

Efgartigimod alfa en miastenia gravis generalizada

▼VYVGART® (Argenx BV)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fernández Moriano C. Efgartigimod alfa (▼Vyvgart®) en miastenia gravis generalizada. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(473): 500-509

Efgartigimod alfa (en adelante, EfgA) es un nuevo fármaco biológico que consiste en un fragmento de anticuerpo IgG específicamente diseñado para unirse con alta afinidad y selectividad al receptor neonatal para el Fc (FcRn) humano, de manera que provoca una reducción de las inmunoglobulinas IgG circulantes, incluidos los autoanticuerpos IgG patogénicos que predominan en los pacientes con miastenia gravis (MG), esto es, los dirigidos frente a los receptores de acetilcolina de la placa motora, causa subyacente en la patogénesis de la enfermedad. Con base en este mecanismo, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para su uso por vía intravenosa y en pauta de dosificación variable como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MG generalizada (MGg) con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina.

La eficacia clínica del nuevo fármaco se evaluó en un estudio fase 3 aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado, cuya variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes seropositivos con MGg que, tras el primer ciclo de tratamiento, tenían respuesta clínica, entendida ésta como una mejora frente al estado basal de al menos 2 puntos en la escala MG-AVD sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas, produciéndose esa respuesta no más allá de 1 semana tras la última perfusión.

El tratamiento con EfgA permitió obtener un beneficio clínico estadísticamente significativo en comparación con placebo en términos de la variable primaria: desde una puntuación mediana basal de 9 puntos (indicativo de escaso control de la enfermedad), en pacientes seropositivos indujo una reducción promedio de -4 puntos, con una proporción de respondedores del 67 % y una diferencia de 38 puntos frente a placebo (respuesta del 30 %), lo que

determina una probabilidad 5 veces mayor de alcanzar una mejoría clínicamente relevante.

El perfil toxicológico del nuevo fármaco parece aceptable, con una incidencia de eventos adversos inferior a placebo (77 % vs. 84 %), relacionados con el tratamiento en menos de un tercio de los pacientes (31 % vs. 27 % con placebo). En su mayoría leves-moderados en severidad, solo se observa una mayor frecuencia con EfgA en las infecciones del tracto respiratorio superior (11 %, excluyendo nasofaringitis) y del tracto urinario (10 %), como podía esperarse a la vista de su mecanismo de acción. Los eventos adversos graves son escasos (5 % vs. 8 % con placebo), ninguno con desenlace fatal.

Estamos, pues, ante un fármaco que inaugura una ruta terapéutica en su indicación y que muy probablemente se erigirá como una alternativa interesante en pacientes adultos con MGg sintomática, si bien se requieren más datos de eficacia y seguridad en su uso en tratamientos de mantenimiento a largo plazo y su posible uso en monoterapia (todavía se desconoce su efecto) para sacar conclusiones sólidas. Su mecanismo lleva asociado el riesgo de reducir los niveles de otros monoclonales tipo IgG (como ocurre con los fármacos anti-C5), por lo que habrá que tener precaución y espaciar su administración tras un cambio de tratamiento. En conclusión, efgartigimod alfa constituye una novedosa alternativa terapéutica en la miastenia grave, si bien su indicación autorizada –como complemento de la terapia estándar– sugiere que el nuevo fármaco no implica un cambio profundo en la terapéutica de esta enfermedad rara.

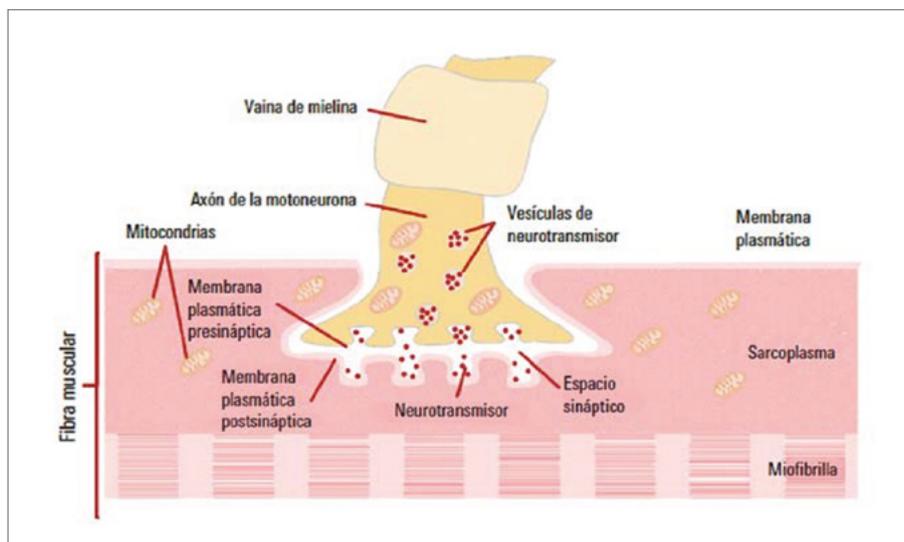
Aspectos fisiopatológicos

La **miastenia grave** (en adelante, MG), también conocida como *miastenia gravis* o *enfermedad de Goldflam*, es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza en esencia por la existencia de debilidad extrema, especialmente en los músculos esqueléticos faciales, perioculares y de la cintura.

Descrita por primera vez por Thomas Willis en 1672, se considera una enfermedad rara por afectar a aproximadamente a un promedio de 2 personas de cada 10 000 habitantes en Europa, si bien en el norte de Europa su prevalencia puede ser hasta 3 veces superior. En España se estima una prevalencia de entre 2,6 y 3,3 casos por cada 10 000 habitantes, mientras que, a nivel global, se ha calculado una incidencia anual de 8 a 10 casos y una prevalencia de 150-250 casos por millón de personas (Carr *et al.*, 2010).

