



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE “AMEDEO
AVOGADRO”**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

Tesi di laurea

**Nuove strategie biologiche nella Miastenia Gravis: valutazione clinica e
posizionamento terapeutico di nipocalimab**

Relatore

Prof. Salvatore Terrazzino

Candidato

Simone Di Gangi

Sessione estiva a.a. 2025/2026

INDICE

1. LISTA DELLE ABBREVIAZIONI.....	3
2. LA MIASTENIA GRAVIS.....	4
2.1. Definizione e cenni storici.....	4
2.2. Epidemiologia	5
2.3. Classificazione	6
2.4. Patogenesi.....	8
2.5. Manifestazioni cliniche.....	12
2.6. Metodi diagnostici	14
2.7. Approccio terapeutico	16
3. OBIETTIVO	18
4. NIPOCALIMAB	19
4.1. Introduzione al farmaco	19
4.2. Caratteristiche cliniche	21
4.3. Proprietà farmacologiche.....	26
4.4. Studi clinici e valutazione dell'efficacia.....	30
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....	41
6. BIBLIOGRAFIA	48
7. SITOGRAFIA	57

1. LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

ACh	Acetilcolina
AChR	Recettore dell'acetilcolina
EMA	European Medicines Agency
EOMG	Miastenia gravis a esordio precoce
EPP	Potenziale di placca terminale
Fab	Frammento di legame all'antigene
Fc	Frammento cristallizzabile
FcRn	Recettore neonatale per il frammento cristallizzabile
GNM	Giunzione neuromuscolare
LRP4	Proteina 4 correlata al recettore delle lipoproteine
mAb	Anticorpo monoclonale
MAC	Complesso di attacco della membrana
mEPP	Potenziale di placca terminale in miniatura spontaneo
MG	Miastenia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living
MGO	Miastenia gravis oculare
MSE	Espressione minima dei sintomi
MuSK	Chinasi muscolo-specifica
NSIST	Terapie immunosoppressive non steroidee
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
SNR	Stimolazione nervosa ripetitiva
SOC	Standard di cura
TEAE	Evento avverso emergente dal trattamento
VGCC	Canali del calcio voltaggio dipendenti
VGNAC	Canali del sodio voltaggio-dipendenti postsinaptici

2. LA MIASTENIA GRAVIS

2.1. Definizione e cenni storici

La miastenia gravis (MG) è una malattia autoimmune che colpisce le giunzioni neuromuscolari (GNM) a livello della membrana postsinaptica (*Gilhus NE et al., 2019*). La prima descrizione della malattia risale al 1672, anno in cui Thomas Willis nel suo libro *De Anima Brutorum* racconta di pazienti che stanno bene nelle prime ore del mattino e che perdono progressivamente le loro energie fino ad essere incapaci di muoversi o parlare. Tuttavia, il primo caso dettagliato della malattia è stato riportato nel 1868 a Parigi (*Keynes G, 1961; Deymeer F, 2020*). Per collocare storicamente la MG dalla seconda metà del 1800 fino ai giorni nostri, Deymeer F nella sua pubblicazione *History of Myasthenia Gravis Revisited* propone una suddivisione dell'evoluzione scientifica a proposito della MG suddivisa in quattro finestre temporali:

- Primo periodo (1868-1930): durante questi anni la malattia viene descritta in modo più preciso e nella riunione della società di psichiatria e neurologia di Berlino nel 1899 viene ufficialmente accettato il termine “miastenia grave”, inoltre vengono avviate indagini fisiologiche ed elettrofisiologiche preliminari a livello GNM (emerge il concetto di stimolazione nervosa ripetitiva). Viene investigata la possibilità che fossero delle tossine ad innescare la malattia, vengono notate delle associazioni tra MG e timo. Non avvengono sviluppi significativi per quanto riguarda il trattamento.
- Secondo periodo (1930-1960): in questo periodo continuano gli studi della GNM e viene scoperto il ruolo dell'acetilcolina (ACh) e del suo legame con il suo specifico recettore. La stimolazione nervosa ripetitiva (SNR) viene impiegata come test diagnostico per la prima volta. Vengono condotte indagini esplorative a proposito dell'autoimmunità. Per quanto riguarda il trattamento vengono implementati gli anticolinesterasici e la timectomia.
- Terzo periodo (1960-1990): questa è un'era rivoluzionaria per la MG in quanto è stato realizzato l'isolamento del recettore dell'acetilcolina (AChR) ed è stata osservata la sua carenza nella regione postsinaptica della GNM nella MG. Inoltre, sono stati definiti i meccanismi immunologici alla base

della malattia: è stata dimostrata la natura autoimmune della MG con la scoperta di anticorpi anti AChR. Tra le modalità di trattamento viene introdotta la ventilazione meccanica a pressione positiva, ed il trattamento immunosoppressivo (corticosteroidi e l'azatioprina, plasmaferesi e immunoglobuline per via endovenosa); il progresso nella terapia ha completamente cambiato la prognosi della MG.

- Quarto periodo (1990-2020): ulteriori ed approfondite indagini in campo immunologico hanno rivelato la scoperta di ulteriori auto anticorpi che possono essere coinvolti nella MG. La timestomia videotoracoscopica ha ridotto la morbidità e la mortalità associate all'intervento chirurgico. Sono emersi nuovi farmaci e vengono condotti nuovi studi clinici (Deymeer F, 2020).

2.2. Epidemiologia

Studi recenti hanno riscontrato un'incidenza annuale di MG di circa 20 casi per milione di persone e una prevalenza di circa 25 casi ogni 100.000 abitanti. La prevalenza della malattia è aumentata negli ultimi anni (Figura 1) a causa del maggior numero di persone anziane nella popolazione generale, ma anche per via del miglioramento dell'individuazione dei casi (Gilhus NE et al., 2025).

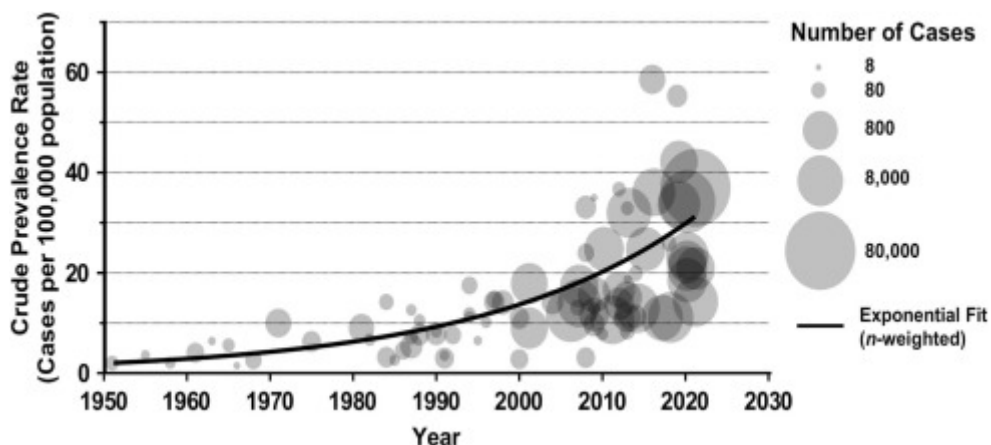


Figura 1. Epidemiologia della miastenia gravis (Gilhus NE et al., 2025).

Il grafico riporta la crescita esponenziale dei casi di MG individuati ogni 100.000 persone nel corso del tempo a partire dal 1950 fino ai tempi odierni.

I dati riguardanti l'incidenza della MG hanno mostrato variazioni nel tempo e tra diverse regioni geografiche, è da tenere in considerazione che la maggior parte degli studi epidemiologici su malattie rare ed eterogenee presenta limitazioni quali popolazioni di studio ridotte, criteri di inclusione, fonti di dati differenti e criteri diagnostici disomogenei. È comunque noto che l'etnia del soggetto, così come l'età ed il sesso possono influenzare la presentazione ed il decorso della malattia (*Bubuioc AM et al., 2021*). Per esempio, l'età di insorgenza è più alta nei caucasici, mentre il sesso femminile è più diffuso nelle popolazioni ispaniche, asiatiche e afroamericane (*Peragallo JH et al., 2016*). Riguardo al tasso di mortalità correlato alla MG i dati a disposizione sono limitati e complessi nella loro analisi a causa dell'eterogeneità clinica della malattia e della difficoltà nella selezione dei gruppi di controllo. Un recente studio pubblicato nel 2025, nel quale è stata confrontata la mortalità tra 436 pazienti affetti da MG con diagnosi avvenuta tra il 2000 ed il 2023 ha registrato un tasso di mortalità più elevato nei soggetti malati rispetto ai controlli di pari età e sesso provenienti da un'area demografica simile (*Khateb M et al., 2025*). Più comunemente la morte deriva da crisi miasteniche, che colpiscono circa il 15-20% dei pazienti affetti da MG: ad oggi la mortalità associata alla crisi miastenica è del 4% ed è generalmente il risultato di condizioni mediche concomitanti (*Wendell LC et al., 2011*).

2.3. Classificazione

AChR è una struttura che si trova nel tessuto muscolare e che, in seguito al legame con il neurotrasmettitore ACh, permette la normale contrazione dei muscoli (*Li H et al., 2024*). La chinasi muscolo-specifica (MuSK) è una proteina della GNM che svolge un'azione fondamentale nell'aggregazione di AChR e nella stabilizzazione e mantenimento delle placche neuromuscolari (*Witzemann V et al., 2013*).

La MG è, in circa l'80% dei pazienti, caratterizzata dalla presenza di anticorpi contro AChR (*Ojha PT et al., 2023*); invece un minor numero di casi presenta anticorpi contro la MuSK (*Cao M et al., 2020*) o contro la proteina 4 correlata al recettore delle lipoproteine (LRP4) (*Dziadkowiak E et al., 2024*). In base al tipo di

anticorpi presenti e alle caratteristiche cliniche, la MG può essere classificata in vari sottogruppi (Tabella 1):

- MG a esordio precoce (EOMG) (presenza di anticorpi anti AChR);
- MG a esordio tardivo (presenza di anticorpi anti AChR);
- MG associata al timoma;
- MG oculare (MGO);
- MG con anticorpi anti MuSK;
- MG con anticorpi anti LRP4;
- MG seronegativa (anticorpi non rilevati) (Saccà F et al., 2024).

La MuSK-MG si presenta con una maggiore atrofia muscolare rispetto alla AChR-MG (Borges LS et al., 2020); mentre la AChR-MG ha un esordio più tardivo ed una maggiore gravità dei sintomi rispetto alla LRP4-MG, quest'ultima ha una predominanza femminile così come la MuSK-MG (Bacchi S et al., 2018).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei sottogruppi di MG (Saccà F et al., 2024).

MG subtype	Antibody	IgG subtype	Age at onset	Sex	Thymus pathology
Early onset	AChR	Mainly IgG1 and IgG3	<50years	More frequent in females than males (F:M ratio 3:1)	Thymic lymphofollicular hyperplasia
Late onset	AChR	Mainly IgG1 and IgG3	>50years	Slightly more frequent in males than females (F:M ratio 1:1.15) especially after 60years of age	Usually normal (age-related thymus atrophy); rarely hyperplasia
Thymoma	AChR	Mainly IgG1 and IgG3	Varies		Thymoma
Ocular	AChR in 50% of patients; rarely MuSK	AChR: mainly IgG1 and IgG3; MuSK: mainly IgG4	Varies		Variable; hyperplasia in some patients
MuSK	MuSK	Mainly IgG4	Usually young adults; rarely in very old or children	85% female	Normal
Seronegative	None		Varies		Hyperplasia in some patients
LRP4	LRP4	IgG1 and IgG2	Varies but patients tend to present before 50years of age	Female predominance (F:M ratio 5:1)	Variable (normal, thymoma, thymic lymphofollicular hyperplasia)
East Asian	Low titer AChR		Prepubertal; <10–15 years but also very early onset (e.g., 1 year)	F:M ratio 1.3–1.6:1	Variable; hyperplasia in some patients

2.4. Patogenesi

La MG può manifestarsi come malattia autoimmune o come sindrome paraneoplastica associata a tumori del timo (*Romi F, 2011*). In linea generale, nei pazienti affetti da MG, l'alterazione dei meccanismi immunitari favorisce un'attivazione autoimmune delle cellule B mediata dai linfociti T CD4 + con conseguente sintesi di autoanticorpi ad alta affinità delle sottoclassi IgG1 e 3 o IgG4 (*Lazaridis K et al., 2020*). Questi autoanticorpi possono bersagliare target distinti (AChR, MuSK, LRP4), coinvolte nell'aggregazione degli AChR all'interno della membrana postsinaptica e nel mantenimento strutturale della sinapsi neuromuscolare. Ciò determina un'alterazione della trasmissione neuromuscolare e quindi la manifestazione clinica della malattia (*Melzer N et al., 2016*).

