lo que nipocalimab se considera una opción de tratamiento al mismo nivel que efgartigimod alfa, rozanolixizumab, ravulizumab, zilucoplán o inebilizumab.

5.- 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 titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación de Miastenia de España (AMES) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 29 de diciembre de 2016;375(26):2570-81. doi:10.1056/NEJMr1602678 PubMed PMID: 28029925.
2. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey 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. julio de 2000;70(1):327-34. doi:10.1016/s0003-4975(00)01595-2 PubMed PMID: 10921745.
3. Fernández J, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D, Orozco-Paredes J, Lugo-Dimas A. Crisis miasténica. Vol. 32. 2016;32(3):341-54.
4. Drachman DB. Chapter 47. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. En: Harrison's Neurology in Clinical Medicine [Internet]. 3th edition. 2013. Disponible en: <https://neurologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/HARRISON.pdf>
5. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report for Rystiggo (rozanolixizumab). Treatment of myasthenia gravis. EU/3/20/2272 [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/rystiggo-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
6. 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. 16 de enero de 2023;76(2):59-68. doi:10.33588/rn.7602.2021201 PubMed PMID: 36631965; PubMed Central PMCID: PMC10364038.
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. Neurol Barc Spain. 2017;32(1):1-5. doi:10.1016/j.nrl.2014.09.007 PubMed PMID: 25449965.
8. 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. marzo de 2023;38(2):75-81. doi:10.1016/j.nrleng.2020.06.013 PubMed PMID: 35249845.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Imaavy. International non-proprietary name: nipocalimab. Procedure No. EMEA/H/C/006379/0000 [Internet]. 2025. Report EMA/CHMP/290491/2025-Rev. 1. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imaavy-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis. junio de 2014;15(4):167-78. doi:10.1097/CND.000000000000034 PubMed PMID: 24872217.
11. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. J Neurol Sci. 15 de octubre de 2016;369:294-302. doi:10.1016/j.jns.2016.08.057 PubMed PMID: 27653912.
12. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci. diciembre de 2012;1274:114-9. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06817.x PubMed PMID: 23252905.
13. 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. junio de 2022;65(6):630-9. doi:10.1002/mus.27476 PubMed PMID: 34989427; PubMed Central PMCID: PMC9302997.
14. Sociedad Española de Neurología (SEN). Protocolo de tratamiento para la Miastenia Gravis generalizada con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (MGg AChR+). Documento de consenso. 2023.
15. 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. 26 de julio de 2016;87(4):419-25. doi:10.1212/WNL.0000000000002790 PubMed PMID: 27358333; PubMed Central PMCID: PMC4977114.
16. 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. 19 de enero de 2021;96(3):114-22. doi:10.1212/WNL.0000000000001124 PubMed PMID: 33144515; PubMed Central PMCID: PMC7884987.
17. De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. Acta Neurol Belg. agosto de 2024;124(4):1371-83. doi:10.1007/s13760-024-02552-7 PubMed PMID: 38649556; PubMed Central PMCID: PMC11266451.
18. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. Eur J Neurol. mayo de 2024;31(5):e16229. doi:10.1111/ene.16229 PubMed PMID: 38321574; PubMed Central PMCID: PMC11236053.
19. FICHA TECNICA IMAAVY 185 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 22 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251989001/FT_1251989001.html