La causa primaria de esta patología neuromuscular de carácter crónico es desconocida, pero su fisiopatología parece relacionarse con la producción anómala, posiblemente por señales procedentes del timo, de **anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina** (en adelante, anticuerpos anti-AchR) –o que se unen a las moléculas funcionalmente relacionadas– existentes en la membrana postsináptica en la placa neuromuscular del músculo estriado (**Figura 1**), que verán reducido su número. Dichos anticuerpos impiden la actuación del neurotransmisor sobre los receptores y, por tanto, la estimulación de la fibra muscular: la consecuencia es la inadecuada respuesta muscular al estímulo nervioso y la sensación de fatiga en los grupos musculares más afectados. En el 85 % de los pacientes afectados de MG generalizada pueden detectarse anticuerpos

Figura 1. Esquema de la sinapsis neuromuscular.



anti-AChR (son *seropositivos*), mientras que en el 15 % restante no se detectan (*seronegativos*) pero su suero contiene otros factores autoinmunes¹.

La MG puede desarrollarse a cualquier edad y solo un 10 % de los casos se manifiestan en la infancia. Existe una forma neonatal que afecta transitoriamente al recién nacido, observándose en el 10-15 % de los hijos de madres miasténicas: se manifiesta como debilidad para chupar (pecho o biberón) y llorar, y suele resolverse en menos de 1 mes mediante intubación y alimentación nasogástrica, así como con el correspondiente tratamiento farmacológico. Solo en casos muy excepcionales, los anticuerpos anti-receptor colinérgico pueden llegar a provocar una artrogriposis múltiple congénita, un grave síndrome que provoca múltiples deformidades.

En menores de 40 años la MG predomina en mujeres, si bien a edades posteriores (especialmente > 50 años) es más frecuente en hombres. Esta forma mayoritaria de la edad adulta se asocia con cierta frecuencia a otras

patologías de origen autoinmune (tales como la artritis reumatoide, hiper o hipotiroidismo, polimiositis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, pénfigo o anemia falciforme, entre otras) y existe una asociación positiva con el antígeno HLAB8. Además, el 70 % de los casos se asocian a hiperplasia del timo, que en el 5 % de los pacientes se debe a enfermedades tiroideas y, en un 10-15 %, de los pacientes a una tumoración (timoma)². Se ha descrito, por último, que algunos casos de MG pueden estar inducidos por algunas terapias (D-penicilamina, interferón alfa y trasplante de médula ósea) o relacionadas con una infección inicial (por ejemplo, con el virus de Epstein-Barr).

En cualquier caso, las manifestaciones de la MG no son homogéneas en todos los pacientes, distinguiéndose hasta **4 formas de presentación clínica**:

- Grupo I o **miastenia grave ocular**: cuando los síntomas están restringidos a la musculatura de los ojos; suele afectar al 15 % de los pacientes con la enfermedad.

1 Entre los pacientes seronegativos, hasta un 30-50 % presenta anticuerpos IgG contra la tirosina cinasa específica del músculo MuSK (*muscle-specific tyrosine kinase*) y el resto pueden tener anticuerpos para otros antígenos (por ejemplo, la proteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad -LRP4) o ser doble seronegativos (anticuerpos no detectados o no identificados).

2 Estos casos de MG tienen mayor incidencia entre los 40 y los 50 años y menor prevalencia en sujetos seronegativos y niños; los casos sin timoma presentan dos picos de incidencia, uno entre los 10 y los 30 años, y otro entre los 60 y los 70 años.

- Grupo II o **miastenia grave generalizada** (en adelante, MGg): se subdivide en leve o moderada según la severidad del cuadro, y representa la mayoría de pacientes con MG.
- Grupo III o forma **grave**: de presentación **aguda**, con afectación de la musculatura respiratoria.
- Grupo IV o forma **crónica**: en ella pueden verse implicados los músculos de la zona pélvica y de las extremidades inferiores.

En líneas generales, la enfermedad evoluciona por **brotes**, sobre todo en los primeros años desde su debut³, alternando periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas (rara vez completa o permanente), ambos de duración variable. La **debilidad de los músculos oculares externos** es la afectación inicial más común (presente en ≥ 65 % de los pacientes, acabará afectando al 90 %): los síntomas más comunes son ptosis palpebral y diplopía. Escasos pacientes crónicos (15 %) tienen exclusivamente síntomas oculares, siendo también característica la **debilidad de las piernas** que aumenta durante el ejercicio físico, motivo por el que los pacientes se fatigan rápidamente ante un mínimo paseo, en un grado variable durante el día y entre distintos días. Tampoco es raro observar **pérdida de masa muscular**: la afectación de los hombros puede dificultar levantar los brazos por encima de la cabeza e incluso peinarse, resultándole al paciente más sencillo flexionar los brazos que extenderlos, si bien el tono es normal y se mantienen los reflejos. Otra manifestación típica es la **afectación bulbar**, que

determina la pérdida de expresión facial, impidiendo o dificultando en gran medida a los pacientes algunas expresiones como la sonrisa (o hacen que ésta aparezca como un gruñido) o la capacidad para silbar o hablar (arrastran palabras y se ve dificultada la pronunciación correcta); además, la debilidad de los músculos del cuello puede dar lugar a que el paciente necesite sujeción de su mandíbula. Por todo ello, las actividades de la vida diaria y la calidad de vida se ven afectadas sustancialmente.