Meccanismi degli anticorpi anti-AChR

Gli autoanticorpi contro AChR sono principalmente dei sottotipi IgG1 e IgG3, questi sono bivalenti e agiscono andando ad attivare la via classica del sistema del complemento con conseguente assemblaggio del complesso di attacco della membrana (MAC) (*Vincent A, 2002*). L'afflusso di calcio tramite il MAC causa danni locali alla membrana, con rilascio di detriti contenenti AChR nella fessura sinaptica (*Tüzün E et al., 2013*). La membrana postsinaptica danneggiata mostra una risposta ridotta all'acetilcolina, questo è riscontrato nelle ampiezze ridotte di potenziale di placca terminale (EPP) e di potenziale di placca terminale in miniatura spontanei (mEPP). Il danno indotto da complemento causa anche una perdita dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, innalzando la soglia che l'EPP deve raggiungere per innescare il potenziale d'azione muscolare (*Ruff RL et al., 2008*). Inoltre, è stato osservato che l'attacco auto-anticorpale ad AChR, aumenta la velocità di internalizzazione e degradazione lisosomiale di questi ultimi, anche in assenza del complemento (*Loutrari H et al., 1992*). La Figura 2 raffigura graficamente la differenza tra una GNM sana e una GNM nella MG.

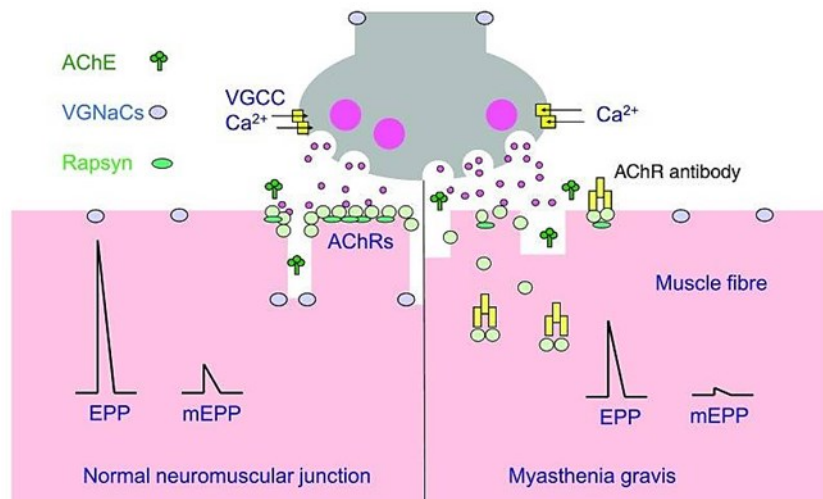


Figura 2. La giunzione neuromuscolare nella miastenia gravis (Phillips WD et al., 2016). Nella GNM sana (lato sinistro della Figura 2) il terminale nervoso rilascia quanti di acetilcolina tramite esocitosi, questo attiva i canali cationici intrinseci dei AChR nella membrana postsinaptica per produrre una piccola depolarizzazione transitoria chiamata mEPP. Il potenziale d'azione nervoso generato apre i canali del calcio voltaggio-dipendenti (VGCC) e innesca l'esocitosi di molti quanti di acetilcolina, producendo simultaneamente l'EPP. Negli individui sani, l'ampiezza dell'EPP è più che sufficiente per raggiungere la soglia necessaria ad attivare i canali del sodio voltaggio-dipendenti postsinaptici (VGNaC) e generare un potenziale d'azione muscolare. Nella GNM affetta da MG (lato destro della Figura 2), gli autoanticorpi provocano l'attivazione del complemento, causando danni all'architettura della membrana postsinaptica mediata dal MAC. Il numero di AChR postsinaptici viene ridotto in quanto ne viene indotta l'internalizzazione. La perdita AChR determina una riduzione dell'ampiezza di mEPP e di EPP, viene quindi impedita la generazione di potenziale di azione muscolare.

In breve, i meccanismi di azione (Figura 3) tramite i quale gli autoanticorpi anti AChR vanno ad interferire sulla trasduzione del segnale che normalmente induce la contrazione muscolare sono: blocco diretto di AChR, legame crociato che induce internalizzazione e degradazione oppure attivazione del complemento e appiattimento della membrana indotto da MAC (Sommer N et al., 2008).

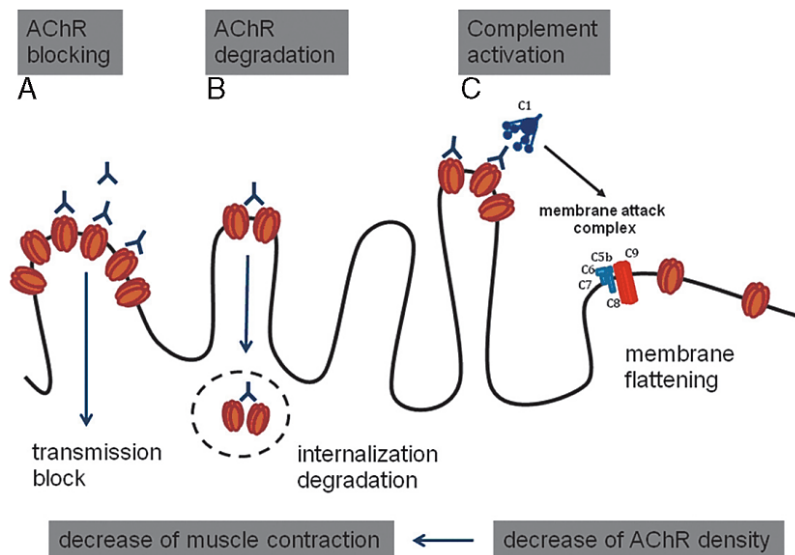


Figura 3. Meccanismo di azione degli anticorpi anti AChR (Sommer N et al., 2008).
 Gli anticorpi anti-AChR causano una diminuzione della contrazione muscolare attraverso tre vie principali: andando a bloccare direttamente AChR (A), andando a indurne la degradazione (B), oppure attivando la cascata del complemento (C).

Fattori come la velocità di diffusione degli anticorpi anti AChR dal siero alla fessura sinaptica di ogni GNM, la quantità di AChR presenti in questo spazio, gli eventuali meccanismi compensatori sinaptici ed il livello di espressione dei regolatori del complemento, vanno ad influenzare la variabilità della sintomatologia della malattia tra i vari pazienti; sembra infatti che ciascuno di questi fattori differisca tra gli individui della popolazione, questo fornisce una possibile spiegazione della variazione di debolezza e affaticamento che è caratteristica di tutte le forme di MG (Phillips WD et al., 2016). La riduzione di AChR nella membrana postsinaptica della GNM con MG rispetto alla GNM sana è mostrata nella Figura 4.

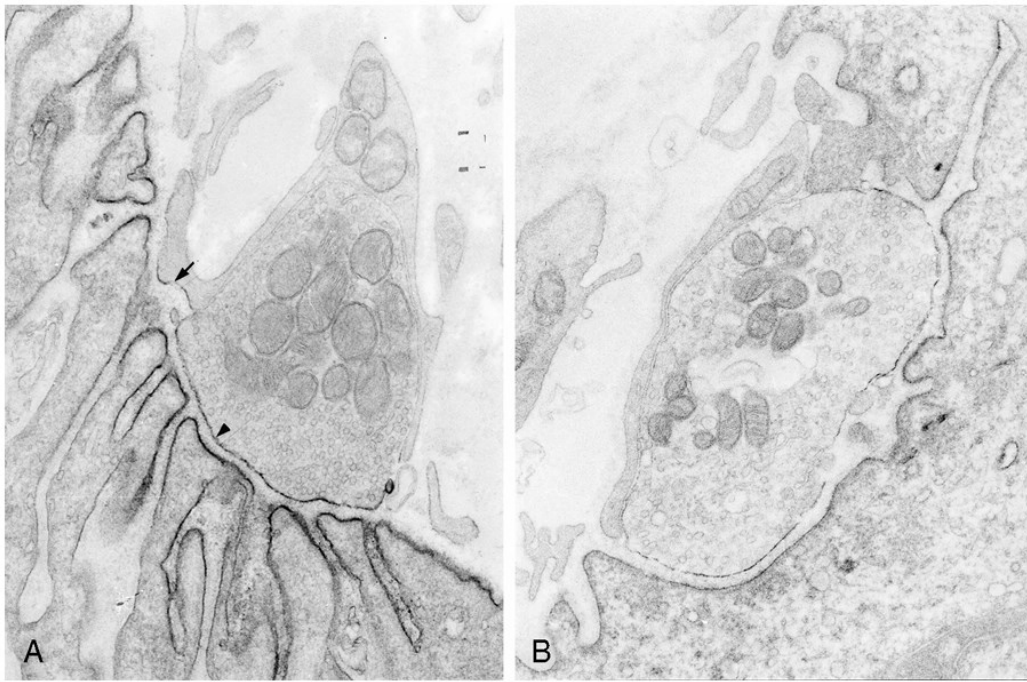


Figura 4. Recettore nicotinico dell'acetilcolina nella miastenia gravis (Sanders DB et al., 2008). Localizzazione ultrastrutturale di AChR nella placca motrice nel muscolo di un individuo sano (A) e in un paziente con MG (B): la colorazione dell'AChR osservata in A è praticamente assente in B.

Meccanismi degli anticorpi anti-MuSK

In vari studi effettuati su modelli animali è stata rilevata una compromissione della trasmissione neuromuscolare con riduzione delle ampiezze EPP, dovuta ad IgG anti-MuSK (Cole RN et al., 2008; Ghazanfari N et al., 2014).

Nei pazienti affetti da MG gli autoanticorpi anti MuSK sono del sottotipo IgG4 (McConville J et al., 2004). Le IgG4 sono monovalenti e non sono in grado di attivare la cascata del complemento; pertanto, nella MG indotta da anticorpi anti MuSK MG non entrano in gioco i meccanismi patogenetici classici della MG indotta da anticorpi anti AChR (Tao MH et al., 1991; Phillips WD et al., 2016).

La Figura 5 propone una grafica dell'effetto degli autoanticorpi anti MuSK nella MG. La proteina MuSK è localizzata nella membrana postsinaptica GNM, insieme all'AChR (Valenzuela DM et al., 1995). La funzione tirosin-chinasica della proteina MuSK viene attivata quando l'agrina, proteina fondamentale per la formazione e mantenimento della GNM, vi si lega mediante LRP4 (Ghazanfari N et al., 2011). Nei pazienti affetti da MG gli anticorpi che si legano alla MuSK bloccano l'assemblaggio e l'attivazione del complesso agrina-LRP4-MuSK,

l'effetto di questa mancata composizione impedisce la corretta segnalazione cellulare e quindi si osserva perdita accelerata di AChR dal cluster di AChR postsinaptici (Ghazanfari N et al., 2011; Konecny I et al., 2013). In conclusione, le IgG4 anti-MuSK ne bloccano l'attivazione naturale con una perdita progressiva di AChR dalla placca motrice inducendo quindi il fallimento sinaptico (Ghazanfari N et al., 2014).

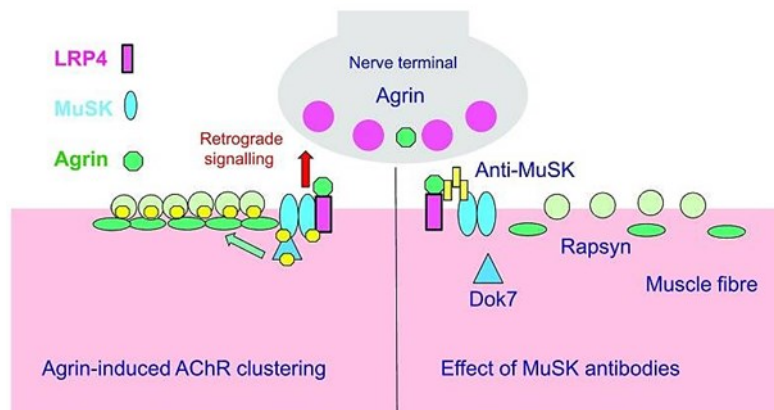


Figura 5. Inibizione di MuSK nella miastenia grave (Phillips WD et al., 2016).