20. FICHA TECNICA RYSTIGGO 140 MG/ML SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 22 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231780001/FT_1231780001.html
21. FICHA TECNICA SOLIRIS 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 22 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html
22. FICHA TECNICA ULTOMIRIS 1100 mg/11 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 22 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191371003/FT_1191371003.html
23. FICHA TECNICA UPLIZNA 100 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 22 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211602001/FT_1211602001.html
24. FICHA TECNICA VYVGART 1.000 MG SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 22 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221674002/FT_1221674002.html
25. FICHA TECNICA ZILBRYSQ 16,6 MG, SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 22 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231764001/FT_1231764001.html
26. 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*. 17 de marzo de 2020;94(11):e1171-80. doi:10.1212/WNL.0000000000008903 PubMed PMID: 32071167; PubMed Central PMCID: PMC7220233.
27. Antozzi C, Vu T, Ramchandren S, Nowak RJ, Farmakidis C, Bril V, et al. Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *LANCET Neurol*. 2025;24(2):2. doi:10.1016/s1474-4422(24)00498-8
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung. Efgartigimod alfa (Vyvgart). Modul 4 A [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6020/2022_08_31_Modul4A_Efgartigimod_alfa.pdf
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Rystiggo. International non-proprietary name: Rozanolixizumab. Procedure No. EMEA/H/C/005824/0000 [Internet]. 2023. Report EMA/CHMP/535512/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf
30. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Vyvgart. International non-proprietary name: Efgartigimod alfa. Procedure No. EMEA/H/C/005849/II/0020 [Internet]. Report EMA/166659/2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyvgart-h-c-005849-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf
31. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Eculizumab and Efgartigimod for the Treatment of Myasthenia Gravis: Effectiveness and Value [Internet]. 2021. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Draft-Evidence-Report_072221.pdf
32. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: Pooled analysis of the Phase 3 MycarinG study and two open-label extensions. *J Neuromuscul Dis*. marzo de 2025;12(2):218-30. doi:10.1177/22143602241305511 PubMed PMID: 40033991; PubMed Central PMCID: PMC13142871.
33. Howard JF, Bril 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*. 2023;14:1284444. doi:10.3389/fneur.2023.1284444 PubMed PMID: 38318236; PubMed Central PMCID: PMC10842202.
34. Jacob S, Hashim M, Hutton B, Gandhi K, Van Sanden S, Slowik R, et al. Indirect Comparison of Nipocalimab Versus Efgartigimod and Rozanolixizumab in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis. *Adv Ther*. mayo de 2026;43(5):2125-38. doi:10.1007/s12325-026-03543-1 PubMed PMID: 41817915; PubMed Central PMCID: PMC13156109.
35. Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons - Public Health [Internet]. 2024 [citado 19 de mayo de 2026]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/publications/methodological-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en
36. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons - Public Health [Internet]. [citado 16 de julio de 2026]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/publications/practical-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report for Ultomiris. International non-proprietary name: ravulizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004954/0026 [Internet]. 2022. Report 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

38. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Zilbrysq. International non-proprietary name: Zilucoplan. Procedure No. EMEA/H/C/005450/0000 [Internet]. 2023. Report EMA/CHMP/439661/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zilbrysq-epar-public-assessment-report_en.pdf
39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Uplizna. International non-proprietary name: Inebilizumab. Procedure No. EMA/VR/0000257358 [Internet]. 2025. Report EMADOC-1700519818-2662399. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/uplizna-vr-0000257358-epar-assessment-report-variation_en.pdf
40. 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.* diciembre de 2023;30(12):3854-67. doi:10.1111/ene.15872 PubMed PMID: 37204031.
41. 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.* 2023;14:1280226. doi:10.3389/fimmu.2023.1280226 PubMed PMID: 38022544; PubMed Central PMCID: PMC10663412.
42. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan designation withdrawal assessment report for Zilbrysq (zilucoplan). Treatment of myasthenia gravis. EU/3/22/2650 [Internet]. 2023. Report EMA/OD/0000120845. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zilbrysq-orphan-designation-withdrawal-assessment-report_en.pdf
43. 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.* junio de 2024;41(6):2486-99. doi:10.1007/s12325-024-02856-3 PubMed PMID: 38642198; PubMed Central PMCID: PMC11133097.
44. Zhong H, Li Z, Li X, Wu Z, Yan C, Luo S, et al. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol.* 2024;15:1479685. doi:10.3389/fneur.2024.1479685 PubMed PMID: 39529623; PubMed Central PMCID: PMC11551044.
45. Akhtar M, Akhtar M, Farooqi HA, Maryam A, Muzammil A, Hanif U, et al. Efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with Myasthenia gravis: An updated systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* julio de 2025;254:108910. doi:10.1016/j.clineuro.2025.108910 PubMed PMID: 40288289.
46. Li J, Wu X, Chu T, Tan X, Wang S, Qu R, et al. The efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* mayo de 2024;271(5):2298-308. doi:10.1007/s00415-024-12247-x PubMed PMID: 38431900.
47. 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.* febrero de 2024;38(2):93-104. doi:10.1007/s40263-024-01062-7 PubMed PMID: 38300476.
48. Konno S, Uchi T, Kihara H, Sugimoto H. Real-World Case Series of Efgartigimod for Japanese Generalized Myasthenia Gravis: Well-Tailored Treatment Cycle Intervals Contribute to Sustained Symptom Control. *Biomedicines.* 30 de mayo de 2024;12(6):1214. doi:10.3390/biomedicines12061214 PubMed PMID: 38927421; PubMed Central PMCID: PMC11200869.
49. Scheiner CA, Masuda M, Hagenacker T, Powell L, Jayasinghe P, Johnston K, et al. Assessing the symptom control provided by ravulizumab or efgartigimod in myasthenia gravis: an evaluation of the patient experience of two different treatment approaches. *Curr Med Res Opin.* mayo de 2025;41(5):817-27. doi:10.1080/03007995.2025.2497906 PubMed PMID: 40293925.