Finalmente, la **afectación de la musculatura respiratoria** conduce a una respiración rápida y superficial, e incluso a cuadros de insuficiencia respiratoria; también puede afectar a la deglución. El agravamiento agudo de la debilidad de esta musculatura puede conducir a una *crisis miasténica*, posiblemente desencadenada por múltiples causas: cirugía, infecciones, crisis emocionales, traumatismos, embarazo o un inadecuado tratamiento farmacológico (por ejemplo, ciertos antibióticos o bloqueantes neuromusculares). Estas crisis suelen comenzar a manifestarse por una intensificación de la dificultad para hablar, masticar, tragar, así como para respirar, y requieren un tratamiento hospitalario especializado, con especial énfasis en lo referente al soporte respiratorio con ventilación mecánica, crítico en estos pacientes.

El **diagnóstico** de la MG suele basarse en la combinación de signos y/o síntomas relevantes⁴, y se puede confirmar mediante la observación de la respuesta a la administración de edrofonio, un fármaco anticolinesterásico clásico de acción corta y administra-

ción por vía intravenosa. A esta prueba se la conoce como *test Tensilon* (denominación comercial del edrofonio en los EE.UU.): cuando da un resultado positivo, aunque no específico para la MG (tiene resultados similares en el síndrome de Lambert-Eaton y la miastenia congénita), se detectan anticuerpos anti-AchR en el 85 % de los pacientes. A nivel individual existe una buena correlación entre el título de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad, pero hay gran heterogeneidad a nivel interindividual.

Desde el punto de vista del tratamiento, los **objetivos** terapéuticos en la MG son paliar la sintomatología que supone la limitación funcional del paciente y reducir o suprimir la respuesta inmunitaria anómala con la menor inmunosupresión e incidencia de eventos adversos posibles. Para ello, el abordaje debe ser individualizado y depende de varios factores: edad, gravedad y ritmo de progresión.

Entre las técnicas quirúrgicas, la **extirpación del timo** o timectomía se debe llevar a cabo en todos los pacientes con timoma, y se recomienda también en adultos seropositivos con MGg de hasta 50 años o en pacientes seronegativos refractarios a otras terapias⁵. Aunque con efectos retardados (su eficacia es notable tras 1-5 años), es capaz de reducir progresivamente los títulos de anticuerpos anti-AchR, permitiendo, si no la remisión completa de la enfermedad (que se puede alcanzar en 1 de cada 4 pacientes), al menos una mejoría importante que favorece una reducción de la medicación y del riesgo de crisis miasténica (lo consiguen casi la mitad de los pacientes sin timo).

3 En general, el nivel más grave de debilidad y la tasa mayor de mortalidad se registran durante los 2 primeros años desde las primeras manifestaciones de la enfermedad.

4 Se dispone de distintas herramientas para medir el estado clínico de los pacientes con MG. El **test cuantitativo de miastenia gravis** o **test MGC** (QMG, por sus siglas en inglés) es una escala de 13 ítems, evaluados por un clínico, que ha sido considerada mucho tiempo el método de referencia como variable principal en ensayos clínicos: mide la debilidad muscular con una puntuación global de entre 0 y 39 puntos, donde las puntuaciones más altas indican un deterioro más grave. No obstante, cada vez es más habitual el uso de la escala validada **MG-AVD** (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), desarrollada para evaluar los síntomas y el impacto de la MG en las actividades de la vida diaria: consta de 8 ítems, cada uno de los cuales se valora por el paciente con una puntuación de 0 a 3; así, con una puntuación total posible que oscila entre 0 y 24 puntos, las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro funcional.

5 Los pacientes miasténicos con sintomatología exclusivamente ocular o de desarrollo tardío de la enfermedad raramente obtienen algún beneficio con la resección quirúrgica del timo.

El tratamiento sintomático de la MG se basa en el empleo de **fármacos anticolinesterásicos**, o sea, inhibidores de la acetilcolinesterasa que incrementan la concentración y la duración de la presencia de la acetilcolina en la hendidura sináptica, con el fin de potenciar su efecto natural sobre los receptores colinérgicos de la placa motora que se mantengan funcionales (en músculos estriados y lisos). Al potenciar la transmisión neuromuscular, mejoran los síntomas en la mayoría de los pacientes: producen un marcado beneficio en aquellos con síntomas leves, corrigiendo completamente la debilidad muscular o amortiguando la de los casos moderadamente severos.

La **piridostigmina** por vía oral es el principal anticolinesterásico para tratamiento crónico, el más ampliamente usado desde el inicio para todas las formas clínicas de la enfermedad. En España también está disponible la **neostigmina** y el ya citado edrofonio, pero éstos suelen usarse administrados por vía parenteral principalmente en el diagnóstico de la MG. El espectro de eventos adversos asociados a este tipo de fármacos no es pequeño (aumento de la salivación y la secreción bronquial, diarrea, náuseas, bradicardia, sudoración, fasciculaciones y calambres musculares), pero el principal problema derivado de su uso es la dificultad de encontrar el punto de equilibrio adecuado entre el bloqueo miasténico, por falta de estímulo colinérgico, y el bloqueo colinérgico⁶, resultante de una sobreactividad en la placa motora por dosis excesivas de fármacos anticolinesterásicos.

Se acepta que si la dosificación de anticolinesterásicos es inferior a la necesaria o la propia enfermedad sufre un proceso de agravamiento, se puede llegar a producir una **crisis miasténica**, más frecuente tras la realización de ejercicio físico intenso o durante el curso de procesos infecciosos agudos, en la cual el paciente puede llegar a ser incapaz de mantener el flujo respiratorio por medios propios y requiere ventilación asistida. Se estima que entre el 15 y el 20 % de los pacientes con MG sufren una crisis miasténica al menos una vez en su vida, siendo esta una complicación potencialmente mortal.