Nella GNM sana (lato sinistro della Figura 5) l'agrina secreta dal terminale nervoso motorio si lega a LRP4 causando la dimerizzazione e fosforilazione di MuSK e delle proteine associate al suo percorso (Dok7 e la subunità β di AChR). Così la rapsina viene reclutata sugli AChR fosforilati, stabilizzandone gli aggregati postsinaptici. Nella GNM compromessa da MG (lato destro della Figura 5) le IgG4 anti bloccano l'assemblaggio del complesso agrina-LRP4-MuSK; quindi, si ha interruzione della segnalazione della chinasi MuSK con disassemblaggio degli aggregati postsinaptici di AChR. Il conseguente declino del potenziale di mEPP e di EPP determina il fallimento del potenziale d'azione muscolare.

2.5. Manifestazioni cliniche

I sintomi più comuni della MG (Figura 6) includono:

- debolezza muscolare a braccia, mani, dita, gambe e collo
- affaticamento generale
- ptosi palpebrale (Figura 7)
- visione sfocata o doppia
- limitate espressioni facciali (Figura 8)
- difficoltà nel parlare, deglutire o masticare
- difficoltà a camminare.

In alcuni casi la MG colpisce anche l'apparato respiratorio con conseguente difficoltà respiratoria (Cassata C, 2023).

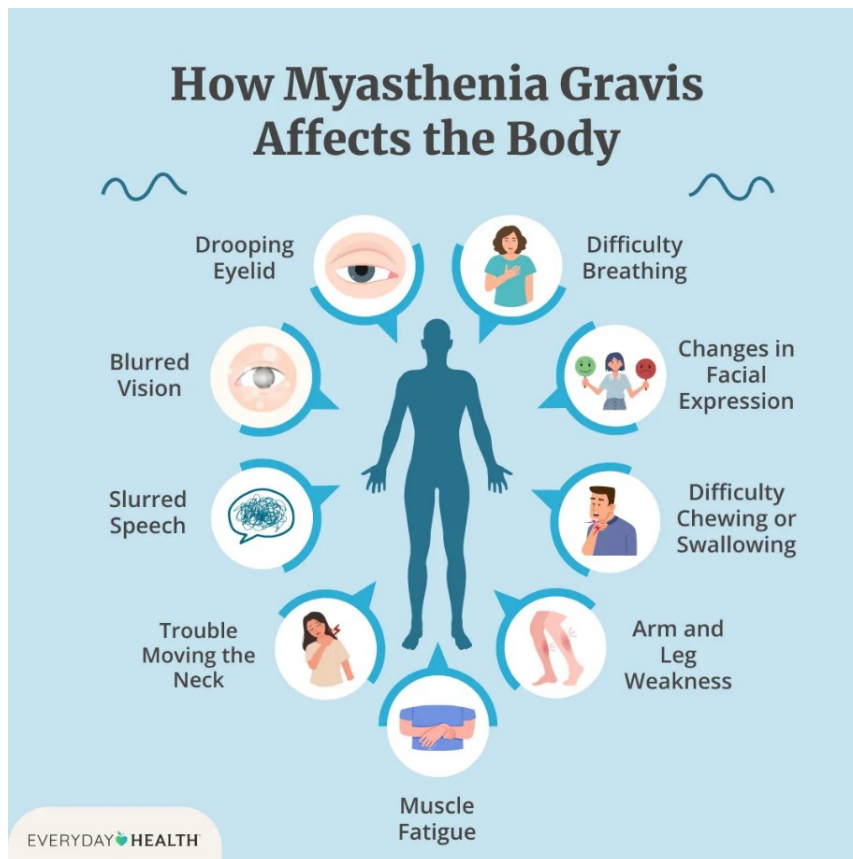


Figura 6. Sintomi comuni nella miastenia gravis (Cassata C, 2023).

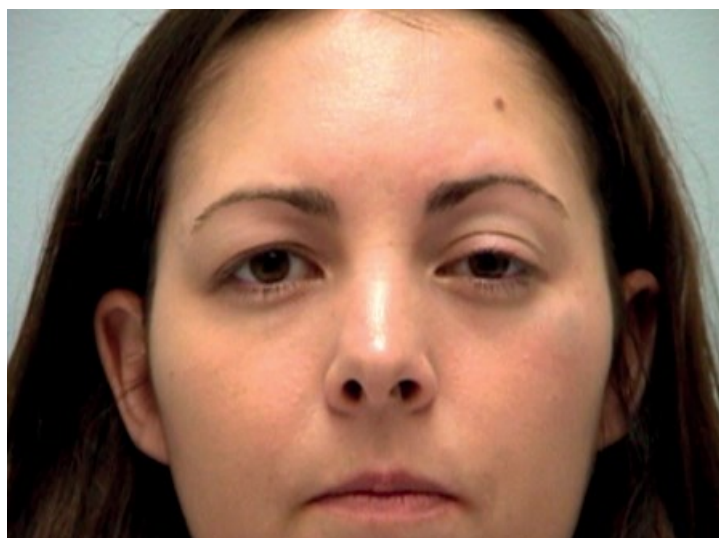


Figura 7. Ptosi palpebrale nella miastenia gravis (Sanders DB et al., 2008).



Figura 8. Limitata mobilità dei muscoli facciali nella miastenia gravis (Sanders DB et al., 2008). Nella MG, durante il tentativo di sorriso, si verifica la contrazione della porzione mediale del labbro superiore e la contrazione orizzontale degli angoli della bocca senza il naturale arricciamento verso l'alto.

Nei pazienti con MG si riscontra una maggiore frequenza di comorbidità autoimmuni con un rischio marcato nelle donne; la comorbidità è principalmente correlata alla MG con anticorpi anti AChR. Le malattie autoimmuni sistemiche concomitanti più comunemente riscontrare sono: lupus eritematoso sistemico, vitiligine e patologie tiroidee. Per quanto riguarda le malattie autoimmuni neurologiche la MG può coesistere con la neuromielite ottica. Queste malattie autoimmunitarie sembrano svilupparsi maggiormente nella EOMG. È da sottolineare che la MG complicata da malattie autoimmuni tende ad avere manifestazioni cliniche lievi e la comorbidità non influenza il decorso clinico della malattia (Zhu Y et al., 2023).

2.6. Metodi diagnostici

Per la diagnosi di MG (Figura 9) i test diagnostici di prima linea sono di tipo sierologico. In particolare, vengono richiesti test anticorpali per: anticorpi anti-AChR, anti-MuSK, anti-LRP4, anti-muscolo striato (più utili come marker per il timoma, soprattutto nei soggetti giovani) (Morren JA et al., 2023).

Per quanto riguarda i pazienti sieronegativi, sono a disposizione i test elettrodiagnostici che forniscono delle indicazioni su un'eventuale alterazione della trasmissione nervosa a livello della GNM. Questi test sono:

- La SNR che utilizza sequenze ripetute di stimolazioni nervose per generare risposte muscolari. L'ampiezza di queste risposte può essere misurata per valutare l'affaticabilità della trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare. La sensibilità e la specificità del test dipendono dalla gravità della MG. La sensibilità diagnostica complessiva varia dal 30% all'80% circa per la MG generalizzata, e dal 10 al 30% nella MGO (*Lamb CJ et al., 2020; Morren JA et al., 2023*).
- L'elettromiografia a singola fibra che si serve di piccoli elettrodi ad ago per misurare la variabilità dei potenziali delle singole fibre muscolari. Ha una sensibilità del 70-90% nella MG e del 60-90% nella MGO. Risultati anomali possono essere riscontrati in altre patologie neuromuscolari come la malattia del motoneurone, la miastenia grave congenita o la miopatia (*Morren JA et al., 2016; Morren JA et al., 2023*).

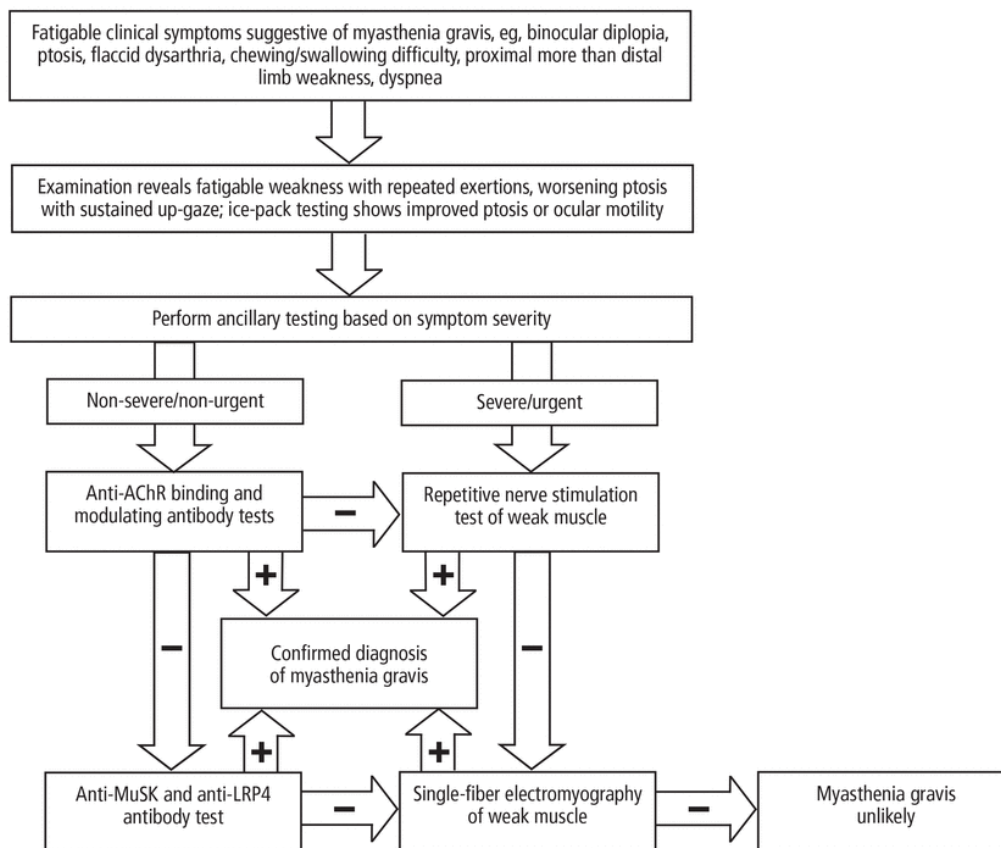


Figura 9. Algoritmo per la diagnosi di miastenia gravis (Morren JA et al., 2023).

2.7. Approccio terapeutico

Il trattamento della MG mira a migliorare la qualità della vita del paziente andando ad agire sulla sintomatologia con la riduzione al minimo degli effetti collaterali della terapia. Attualmente non esiste una cura definitiva per la MG e la sua gestione consiste nel ripristinare la forza muscolare ed il benessere del paziente (Sussman J et al., 2018; Gilhus NE et al., 2019).

La strategia di trattamento deve tenere in considerazione vari parametri come eventuale patologia del timo, presenza di auto anticorpi, gravità e distribuzione della debolezza, comorbidità, classificazione della malattia e caratteristiche del paziente (De Bleecker JL et al., 2024). Durante la terapia della MG (Figura 10), se la risposta è insufficiente o gli effetti collaterali eccessivi, il trattamento viene modificato; al contrario se il paziente risponde bene al trattamento, questo può essere ridotto gradualmente o sospeso (De Bleecker JL et al., 2024). L'assenza

stabile di sintomi per almeno un anno senza trattamento è definita remissione stabile completa (Jaretzki A 3rd et al., 2000), questa condizione è difficilmente raggiungibile in quanto molti pazienti presentano ricadute o necessitano di un trattamento permanente a basso dosaggio (Sanders DB et al., 2016).

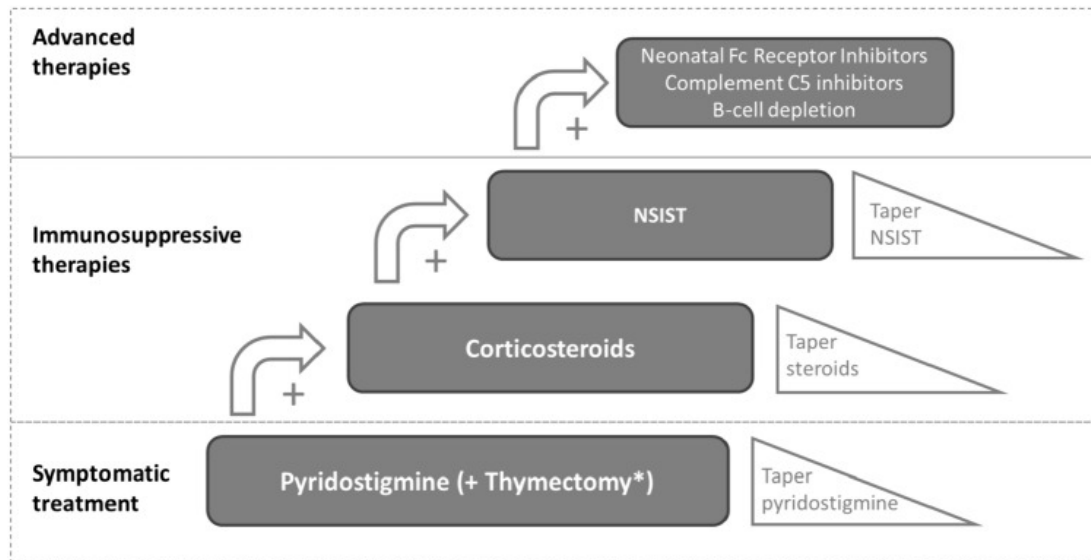


Figura 10. Strategia terapeutica della miastenia gravis (De Bleecker JL et al., 2024). Il trattamento farmacologico della MG consiste tipicamente in una combinazione di trattamento sintomatico (con timectomia nei pazienti affetti da timoma o ingrossamento del timo), trattamento immunosoppressivo basato su corticosteroidi e terapie immunosoppressive non steroidee (NSIST) e/o terapie avanzate.

3. OBIETTIVO

La miastenia gravis è una patologia autoimmune cronica caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante e affaticabilità, dovuta a un'alterata trasmissione neuromuscolare mediata da autoanticorpi diretti contro componenti della giunzione neuromuscolare. Questa condizione, che ha un'incidenza crescente a livello della popolazione mondiale, può compromettere significativamente la qualità della vita dei pazienti, interferendo con funzioni essenziali quali la deglutizione, la fonazione e la respirazione. Nonostante i progressi terapeutici degli ultimi decenni, la gestione clinica della malattia risulta ancora complessa e richiede un approccio personalizzato, rendendo fondamentale l'investigazione e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche mirate ed efficaci.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di analizzare e valutare l'efficacia e la sicurezza di nipocalimab (nome commerciale Imaavy™) nel trattamento della miastenia gravis, attraverso una revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile sulle principali piattaforme di riferimento, quali PubMed e Google Scholar. In particolare, il lavoro si propone di esporre una panoramica introduttiva della malattia in oggetto, nonché di contestualizzare e descrivere i meccanismi d'azione del farmaco, i principali studi clinici disponibili e i risultati ottenuti in termini di miglioramento dei sintomi e della qualità della vita dei pazienti. Verrà inoltre approfondito il profilo di sicurezza e tollerabilità del trattamento, con particolare attenzione agli eventuali effetti avversi riportati in letteratura.

L'elaborato mira, inoltre, a comparare l'utilizzo di nipocalimab rispetto alle altre opzioni terapeutiche attualmente disponibili, evidenziandone vantaggi, limiti e potenziali implicazioni nella pratica clinica. Infine, saranno discusse le prospettive future e il possibile ruolo di questo trattamento innovativo nella gestione della miastenia gravis, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

4. NIPOCALIMAB

4.1. Introduzione al farmaco

Nipocalimab è un anticorpo monoclonale (mAb) completamente umano che interagisce in modo altamente specifico con il recettore neonatale per il frammento cristallizzabile (FcRn) andandolo a bloccare, sia a livello intracellulare (endosomiale, pH acido) che extracellulare (pH neutro). Il suo meccanismo immunomodulante agisce contro gli anticorpi sia anti-AChR che anti-MuSK (*Shahid K et al., 2025*).

L'FcRn è responsabile del riciclo e della transitosi delle IgG e quindi ne mantiene la lunga emivita (*Pyzik M et al., 2023*). In particolare, l'IgG legata all'FcRn non va incontro a degradazione lisosomiale ma viene riciclata tramite trasporto vescicolare verso la superficie e rilasciata in circolo (*Ober RJ et al., 2004*); inoltre, in gravidanza, FcRn è deputato a mediare la transitosi placentare delle IgG materne nella circolazione fetale (*Palmeira P et al., 2012*). Nipocalimab va a bloccare questi due eventi immunologici ed il suo meccanismo di azione è illustrato in Figura 11.

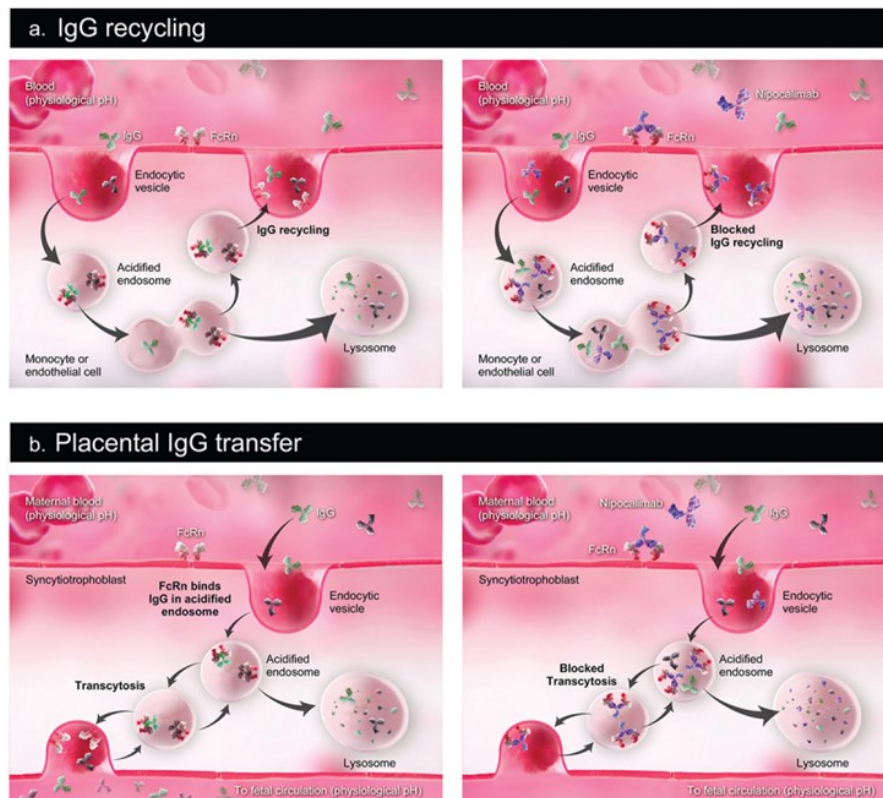


Figura 11. Meccanismo di azione di nivalimab (Seth NP et al., 2025).

FcRn a livello delle cellule endoteliali media il riciclo delle IgG mantenendone le concentrazioni sieriche e la lunga emivita; nivalimab blocca FcRn impedendo il riciclo delle IgG e riducendone quindi la concentrazione in circolo (A). Durante la gravidanza le IgG materne vengono assorbite attraverso la placenta in quanto si legano a FcRn endosomiale e subiscono transcosi per entrare nel circolo vascolare fetale; nivalimab interagendo con FcRn blocca questo processo (B).

L'interazione nivalimab-FcRn è mostrata in Figura 12. Il frammento di legame all'antigene (Fab) del nivalimab si lega al sito di legame IgG- frammento cristallizzabile (Fc) di FcRn tramite competizione diretta con IgG Fc. L'epitopo di legame tra farmaco e recettore si trova a livello della catena pesante (catena α complessata con la β 2-microglobulina) di FcRn (Seth NP et al., 2025).

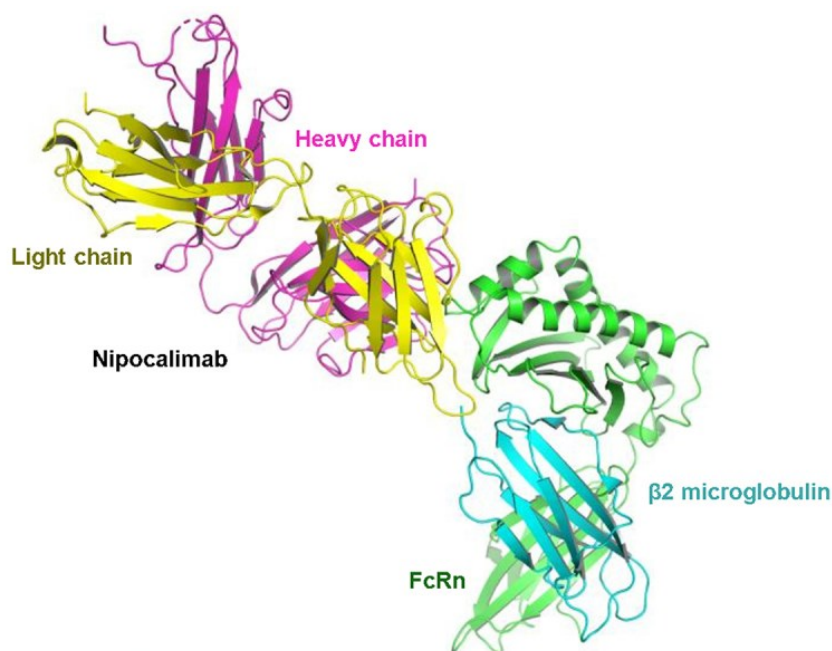


Figura 12. Base strutturale dell'interazione tra nipocalimab e FcRn (Seth NP et al., 2025). La catena pesante di nipocalimab è color magenta mentre la catena leggera è mostrata in giallo. La catena α di FcRn è in verde e la β 2-microglobulina è indentificata in azzurro.

4.2. Caratteristiche cliniche

Come riportato nelle linee guida del *Product information document* reso pubblico nel 2025 da European Medicines Agency (EMA), la denominazione commerciale di nipocalimab è Imaavy (Figura 13); il farmaco, la cui forma farmaceutica è un concentrato sterile in soluzione per infusione endovenosa (185 mg/mL), è stato approvato dall'EMA nel 2025 ed è indicato per il trattamento della miastenia grave generalizzata in pazienti di età pari o superiore ai 12 anni positivi ad anticorpi anti-AChR e anti-MuSK ¹.



Figura 13. Astuccio e flacone di nipocalimab ².

Nipocalimab è controindicato in pazienti con anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti. Le principali reazioni avverse osservate in almeno il 5% dei pazienti (Tabella 2) sono: insorgenza di infezioni (principalmente al tratto respiratorio), edema periferico, spasmi muscolari e reazioni di ipersensibilità ³.

Tabella 2. Principali reazioni avverse osservate in pazienti trattati con nipocalimab ³.