Sea como fuere, las remisiones espontáneas de la enfermedad con estos tratamientos en exclusiva no son frecuentes (en torno al 20 %) y, por ello, es muy común el empleo –eventual o crónico– de terapias combinadas con **inmunosupresores**, especialmente en las formas generalizadas. De hecho, el tratamiento sistémico crónico con **corticoides** –lo más usual, pese a no tener la indicación específica aprobada en la UE– o con otros **inmunosupresores no esteroideos** (cuando se contraindican, rechazan o requieren dosis muy elevadas de corticoides) pretende reducir la respuesta inmunitaria, impidiendo o limitando la producción de nuevos anticuerpos anti-AchR de la placa motora. Los inmunosupresores no esteroideos que se emplean en MG, solos o en combinación con corticoides y/o anticolinesterásicos, son azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, ciclosporina y metotrexato, si bien la evidencia disponible en cuanto al beneficio clínico

que aportan en MG es limitada y, en algunos casos, hasta controvertida.

Para un mayor detalle sobre la farmacoterapia inmunosupresora de la MG se recomienda consultar el artículo de revisión previamente publicado en esta revista (Fernández-Moriano, 2020).

Adicionalmente, si se precisa un efecto rápido y a corto plazo, es común recurrir a la **plasmaféresis**⁷ para extraer el exceso de anticuerpos presentes en la sangre o a la administración intravenosa de **inmunoglobulinas**⁸ (de tipo IgG) para neutralizar los anticuerpos anti-AchR. Ambas opciones tienen una duración de acción más breve que el uso de inmunosupresores, pero son útiles en el abordaje de crisis miasténicas, como terapia puente hasta conseguir el efecto de otros inmunosupresores y para prevenir las exacerbaciones de los corticosteroides, en pacientes con insuficiencia respiratoria o disfagia y como preparación para la cirugía (también timectomía) en pacientes con alteración bulbar (Narayanawami *et al.*, 2021).

Se considerarán **refractarios** aquellos pacientes con MG que no responden o mantienen síntomas pese al tratamiento a largo plazo con corticoides y al menos dos terapias inmunosupresoras distintas a dosis adecuadas, o bien que sufren efectos adversos graves al tratamiento inmunosupresor. Se estima que son refractarios en torno a un 10-15 % de los pacientes con MG; en España, en torno a un 12 % de los pacientes no están bien controlados en esas circunstancias.

6 En caso de bloqueo colinérgico, la administración continuada de este tipo de fármacos podría llegar a provocar una parálisis respiratoria, en lo que se conoce como una **crisis colinérgica**, que podría requerir la utilización de ventilación asistida y agentes anticolinérgicos, como la atropina, o incluso plasmaféresis. Afortunadamente, los signos y síntomas característicos de las crisis colinérgicas pueden ser fácilmente detectados por el propio paciente (temblores y contracturas musculares repetidas, sudoración y saturación profusas, y contracción pupilar), permitiéndole la adopción de medidas correctivas y el ingreso hospitalario por decisión propia.

7 La plasmaféresis o recambio del plasma es un procedimiento por el que se separan ciertas células del plasma sanguíneo, retornándose a continuación solo las células al paciente. Aunque pueden alcanzarse tasas de mejoría de hasta el 75 %, su eficacia en MG, que se mantiene de 3 a 5 semanas, no se considera superior a la de la terapia inmunosupresora, pero puede aplicarse de forma repetida en pacientes con debilidad muscular crónica grave cuando los inmunosupresores no estén indicados o no produzcan el resultado deseado.

8 Con mayor facilidad técnica que la plasmaféresis, limitados datos clínicos sugieren que las IgG intravenosas mejoran los síntomas en dos tercios de los pacientes, aunque su efecto tarda en aparecer entre 1 y 2 semanas y su duración se limita a unas pocas semanas o meses. No hay consenso sobre si se prefiere antes o después de la plasmaféresis cuando se tratan pacientes con enfermedad agravada, para timectomía en pacientes débiles y como adyuvante de inmunosupresores para reducir sus efectos secundarios a largo plazo.

En tal contexto terapéutico, para el que ya se ha citado la posibilidad de recurrir a plasmaféresis o Ig intravenosas, así como a inmunosupresores como ciclofosfamida o rituximab, en los últimos años se han incorporado dos nuevas alternativas constituidas por fármacos biológicos. **Eculizumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente frente a la proteína C5 del sistema del complemento, está indicado para pacientes refractarios

de > 6 años con MGg refractaria que sean seropositivos para los anticuerpos anti-AChR, aunque la eficacia clínica del tratamiento es limitada (Fernández-Moriano, 2020). Más recientemente (2023) se ha comercializado con aprobación en adultos con MGg y anticuerpos positivos anti-AChR **ravulizumab**, otro monoclonal anti-C5 del complemento, diseñado a partir de eculizumab, que deberá usarse complementariamente

al tratamiento convencional. Sea como fuere, conocidos los problemas de seguridad de la terapéutica estándar, incluidos los efectos secundarios de la corticoterapia prolongada (puede empeorar la enfermedad de base en pacientes hipertensos, diabéticos, con cataratas o con problemas psiquiátricos), en pacientes que no se controlan adecuadamente sigue existiendo una necesidad médica no cubierta.

Acción y mecanismo

Efgartigimod alfa (en adelante, EfgA) es un nuevo fármaco biológico que consiste en un fragmento de anticuerpo IgG específicamente diseñado para unirse con alta afinidad y selectividad al receptor neonatal para el Fc (FcRn) humano, de manera que provoca una reducción de las inmunoglobulinas IgG circulantes, incluidos los autoanticuerpos IgG patogénicos que predominan en los pacientes con MG, esto es, los dirigidos frente a los receptores de acetilcolina de la placa motora, causa subyacente en la patogénesis de la enfermedad. Con base en este mecanismo, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para su uso por vía intravenosa y en pauta de dosificación variable como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina.

Se debe recordar que el receptor FcRn se expresa predominantemente en células endoteliales y células del linaje mielóide y contribuye a la homeostasis de las IgG, jugando un papel crucial en el reciclado de todos los subtipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) a la circulación mediante la inhibición de su entrada y degradación en los lisosomas de los complejos formados por la IgG y el FcRn; dichos receptores también participan del transporte transceular –transcitosis– de las IgG en los tejidos.

Ya se ha mencionado que, precisamente, son los autoanticuerpos de tipo IgG en la MG los que deterioran la transmisión neuromuscular al unirse no solo una mayoría a los receptores de la acetilcolina (AChR), sino algunos también frente a otros componentes postsinápticos de la placa motora, como el receptor de

tirosina cinasa muscular (MuSK) o a la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4).

En estudios *in vitro*, *in vivo* en modelos animales y en ensayos clínicos se ha demostrado que EfgA a dosis terapéuticas solo reduce los niveles de IgG sin afectar a los de otras inmunoglobulinas circulantes (IgA, IgD, IgE o IgM), ni a los de la albúmina, mostrando una semivida plasmática de 80 a 120 h. La reducción media máxima que aporta el nuevo fármaco está en el entorno del 60 % respecto a los niveles totales de IgG (o de autoanticuerpos frente a AChR) al inicio del tratamiento, afectando a todos los subtipos de IgG en grado similar, y recuperándose dichos niveles en aproximadamente 7-9 semanas tras suspender su administración (EMA, 2022; AEMPS, 2023).

Aspectos moleculares

El nuevo fármaco es un fragmento Fc derivado de la inmunoglobulina recombinante humana G1 (IgG1) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante. Consiste en un homodímero de dos cadenas peptídicas idénticas de 227 aminoácidos cada una, las cuales presentan N-glicosi-

lación en un residuo de asparagina y en las que el residuo de lisina en su extremo C-terminal está predominantemente recortado.

EfgA ha sido diseñado específicamente para que se aumente su afinidad –en el rango nanomolar– por el receptor neonatal para el Fc (FcRn) humano a

pH neutro respecto a las IgG normales mediante la introducción de mutaciones *Abdeg* (“*antibodies that enhance IgG degradation*”). Su peso molecular es de aproximadamente 54 kDa, de modo que se sitúa en el límite de las moléculas que se filtran por vía renal.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de efgartigimod alfa han sido evaluadas fundamentalmente en un único ensayo clínico pivotal de fase 3 (**estudio ADAPT**), con diseño multicéntrico y multinacional (56 centros en 15 países), aleatorizado, doblemente ciego y controlado por placebo, de 26 semanas –6 meses– de duración. Se incluyeron pacientes adultos que tuvieran diagnóstico de MG de clase II, III o IV según la *Fundación Americana de Miastenia Gravis*, con puntuación de ≥ 5 en la escala de actividades de la vida diaria MG-AVD y en tratamiento estable previo con anticolinesterásicos y/o inmunosupresores (esteroideos o no), mientras que se excluyeron candidatos con MG de clases I o V, ciertas infecciones virales activas, antecedentes de neoplasias malignas, pretratados con plasmaféresis o IgG intravenosas en el mes anterior al inicio, con timectomía 3 meses antes o con fármacos biológicos hasta 6 meses antes.

Un total de 167 pacientes, estratificados en base a su estatus serológico para autoanticuerpos, terapia concomitante con inmunosupresores no esteroideos y etnia, fueron aleatorizados (1:1) a recibir por vía intravenosa el nuevo fármaco⁹ (n= 84) o un placebo equivalente (n= 83) en varios ciclos durante 26 semanas, permitiéndose el mantenimiento de la terapia concomitante frente a la MGg, pero no cambios en la pauta o tipo de medicación ni tratamientos de rescate. Entre las características demográficas basales de los pacientes, balanceadas entre brazos de tratamiento (salvo la proporción de pacientes con timectomía previa), sobresalen las siguientes: mediana de edad al diagnóstico de 45 años

y de tiempo desde el diagnóstico de 7,5 años, un 71 % eran mujeres y un 84 % de raza blanca. La mayoría de los pacientes eran seropositivos para anticuerpos anti-AChR (77 %) y recibían anticolinesterásicos (80 %), corticoides (> 70 %) e inmunosupresores no esteroideos (60 %) a dosis estables; más del 80 % de los pacientes estaba en tratamiento con al menos dos clases de fármacos a la vez y la práctica totalidad (93 %) había recibido al menos 2 líneas antes del inicio.

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes seropositivos con MGg que, tras el primer ciclo de tratamiento, tenían respuesta clínica, entendida ésta como una mejora frente al estado basal de al menos 2 puntos en la escala MG-AVD sostenida durante al menos 4 semanas consecutivas, produciéndose esa respuesta no más allá de 1 semana tras la última perfusión. Además de la seguridad, algunas de las variables secundarias más relevantes se refirieron a la proporción de pacientes seropositivos respondedores según puntuación del test MGC (reducción de ≥ 3 puntos a más tardar 1 semana desde la última perfusión y sostenida durante 4 semanas seguidas), la proporción de pacientes de la población global –independientemente de la presencia de anticuerpos– con respuesta en la escala MG-AVD tras el primer ciclo o el porcentaje de tiempo en que los pacientes seropositivos tenían mejoría clínicamente relevante en esa escala.