Adverse Reaction	IMAAVY N=98 %	Placebo N=98 %
Infection		
Respiratory tract infection ^a	18	13
Urinary tract infection ^b	6	3
Herpes zoster and Herpes simplex	6	2
Oral infection ^c	5	3
Peripheral edema	12	2
Muscle spasm	12	3
Hypersensitivity reaction ^d	8	7
Abdominal pain	8	3
Back pain	8	5
Pyrexia	7	1
Diarrhea	7	3
Cough	7	3
Anemia ^b	6	4
Dizziness	5	1
Nausea	5	2
Hypertension	5	2
Insomnia	5	2

Includes the following reported in patients treated with IMAAVY:

^a COVID-19 (and other related terms), pneumonia, bronchitis, pneumonia bacteria

^b other related terms

^c glossitis, oral candidiasis, pericoronitis, pulpitis dental, tooth abscess, tooth infection

^d angioedema, dermatitis atopic, eczema, gingival swelling, rash (and other related terms), urticaria

Utilizzo di nipocalimab in popolazioni specifiche

I dati disponibili relativi all'uso di nipocalimab nelle donne in gravidanza sono limitati. Gli anticorpi monoclonali vengono trasportati in misura crescente attraverso la placenta con il progredire della gravidanza, poiché il farmaco riduce la concentrazione di IgG nel siero materno e ostacola il trasferimento di IgG placentari al feto, l'immunità passiva nel neonato può essere ridotta ed è quindi necessario monitorare lo sviluppo di infezioni gravi, non vi è evidenza di aborti spontanei o malformazioni congenite. Per quanto riguarda l'allattamento il nipocalimab viene escreto nel colostro e nel latte materno nei primi giorni successivi al parto; tuttavia, non sono presenti dati che indichino un effetto specifico del farmaco sulla produzione di latte e sul neonato allattato al seno ^{4, 5}. Uno studio clinico di fase II (ClinicalTrials.gov ID, NCT03842189) condotto su donne in gravidanza ha evidenziato che i bassi livelli di IgG nei neonati alla nascita hanno raggiunto livelli fisiologici normali tra le 16 e le 96 settimane di vita, che gli eventi avversi infettivi sono stati principalmente di lieve o moderata entità e tipici della prima infanzia, e che i titoli protettivi per le vaccinazioni appropriate

all'età (difterite e tetano) sono stati osservati entro le 96 settimane (*de Winter DP et al., 2026*).

Per quanto riguarda l'utilizzo di nipocalimab in età pediatrica e adolescenziale è iniziato nel 2022 ed è attualmente in corso lo studio clinico di fase II/III Vibrance-MG (ClinicalTrials.gov ID, NCT05265273): partecipanti di età compresa tra 2 e 17 anni con una diagnosi di MG con test del sangue positivo per autoanticorpi anti-AChR o anti-MUSK, ricevono nipocalimab ogni due settimane per 24 settimane successivamente viene condotta una valutazione sulla sicurezza otto settimane dopo l'ultima dose (il design dello studio in oggetto è raffigurato in Figura 14). Risultati preliminari hanno dimostrato una notevole riduzione di autoanticorpi IgG pari a circa il 70% (Figura 15), una riduzione dei sintomi della malattia (endpoint secondario dello studio) e un profilo di sicurezza del farmaco con risultati paragonabili a quelli osservati in studi precedenti condotti su partecipanti adulti (*Jaimes L, 2024; Shahid K et al., 2025*).

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
- Patients between the age of 2 and <18 years - Diagnosis of gMG MGFA Class II a/b, III a/b, or IV a/b at screening with insufficient response to ongoing, stable SOC therapy - Positive serologic test for anti-AChR or anti-MuSK pathogenic antibodies at screening - Use of herbal, naturopathic, traditional Chinese remedies, ayurvedic or nutritional supplements or medical marijuana (with a prescription) were allowed based on Investigator's discretion and remains at a stable dose throughout the study - Sufficient venous access - Body weight and BMI between 5th and 95th percentile for age and sex - Negative β-hCG at screening and negative urine pregnancy test at day 1 prior to administration of study intervention in females	- History of severe and/or uncontrolled liver, GI, renal, pulmonary, CV, psychiatric, neurological or musculoskeletal disorder or any other medical disorder(s), including laboratory abnormalities - Confirmed or suspected clinical immunodeficiency syndrome not related to treatment of gMG, or family history of congenital or hereditary immunodeficiency unless confirmed absent - Thymectomy ≤ 12 months prior to screening, or thymectomy is planned during study - Known severe immediate hypersensitivity reaction, such as anaphylaxis to therapeutic proteins (eg, monoclonal antibodies) - Myocardial infarction, unstable ischemic heart disease, or stroke ≤ 12 weeks of screening

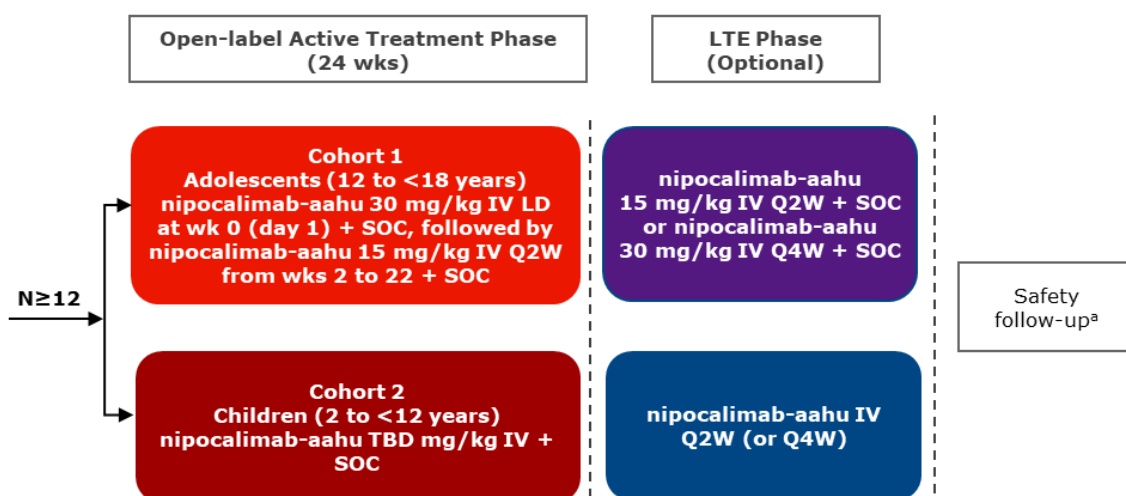


Figura 14. Design dello studio clinico Vibrance-MG ⁶.

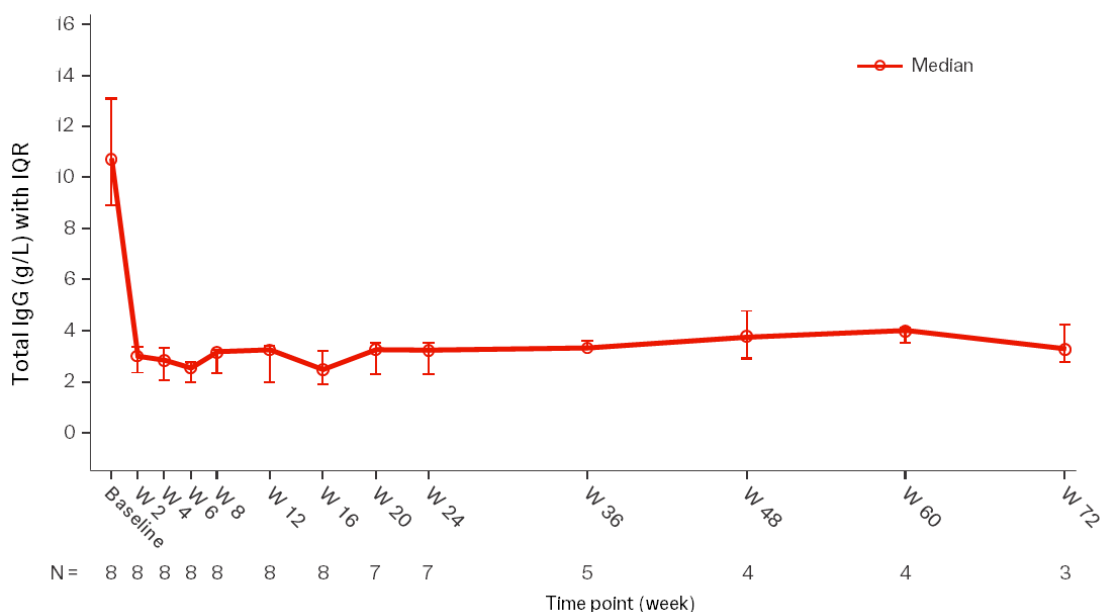


Figura 15. Livelli sierici totali di IgG mediani nel tempo dello studio Vibrance-MG ⁶. Lo scarto interquartile (IQR) rappresenta il primo e il terzo quartile dei dati in ciascun punto temporale. I valori totali di IgG (g/L) sono presentati fino all'ultima visita in cui erano disponibili i valori di IgG per almeno tre pazienti.

Gli studi clinici condotti finora non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per determinare se la loro risposta al nipocalimab sia diversa da quella dei pazienti adulti più giovani.

4.3. Proprietà farmacologiche

Farmacodinamica di nipocalimab

A partire dal primo studio clinico di nipocalimab condotto sull'uomo, è stato subito dimostrato il meccanismo del farmaco che va a saturare completamente FcRn, determinando come conseguenza farmacologica la riduzione dei livelli sierici di IgG (Ling LE et al., 2019). Questo effetto di riduzione di IgG sieriche è stato ulteriormente studiato e approfondito in numerosi studi clinici che includono soggetti con caratteristiche demografiche e cliniche differenti. Per esempio, in uno studio di fase I (studio clinico MOM-M281-010) randomizzato in doppio cieco controllato con placebo e a dose singola crescente, condotto su 24 volontari sani, i livelli sierici medi di IgG sono diminuiti in modo dose-dipendente con il

trattamento con nipocalimab rispetto al placebo per poi andare a ristabilizzarsi nel tempo (Figura 16) (Matsushima N et al., 2024).

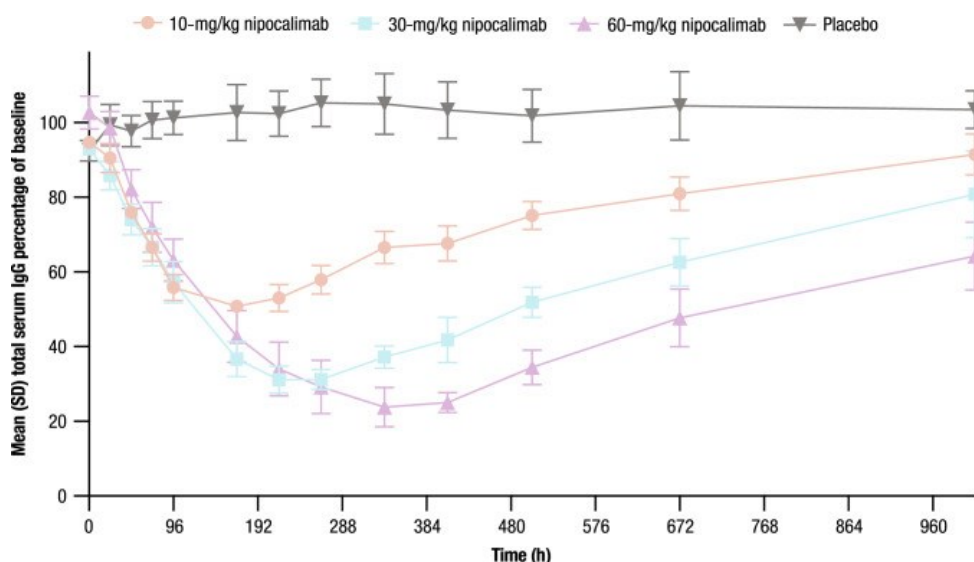


Figura 16. Variazione dei livelli di IgG in seguito a somministrazione di nipocalimab a diverse concentrazioni rispetto al valore basale (Matsushima N et al., 2024).

Anche il profilo di tollerabilità e sicurezza è stato valutato in numerosi studi clinici. Per esempio, in uno studio clinico di fase I (ClinicalTrials.gov ID, NCT05151692) 30 volontari sani hanno ricevuto dosi singole di nipocalimab per via endovenosa a differenti concentrazioni (15, 30 e 45 mg/kg): in tutte e tre le coorti di dosaggio, un totale di 23 partecipanti ha riportato almeno un evento avverso emergente dal trattamento (TEAE) durante lo studio. Tutti i TEAE, ad eccezione di un episodio di pre-sincope (diminuzione della pressione sanguigna vertigini, pallore e arti freddi), sono stati lievi. I TEAE più comunemente riportati (Tabella 3) sono stati aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento della glicemia, aumento dell'acido urico nel sangue e aumento della creatinichinasi nel sangue. Tutti questi aumenti transitori dei valori si sono risolti senza la necessità di alcun intervento; pertanto, nessuno dei TEAE è stato considerato correlato al farmaco in studio. Eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati solo in due partecipanti (aumento del colesterolo nel sangue e diminuzione della conta linfocitaria rispettivamente) nella coorte di trattamento con 45 mg/kg, questi erano di lieve entità e si sono risolti entro la fine dello studio. Non si sono verificati eventi avversi gravi o che

abbiano portato all'interruzione dello studio. Tutte queste evidenze supportano una buona tollerabilità al farmaco senza problematiche di sicurezza (Li H et al., 2025).