Si se considera que la mediana de la puntuación basal de la escala MG-AVD en ambos brazos de tratamiento fue de 9,0 puntos y de la puntuación

del cuestionario MGC fue de 17, los resultados del análisis primario sobre la *población por intención de tratar modificada* (129 pacientes con al menos una medida de puntuación de la escala MG-AVD posterior a la basal) revelan que la tasa de respuesta entre los pacientes seropositivos en el ciclo 1 en términos de la escala MG-AVD (variable primaria) fue significativamente mayor en el grupo de EfgA que en el grupo control: **67,7 %** (44/65) vs. **29,7 %** con placebo (19/64), lo que supone una diferencia de 38 puntos porcentuales entre tratamientos y una probabilidad casi 5 veces mayor de alcanzar respuesta con el nuevo fármaco (OR: 4,95; IC_{95%} 2,21-11,53; p< 0,0001) (Howard *et al.*, 2021). El cambio medio desde el nivel basal en la puntuación de la escala MG-AVD fue de -4,1 puntos en el brazo experimental y de -1,3 puntos en el grupo placebo.

Dentro de las variables secundarias, en pacientes seropositivos se constató una tasa de respuesta para el test MGC tras el primer ciclo notablemente superior con EfgA: 63,1 % (41/65) frente al 14,1 % en el grupo control (9/64), o sea, una diferencia de 49 puntos y una probabilidad casi 11 veces de alcanzar respuesta con el nuevo fármaco (OR= 10,8; IC_{95%} 4,2-31,2; p< 0,0001). En la población global, con independencia de la presencia de autoanticuerpos, se vio algo similar, pues la proporción de pacientes respondedores en términos de la escala MG-AVD fue del 68 % con EfgA (57/68) frente al 37 % (31/83) en el grupo control (OR= 3,7 IC_{95%} 1,9-7,6; p< 0,0001). También se puso de manifiesto que, durante el segundo ciclo de tratamiento, los porcentajes de pacientes seropositivos

9 El primer ciclo de tratamiento duró 8 semanas y constó de 4 perfusiones de 10 mg/kg en 3 semanas, más 5 semanas de seguimiento, y fue sucedido por un periodo inter-ciclos de duración variable según respuesta clínica. Los ciclos posteriores (hasta un máximo de 3 ciclos en 26 semanas, todos de 4 perfusiones con intervalo mínimo de 3 días entre dosis) solo se hacían si se cumplía: haber completado el ciclo previo, puntuación total MG-AVD ≥ 5 puntos y más de la mitad de la puntuación debida a síntomas no oculares, o haber perdido respuesta tras un ciclo previo exitoso.

respondedores fueron similares a los descritos para el primer ciclo: tasas de respuesta del 70,6 % (30/51) con EfgA y del 25,6 % (11/43) con placebo respecto a la escala MG-AVD, y del 47,1 % (24/51) frente a 11,6 % (5/43), respectivamente, atendiendo a la puntuación del test MGC.

La limitación de la indicación del medicamento a los pacientes seropositivos se sustenta en un análisis por subgrupos de la respuesta en el test MG-AVD, que reflejó una ausencia de significación estadística en la comparativa entre tratamientos en pacientes japoneses (asiáticos) y en seronegativos, al observarse un efecto placebo importante: la respuesta al fármaco y a placebo fue del 43 % en ambos brazos en el subgrupo de japoneses, y del 68 % y el 63 %, respectivamente, entre aquellos sin anticuerpos anti-AChR. Por el contrario, los pacientes masculinos y los mayores de 65 años parecen beneficiarse de una mayor eficacia de EfgA, si bien el tamaño reducido de algunos de estos subgrupos pudo influenciar los resultados.

Asimismo, ciertos datos con carácter exploratorio reflejan que el efecto del fármaco fue rápido, con un inicio de la respuesta en las 2 semanas siguientes a la primera dosis en el 84 % de los pacientes seropositivos que fueron respondedores, más de la mitad en la primera semana. La duración del beneficio fue superior a 6 semanas en el 89 % de los pacientes con mejoría clínica y superior a 8 semanas en el 57 %, lo cual determinó que la mediana de tiempo hasta el 2º ciclo de tratamiento con EfgA alcanzara las 10 semanas desde la primera perfusión.

Los pacientes que completaron el ensayo pivotal han tenido la posibilidad de continuar en un estudio de extensión abierto ahora en marcha,

cuyos resultados aportarán certidumbre al perfil beneficio-riesgo del nuevo fármaco en el marco de una patología crónica que requiere tratamientos prolongados. En un primer corte de datos, 139 pacientes habían iniciado un primer ciclo de tratamiento, aunque un 21 % de ellos había interrumpido el tratamiento. El número máximo de ciclos completos fue 10 (4 pacientes comenzaron el ciclo 11) y la mediana de la duración de todos los ciclos superó los 50 días. La terapia con EfgA ha permitido que, en todos los ciclos, más del 90 % y del 50 % de los pacientes seropositivos hayan tenido una mejora de la puntuación total de la escala MG-AVD de al menos 2 y 5 puntos, respectivamente, respecto al valor basal (AEMPS, 2022; Heo, 2023).

Por último, si bien se tienen datos de **seguridad** procedentes de hasta 6 ensayos clínicos y un total de 143 pacientes tratados con EfgA (118 de ellos durante al menos 1 año), los más robustos se refieren a los pacientes enrolados en el estudio pivotal y apuntan a un perfil toxicológico relativamente benigno para el nuevo fármaco. Cabe destacar que la incidencia de eventos adversos emergentes durante el tratamiento fue incluso menor que con placebo (77 % vs. 84 % en el grupo control). Los eventos adversos se consideraron relacionados con el tratamiento en aproximadamente un tercio de los pacientes (31 % con EfgA vs. 27 % con placebo), siendo los más frecuentes la cefalea (29 % vs. 28 %), nasofaringitis (12 % vs. 18 %), otras infecciones del tracto respiratorio superior (11 % vs. 5 %), infección del tracto urinario (10 % vs. 5 %) y náuseas (8 % vs. 11 %). No obstante, la mayor parte de eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada, y la incidencia de eventos adversos considerados graves fue menor en el brazo experimental (5 % con EfgA y 8 % con placebo), ninguno de ellos notificado en más de 2 pacientes.