Tabella 3. TEAE più frequentemente osservati (Li H et al., 2025).

Summary of TEAEs, <i>n</i> (%)	15 mg/kg (<i>n</i> = 10)	30 mg/kg (<i>n</i> = 10)	45 mg/kg (<i>n</i> = 10)	Total (<i>N</i> = 30)
At least 1 TEAE	8 (80.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	23 (76.7)
TRAEs ^a	0	0	2 (20.0)	2 (6.7)
Most frequent TEAEs (in ≥ 10% of all participants) by preferred terms				
Increased blood triglycerides	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	10 (33.3)
Increased blood glucose	4 (40.0)	0	2 (20.0)	6 (20.0)
Increased blood uric acid	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	6 (20.0)
Increased blood creatine phosphokinase	0	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (13.3)

^a As assessed by investigator

TEAE treatment-emergent adverse event, TRAE treatment-related adverse event

Farmacocinetica di nipocalimab

Numerosi studi clinici hanno investigato la persistenza di nipocalimab in circolo dopo la somministrazione. Per esempio, una investigazione condotta su 40 individui ai quali è stato iniettato nipocalimab a dosi singole sequenziali ha dimostrato che i profili medi di concentrazione sierica di nipocalimab nel tempo (Figura 17) sono simili dopo tutte le infusioni da 30 mg/kg, indipendentemente dalla velocità di infusione, mentre sono circa due volte superiori dopo un'infusione da 60 mg/kg. Inoltre, è stato osservato (e confermato da ulteriori studi) che le concentrazioni sieriche medie di nipocalimab diminuiscono in modo non lineare dose-dipendente (suggerendo una disposizione del farmaco mediata dal bersaglio), e che il farmaco nello studio in questione rimane rilevabile per almeno 169 ore dopo la somministrazione per tutte le coorti da 30 mg/kg e per 337 ore dopo la somministrazione per la coorte da 60 mg/kg (Leu JH et al., 2024).

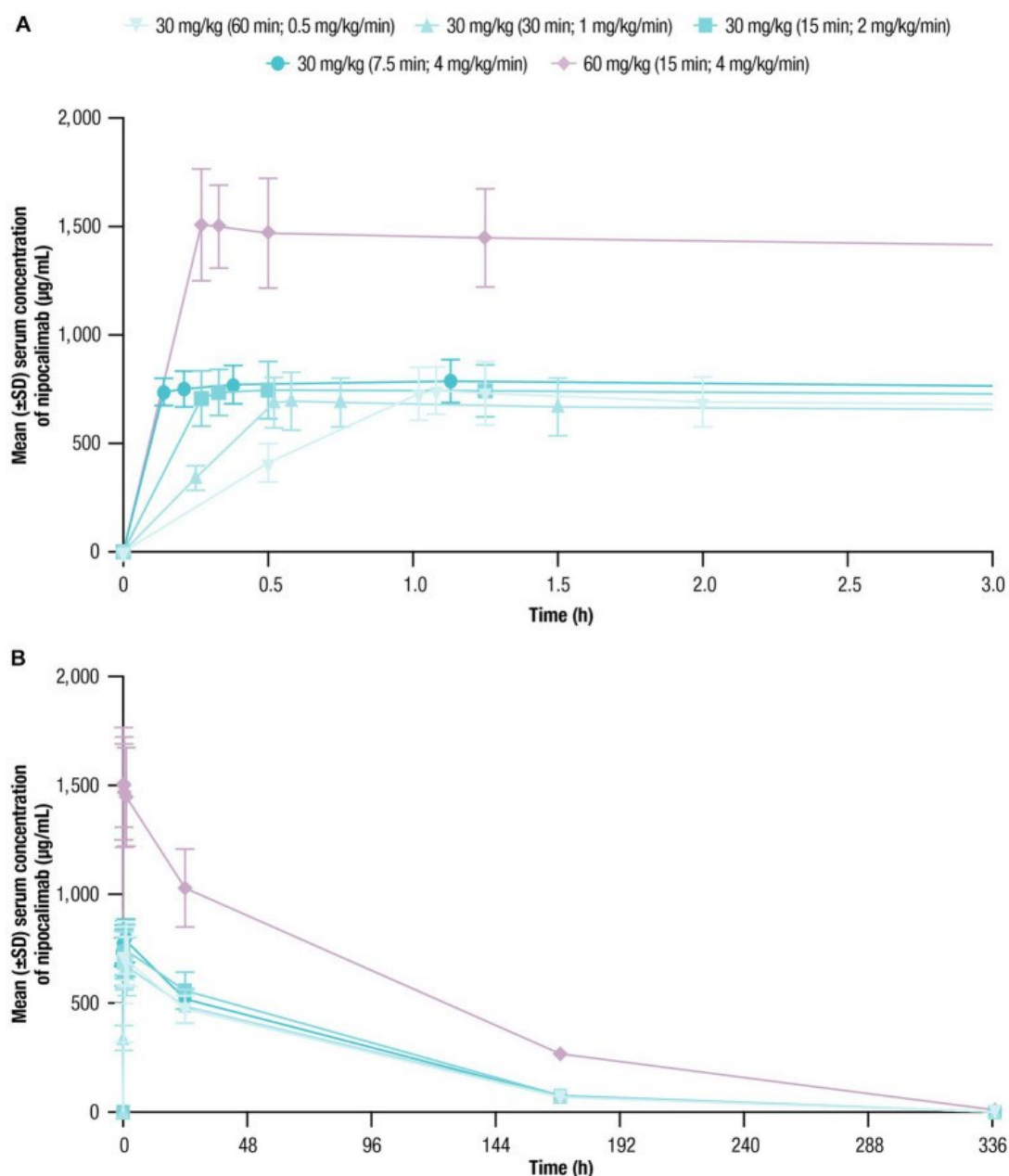


Figura 17. Variazione nel tempo della concentrazione sierica di nipocalimab (Leu JH et al., 2024). Concentrazioni sieriche medie di nipocalimab nelle prime tre ore successive alla somministrazione (A) e nell'intero periodo di 336 ore successive alla somministrazione (B).

L'attuale regime di somministrazione del farmaco consiste in una dose di carico raccomandata di 30 mg/kg di nipocalimab per via endovenosa per almeno 30 minuti, seguita da una dose di mantenimento ogni 2 settimane di 15 mg/kg di nipocalimab per almeno 15 minuti. È stato dimostrato che questa modalità di somministrazione determina riduzioni rapide, sostanziali e sostenute delle IgG sieriche totali rispetto ai livelli pretrattamento fino al 75% (Antozzi C et al., 2025).

In seguito a una singola somministrazione endovenosa di nipocalimab 15 mg/kg, la clearance media del nipocalimab è di 0,0627 L/h e l'emivita stimata è di 29,3 ore. Tuttavia, l'attività farmacodinamica del nipocalimab si mantiene a basse concentrazioni sieriche e persiste più a lungo di quanto suggerito dalla sua breve emivita. Pertanto, concentrazioni sieriche di nipocalimab superiori a 1–10 µg/mL raggiungono il blocco massimo di FcRn e la conseguente eliminazione di IgG patogene. Il nipocalimab ha un volume di distribuzione medio di 2,67 L e viene degradato da enzimi proteolitici in piccoli peptidi e aminoacidi. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata 30–89 mL/min/1,73 m²). Allo stesso modo, poiché il nipocalimab non viene metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica (Antozzi C et al., 2025).

4.4. Studi clinici e valutazione dell'efficacia

Tra i diversi studi clinici condotti su nipocalimab, i due principali, insieme allo studio Vibrance-MG (discusso nel paragrafo “4.2. Caratteristiche cliniche”), sono quelli di fase II Vivacity-MG (ClinicalTrials.gov ID, NCT03772587) e di fase III Vivacity-MG3 (ClinicalTrials.gov ID, NCT04951622).

Studio di fase II Vivacity-MG

Nello studio multicentrico Vivacity-MG i pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo ogni 2 settimane o dosi diverse di nipocalimab a *timepoint* differenti (Figura 18). In questo studio l'endpoint primario per la valutazione efficacia è la variazione del punteggio totale del *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL) dal basale al giorno 57. Dei 68 pazienti arruolati, 64 pazienti erano positivi agli autoanticorpi anti-AChR e quattro erano positivi agli autoanticorpi anti-MuSK. Un totale di 57 pazienti ha completato lo studio fino al giorno 57 (Antozzi C et al., 2024). La somministrazione del farmaco è stata interrotta ad aprile 2020 a causa della pandemia di COVID-19 ma per molti individui la raccolta dei dati è continuata: il MG-ADL è stato valutato da remoto. È stata osservata una risposta dose-effetto statisticamente significativa per

quanto riguarda le variazioni di MG-ADL nei pazienti trattati con nipocalimab, fatta eccezione per il farmaco a dose singola, rispetto al placebo (Figura 19); è stata inoltre osservata una correlazione tra la riduzione delle IgG e i miglioramenti nelle MG-ADL. Lo studio ha fornito prove dimostranti che il nipocalimab è ben tollerato ed ha fornito una base per lo sviluppo dello studio di fase III Vivacity-MG3 (Antozzi C et al., 2024).

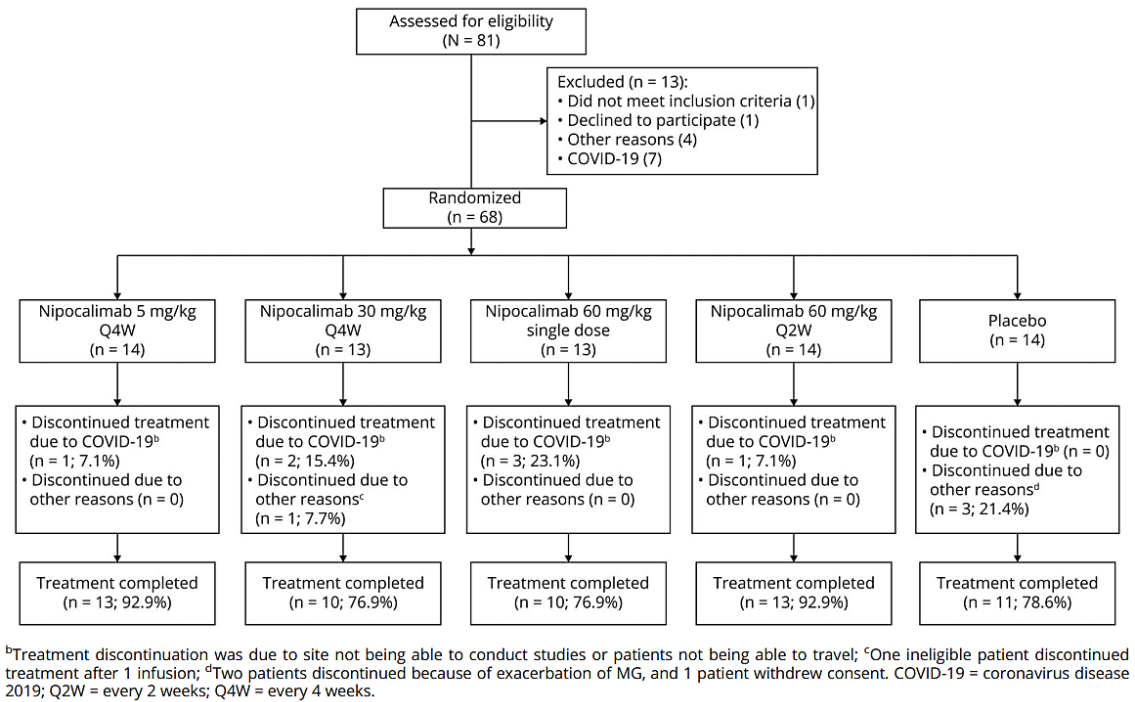


Figura 18. Design dello studio clinico Vivacity-MG (Antozzi C et al., 2024).

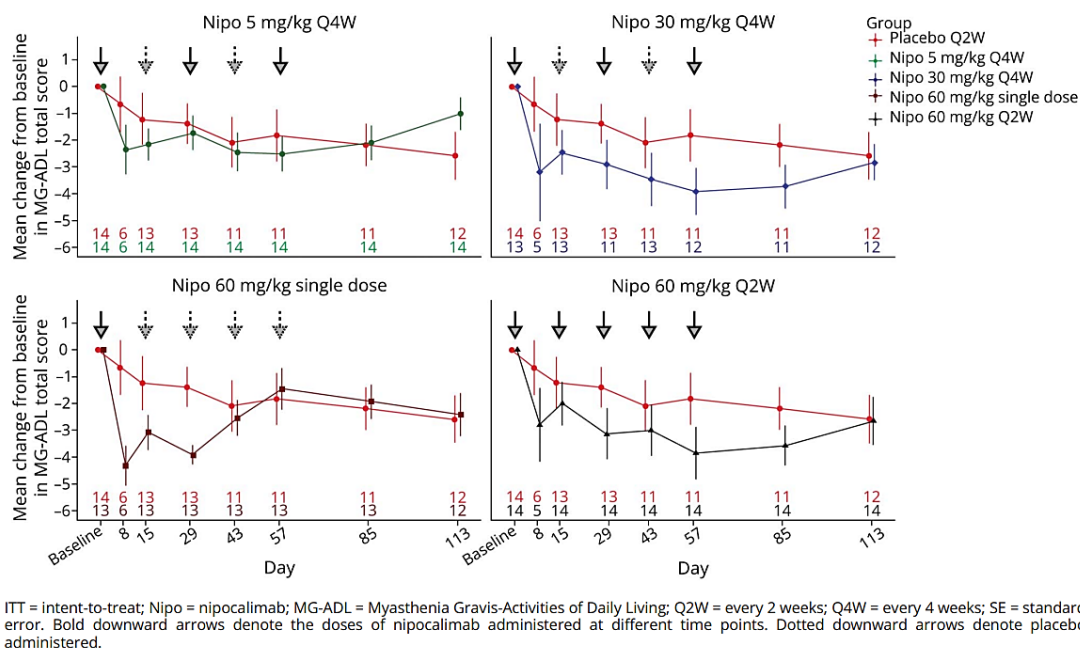


Figura 19. Variazione media del punteggio MG-ADL nel tempo (Antozzi C et al., 2024).

Studio di fase III Vivacity-MG3

Vivacity-MG3 è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con una fase di estensione in aperto in corso, condotto in 81 siti in 17 differenti paesi. Sono stati arruolati 199 pazienti adulti con MG e sono stati assegnati in modo casuale (Figura 20) a ricevere nipocalimab o infusioni di placebo, in aggiunta allo standard di cura (SOC) in entrambi i gruppi, per un massimo di 24 settimane. L'endpoint primario era investigare la differenza tra nipocalimab e placebo nella variazione rispetto al basale nel punteggio totale MG-ADL, includendo tutti i pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-AChR, anti-MuSK o anti-LRP4. Gli endpoint secondari includevano l'analisi di vari parametri, per esempio differenze tra nipocalimab e placebo nella variazione media rispetto al basale del punteggio *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) nelle settimane 22 e 24, e la percentuale di pazienti che raggiungevano l'espressione minima dei sintomi (MSE, definita come punteggio totale MG-ADL di 0 o 1) in qualsiasi momento durante la fase in doppio cieco. Sono state valutate anche le variazioni delle concentrazioni sieriche totali di IgG e dei livelli di autoanticorpi patogeni associati alla MG (Antozzi C et al., 2025).

La variazione media LS (*least squares*) del punteggio MG-ADL dal basale alle settimane 22, 23 e 24 è stata di -4,70 nel gruppo ricevente nipocalimab rispetto a -3,25 nel gruppo placebo (Figura 21). Un'analisi post hoc ha rivelato che le variazioni del punteggio totale MG-ADL nei pazienti trattati con nipocalimab erano determinate dai miglioramenti dei sintomi nei gruppi muscolari bulbari, respiratori, degli arti e oculari. Analogamente, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa rispetto al basale del punteggio totale QMG anche nelle settimane 22 e 24 per il gruppo ricevente nipocalimab (variazione media LS -4,86) rispetto al gruppo placebo (variazione media LS -2,05) (Figura 21). Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo nipocalimab ha ottenuto un miglioramento ≥ 2 punti nel punteggio totale medio MG-ADL rispetto al basale nelle settimane 22, 23 e 24 rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (con differenza tra i gruppi del 16,2%), indicando un miglioramento clinicamente significativo nel funzionamento quotidiano (Figura 22) (Antozzi C et al., 2025).

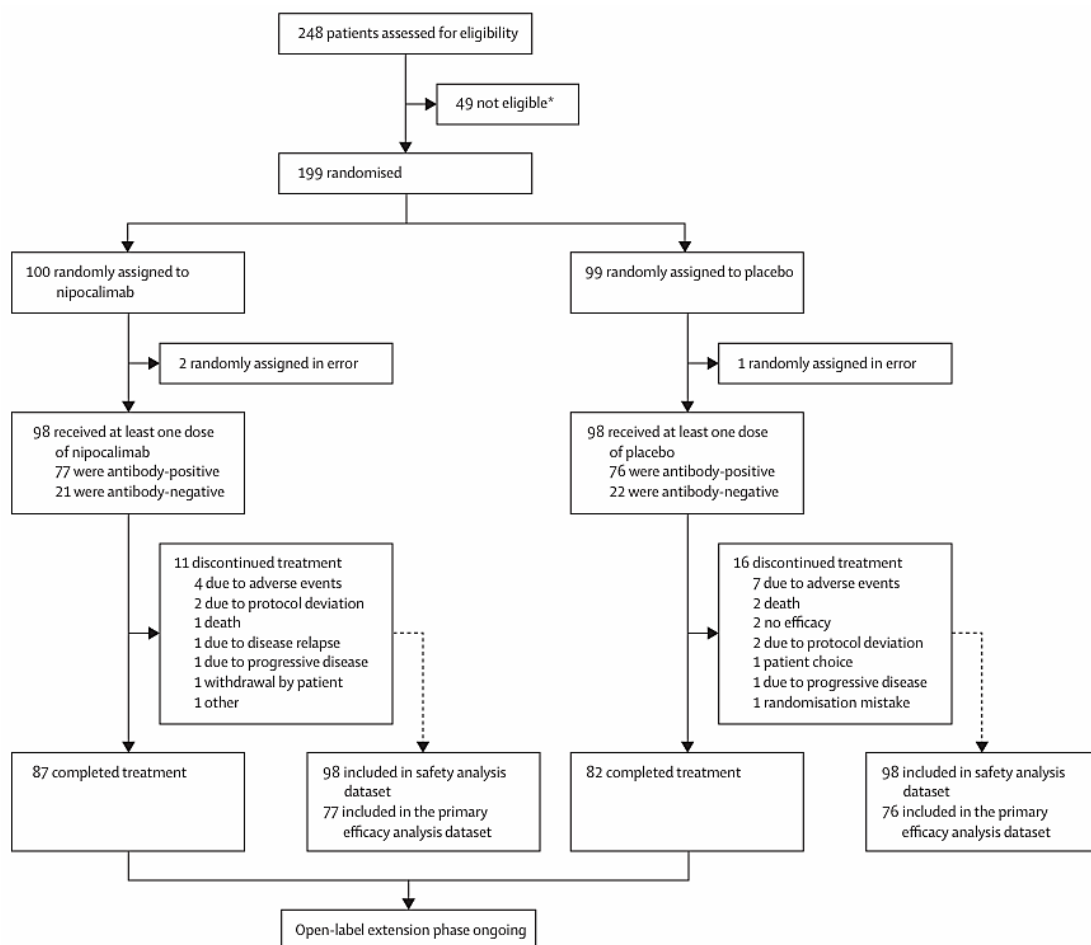


Figura 20. Design dello studio clinico Vivacity-MG3 (Antozzi C et al., 2025).

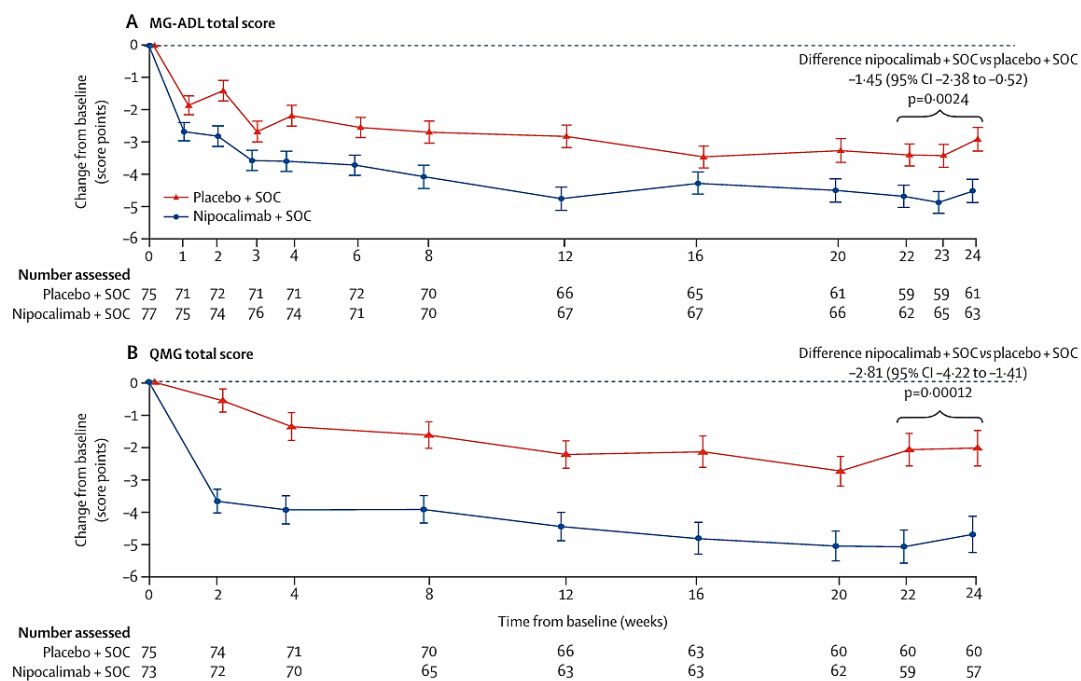


Figura 21. Variazione media LS nel punteggio MG-ADL (A) e QMG (B) nel gruppo trattato con nipocalimab vs. gruppo placebo (Antozzi C et al., 2025).

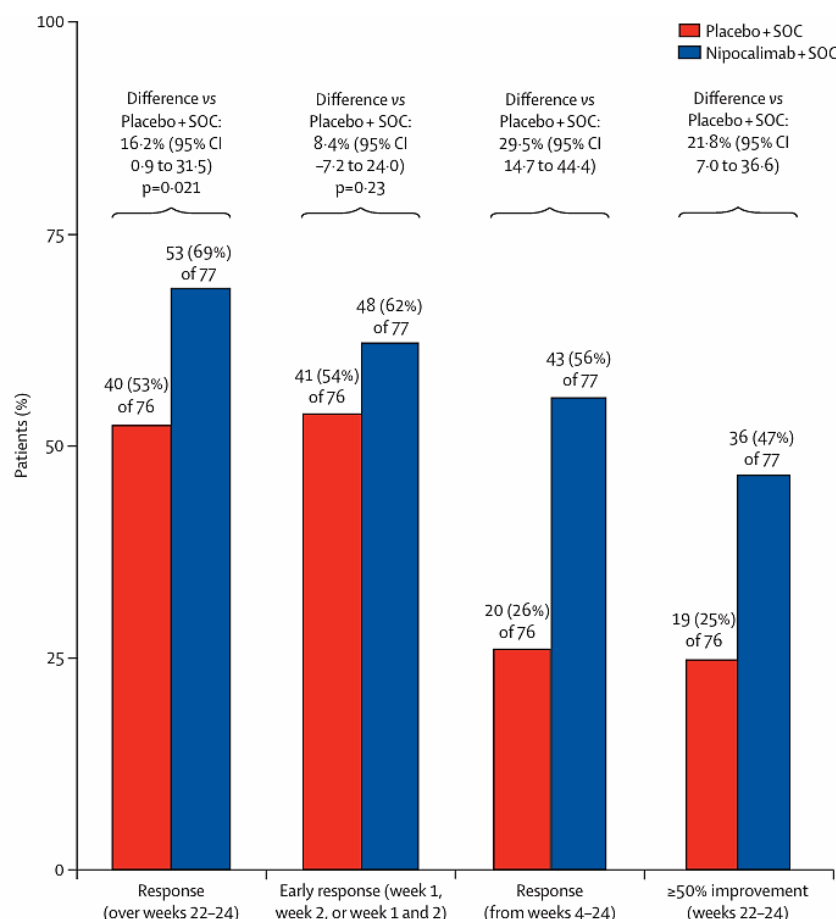


Figura 22. Miglioramenti nel punteggio MG-ADL nei soggetti ricevanti nipocalimab (Antozzi C et al., 2025).