Por ende, la tasa de discontinuación fue baja (4 % tanto con el fármaco como con placebo) y tampoco se ha registrado ninguna muerte relacionada con el tratamiento.

Las infecciones se han calificado como eventos adversos de especial interés (46 % con EfgA y 37 % con placebo), aunque determinan la interrupción o suspensión del tratamiento en raras ocasiones (< 2 %) y solo sobresalen por su frecuencia frente a placebo las que afectan al tracto respiratorio superior y el tracto urinario. Es preciso indicar que no se han visto diferencias significativas en la frecuencia de infecciones según los distintos tratamientos de base usados concomitantemente en los ensayos, ni parece que sean más frecuentes con el aumento de ciclos de tratamiento con EfgA. Con respecto a la inmunogenicidad del fármaco en estudio, aunque no es desdeñable (se detectan anticuerpos antifármaco en el 21 % de los pacientes, neutralizantes en el 7 %), no parece influir en su perfil de seguridad.

Los datos preliminares del estudio de extensión apuntan a que la frecuencia y el tipo de eventos adversos se mantienen similares con el tratamiento a más largo plazo (> 6 meses); aunque la incidencia de eventos adversos graves es algo superior (15 %, destacando infecciones e infestaciones, trastornos del sistema nervioso y procesos neoplásicos¹⁰), esta se mantuvo constante de manera general con el incremento de número de ciclos de tratamiento.

10 Los datos de los estudios con EfgA en pacientes con MG y los disponibles de otros fármacos que reducen los niveles de IgG no sugieren una correlación entre los menores niveles de IgG y el desarrollo de cáncer, pero éste se considera un riesgo potencial del tratamiento, sujeto a futuras investigaciones.

Aspectos innovadores

Efgartigimod alfa es un nuevo agente biológico consistente en un fragmento de anticuerpo IgG diseñado para unirse con alta afinidad al receptor neonatal para el Fc (FcRn), el cual se expresa predominantemente en células endoteliales y del linaje mieloide y contribuye al reciclado de las IgG mediante la inhibición de su entrada y degradación en los lisosomas. Se comprende, pues, que la unión del fármaco bloquea las funciones normales del FcRn y provoca una reducción en torno a un 60 % de los niveles de IgG circulantes (sin afectar a otras inmunoglobulinas), incluidos los autoanticuerpos patogénicos que, en pacientes con miastenia gravis, se dirigen frente a los receptores de acetilcolina (AChR) en la placa motora y los destruyen, siendo esta la causa subyacente de una enfermedad crónica caracterizada por debilidad en la musculatura esquelética.

Con base en este mecanismo, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para su uso por vía intravenosa como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MG generalizada (MGg) con anticuerpos positivos frente a los AChR. Dicha aprobación se fundamentó en los datos de un único estudio fase 3 con un diseño (aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado) que se consideró adecuado por la EMA; igualmente adecuadas fueron las variables de medida empleadas, métodos estándar de la investigación clínica en MG. Las limitaciones en cuanto a duración (6 meses) y número de pacientes (N= 167) pueden considerarse también razonables por el contexto de una enfermedad rara con escasas opciones de tratamiento.

En el estudio ADAPT, la adición de ciclos de tratamiento con EfgA a los

fármacos anticolinesterásicos y/o inmunosupresora de base, probó un beneficio clínico estadísticamente significativo en comparación con placebo, en términos de respuesta según la escala auto-reportada MG-AVD: desde una puntuación mediana basal de 9 puntos (indicativo de escaso control a pesar de los tratamientos previos), en pacientes seropositivos indujo una reducción promedio de -4 puntos, con una proporción de respondedores del 67 % y una diferencia de 38 puntos frente a placebo (respuesta del 30 %), lo que determina una probabilidad 5 veces mayor de alcanzar mejoría clínicamente relevante. Además, también mejoró las capacidades funcionales de los pacientes seropositivos según el test MGC, medida en su caso por médicos: la tasa de respuesta creció desde el 14 % con placebo hasta el 63 % en los pacientes tratados con EfgA, lo que supone una probabilidad de respuesta de casi 11 veces más.

Los hallazgos de otras variables secundarias respaldan la eficacia del fármaco sobre la discapacidad funcional asociada a MG a lo largo de hasta 3 ciclos de tratamiento. Se debe destacar que la definición de paciente respondedor implicaba que la respuesta al tratamiento fuera rápida (menos de 1 semana desde la última infusión) y duradera (al menos 1 mes). Los datos de un estudio de extensión en marcha, aún preliminares, sugieren que la eficacia del fármaco se mantiene a largo plazo, al menos hasta 10 ciclos de tratamiento, pero todavía se requiere una evidencia mayor para concluir sobre su beneficio-riesgo en los tratamientos prolongados que puede requerir la MGg. Sin embargo, los análisis por subgrupos han puesto de manifiesto la ausencia de beneficio en pacientes sin auto-anticuerpos an-

ti-AChR (seronegativos), quienes han quedado excluidos de la indicación, si bien el tamaño reducido de dicho subgrupos en el estudio pudo influir en los resultados.

Por otra parte, el perfil toxicológico de EfgA parece aceptable y asociado a buena tolerabilidad, con una incidencia de eventos adversos inferior a placebo (77 % vs. 84 %), relacionados con el tratamiento en menos de un tercio de los pacientes (31 % vs. 27 % con placebo). En su mayoría leves-moderados en severidad, solo se observa una mayor frecuencia con EfgA en las infecciones del tracto respiratorio superior (11 %, excluyendo nasofaringitis) y del tracto urinario (10 %), como podía esperarse a la vista de su mecanismo de acción; no parece que sean más frecuentes con la mayor duración de uso. Los eventos adversos graves son escasos (5 % vs. 8 % con placebo), ninguno con desenlace fatal, lo cual se correlaciona con una baja tasa de discontinuación (4 %). Tampoco la inmunogenicidad del fármaco parece un motivo de preocupación desde el prisma de la seguridad.

En cuanto a su posicionamiento, algunas agencias reguladoras europeas, como la francesa y la alemana, se han pronunciado a favor del uso de EfgA en combinación con el tratamiento estándar (incluyendo el tratamiento inmunosupresor de 1ª línea) en pacientes adultos con MGg con anticuerpos contra AChR que permanecen sintomáticos, reconociendo que, si bien parece contrastado el beneficio clínico que aportará, en base a la evidencia actualmente disponible no se puede aseverar su superioridad, inferioridad o equivalencia respecto a otras alternativas biológicas.

Es preciso subrayar que no se dispone de comparaciones directas entre el nuevo fármaco y los ya disponibles ravulizumab¹¹ o eculizumab, con los que comparte espacio en el arsenal terapéutico. Más concretamente, tiene la misma indicación que ravulizumab, no restringida a pacientes refractarios al tratamiento convencional (como se restringe en el caso de eculizumab), lo que, según la EMA, puede suponer entre el 80-85 % de los pacientes con MGg.

Sí se han realizado, en cambio, algunas comparaciones indirectas de datos clínicos, aunque estas tienen una robustez estadística limitada por las diferencias del perfil de gravedad de los pacientes o los tiempos de medida de las variables, entre otros motivos. Sobresale un reciente meta-análisis en red que ha comparado la eficacia de 6 fármacos biológicos usados en MGg (incluidos EfgA, ravulizumab y eculizumab), algunos no aprobados en España. Sus resultados revelan

que solo había diferencias significativas en la puntuación de la escala MG-AVD en la comparación entre EfgA y rituximab, a favor del primero; la comparación en las puntuaciones del test MGC reveló diferencias entre EfgA y ravulizumab, y entre EfgA y rituximab, a favor del primero en ambos casos. Otro meta-análisis comparativo con datos de eculizumab, EfgA y placebo en pacientes seropositivos con MGg ha sugerido que el nuevo fármaco puede lograr una mejor respuesta inicial frente a placebo que con eculizumab en las escalas validadas (ICER, 2021). Todo apunta, por tanto, a que EfgA puede ser más eficaz que otros fármacos similares frente a las manifestaciones de la enfermedad.

Estamos, pues, ante un fármaco que inaugura una ruta terapéutica en su indicación y que muy probablemente se erigirá como una alternativa interesante en pacientes adultos con MGg sintomática, si bien se requieren

más datos de eficacia y seguridad en su uso en tratamientos de mantenimiento a largo plazo y su posible uso en monoterapia (todavía se desconoce su efecto) para sacar conclusiones sólidas. Su mecanismo lleva asociado el riesgo de reducir los niveles de otros monoclonales tipo IgG (como ocurre con los fármacos anti-C5), por lo que habrá que tener precaución y espaciar su administración tras un cambio de tratamiento. En conclusión, efgartigimod alfa constituye una novedosa alternativa terapéutica en la miastenia grave, si bien su indicación autorizada –como complemento de la terapia estándar– sugiere que el nuevo fármaco no implica un cambio profundo en la terapéutica de esta enfermedad rara.

11 Los resultados conducentes a la aprobación de la indicación para ravulizumab apuntan a una relevancia clínica incierta, no alcanzando el umbral de -2 puntos la diferencia en la puntuación de la escala MG-AVD entre los pacientes tratados con ravulizumab y los tratados con placebo; el análisis de la respuesta relevante solo mostró 11 puntos de diferencia entre grupos (64 % vs. 53 %).

Valoración

Efgartigimod alfa

▼ **VYVGART®** (Argenx B.V.)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA58. INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS.

Indicaciones autorizadas: complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con miastenia gravis generalizada (MGG) con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina (AChR).

INNOVACIÓN MODERADA ()**

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Eculizumab	Soliris	Alexion Pharma	2007
Ravulizumab	Ultomiris	Alexion Pharma	2021

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Vyvgart® (efgartigimod alfa).

2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221674001/FT_1221674001.html.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Efgartigimod alfa (Vyvgart®) en Miastenia Gravis Generalizada. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-173-Efgartigimod-alfa-vyvgar-miastenia.pdf>.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2010; 10: 46.

European Medicines Agency (EMA). Vyvgart®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/641081/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Patologías neuromusculares: avances farmacoterapéuticos recientes. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(438): 1186-1213.

Heo YA. Efgartigimod Alfa in Generalised Myasthenia Gravis: A Profile of Its Use. *CNS Drugs.* 2023; 37(5): 467-73. DOI: 10.1007/s40263-023-01000-z.

Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T et al.

Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(7): 526-36.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Eculizumab and Efgartigimod for the treatment of myasthenia gravis: effectiveness and value. Draft Evidence Report. 2021. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Draft-Evidence-Report_072221.pdf.

Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021; 96(3): 114-22. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011124.

Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of Innovative Therapies in Myasthenia Gravis: Systematic Review, Meta-Analysis and Network Meta-Analysis. *Eur J Neurol.* 2023; 30(12): 3854-67. DOI: 10.1111/ene.15872.