Farmacoeconomia

Lo studio Vivacity-MG3 ha dimostrato miglioramenti sostenuti nelle attività della vita quotidiana nei pazienti; tuttavia, un parametro importante da tenere in considerazione è l'accessibilità al farmaco dal punto di vista economico. Il prezzo di listino del nipocalimab è di circa 12.480 dollari americani per flaconcino da 1200 mg/6,5 mL, comunque i costi reali del trattamento sono determinati dalla frequenza di somministrazione, dalla durata del trattamento (Irfan S et al., 2025). Ad ogni modo esistono dei programmi di supporto tramite i quali i pazienti idonei possono ricevere in tempi ridotti e gratuitamente il farmaco, questo rende la terapia accessibile ad una popolazione più ampia ⁷.

Un recente studio ha rilevato che i costi sanitari per pazienti affetti da MG variano a partire da 5000 dollari al mese fino a più di 15.000 dollari al mese nel caso di pazienti manifestanti crisi miasteniche; il costo annuale di ricovero ospedaliero e

terapia per pazienti con esacerbazioni della malattia o di crisi miastenica risulta essere superiore ai 200.000 dollari (*Jackson L et al., 2025*). Un'analisi esplorativa relativa allo studio Vivacity-MG3 ha indicato che l'utilizzo di nipocalimab, riducendo i ricoveri ospedalieri e gli accessi al pronto soccorso, potrebbe potenzialmente ridurre di costi sanitari annuali di 8.000-10.000 dollari per paziente (*Coteur G et al., 2025*). Ad oggi, nessuna analisi farmacoeconomica pubblicata ha valutato specificamente nipocalimab nella MG. Recenti modelli presentati all'ISPOR 2024 per altri inibitori di FcRn hanno stimato valori di costo per responder nel primo anno compresi tra 360.000 e 400.000 dollari, sottolineando l'elevata importanza economica di questi nuovi farmaci biologici (*Betts A et al., 2024*). È importante sottolineare che il valore reale varia tra diversi sistemi sanitari, negoziazioni sui prezzi dei farmaci, quadri di rimborso e logistica di somministrazione. Pertanto, modelli completi di costo-utilità e di impatto sul budget che incorporino gli esiti clinici a lungo termine e l'utilizzo dell'assistenza sanitaria sono essenziali per informare il processo decisionale dei pagatori e garantire un accesso equo ai pazienti.

Nipocalimab vs. altri immunosoppressori per il trattamento della MG

Gli attuali trattamenti per la MG includono immunomodulatori, farmaci immunosoppressori e inibitori della colinesterasi, che migliorano la trasmissione neuromuscolare. Un esempio è il ravulizumab (Figura 23), un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che previene la formazione del MAC legandosi al componente C5 del complemento, questo farmaco sopprime le difese immunitarie innate aumentando la suscettibilità alle infezioni. Il nipocalimab invece, riducendo selettivamente le IgG senza influenzare IgM, IgA o IgE, evita un'immunosoppressione generalizzata. L'efgartigimod (Figura 23), un altro bloccante del recettore FcRn, riduce anch'esso le IgG evitando un'elevata immunosoppressione, ma, differentemente dal nipocalimab, non è attualmente raccomandato per i pazienti di età inferiore ai 18 anni (*Hussain JM et al., 2025*). Per quanto riguarda il regime terapeutico, il ravulizumab viene somministrato per via endovenosa con una dose basata sul peso del paziente ogni 8 settimane, l'efgartigimod viene somministrato a 10 mg/kg una volta alla

settimana per 4 settimane, mentre il nipocalimab prevede una dose di carico endovenosa di 30 mg/kg, seguita da 15 mg/kg ogni 2 settimane come mantenimento; quindi, la somministrazione del nipocalimab è meno frequente rispetto a efgartigimod. A proposito dell'efficacia, ravulizumab riduce i punteggi MG-ADL di circa 1,7, efgartigimod di oltre 2, a differenza del nipocalimab che riduce di oltre 4 (Hussain JM et al., 2025). Tuttavia, è da tenere in considerazione che i confronti tra differenti studi clinici sono limitati dall'eterogeneità dei disegni di studio, delle caratteristiche basali dei pazienti, dei regimi di dosaggio e delle misure di esito: queste differenze possono influenzare i risultati osservati; pertanto, sarebbero necessari studi di confronto diretti.

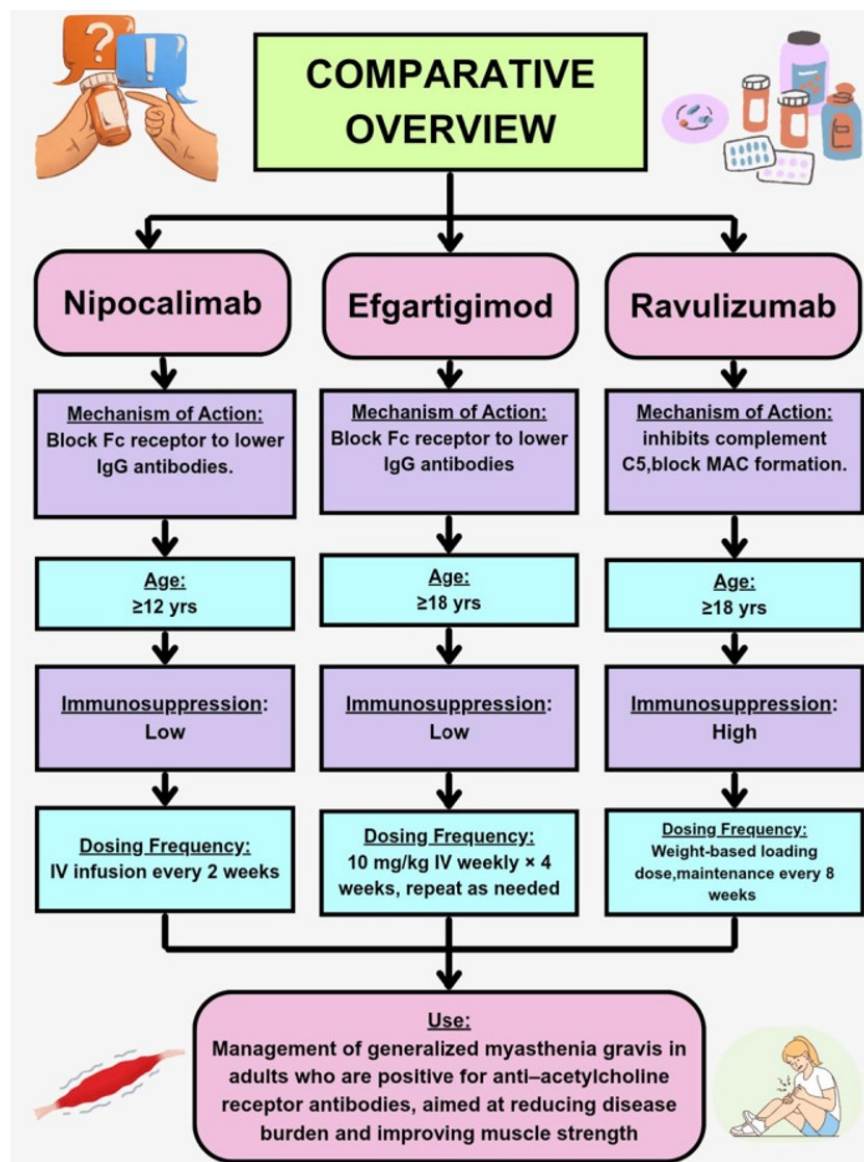


Figura 23. Panoramica comparativa di rilevanti farmaci per il trattamento della MG (Hussain JM et al., 2025).

Altre applicazioni di nipocalimab

Date le interessanti proprietà del farmaco, sono attualmente condotte indagini per valutare la possibilità di impiegare nipocalimab in altre patologie.

La sindrome di Sjögren è una malattia autoimmune cronica e sistemica caratterizzata da secchezza delle mucose, affaticamento, dolore invalidante, coinvolgimento sistemico degli organi e livelli elevati di anticorpi IgG auto reattivi. Ad oggi non esistono trattamenti approvati in grado di modificare il decorso della malattia. Lo studio DAHLIAS (ClinicalTrials.gov ID, NCT04968912) è uno studio di fase II multicentrico e in doppio cieco, che ha investigato l'utilizzo di nipocalimab nel trattamento della sindrome. I 163 partecipanti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1 a ricevere nipocalimab 5 mg/kg, 15 mg/kg oppure placebo: il gruppo trattato con nipocalimab 15 mg/kg ha mostrato una riduzione significativa del punteggio ClinESSDAI (*Clinical European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) alla settimana 24 rispetto agli altri due gruppi (Figura 24) (Noaiseh G et al., 2025).

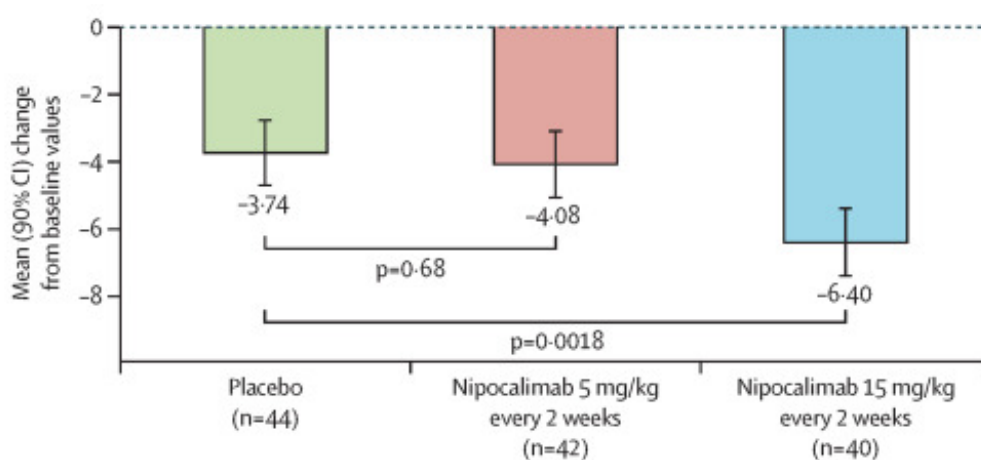


Figura 24. variazione rispetto al basale del punteggio ClinESSDAI alla settimana 24 (Noaiseh G et al., 2025).

La malattia emolitica grave del feto e del neonato ad esordio precoce è causata dall'incompatibilità degli antigeni eritrocitari materno-fetali e dal trasferimento transplacentare di alloanticorpi IgG anti-antigeni eritrocitari materni, che provocano anemia emolitica fetale. In uno studio clinico (ClinicalTrials.gov ID,

NCT03842189) di fase II è stato valutato il trattamento con nipocalimab per via endovenosa (30 o 45 mg/kg di peso corporeo a settimana) somministrato dalla quattordicesima alla trentacinquesima settimana di gestazione in partecipanti con gravidanze ad alto rischio di recidiva di malattia emolitica del neonato grave ad esordio precoce. In 7 delle 13 gravidanze studiate si è verificato un parto a termine a 32 settimane di gestazione o più tardi, senza trasfusioni intrauterine. Non si sono verificati casi di idrope fetale e 6 partecipanti non hanno ricevuto trasfusioni prenatali o neonatali. Sei feti hanno ricevuto una trasfusione intrauterina. Dodici gravidanze hanno portato a un parto a termine (Figura 25). Sono state osservate diminuzioni del titolo di alloanticorpi e del livello di IgG correlate al trattamento nei campioni materni e nel sangue del cordone ombelicale. Gli eventi avversi gravi erano compatibili con HDFN, gravidanza o prematurità (Moise KJ Jr et al., 2024).

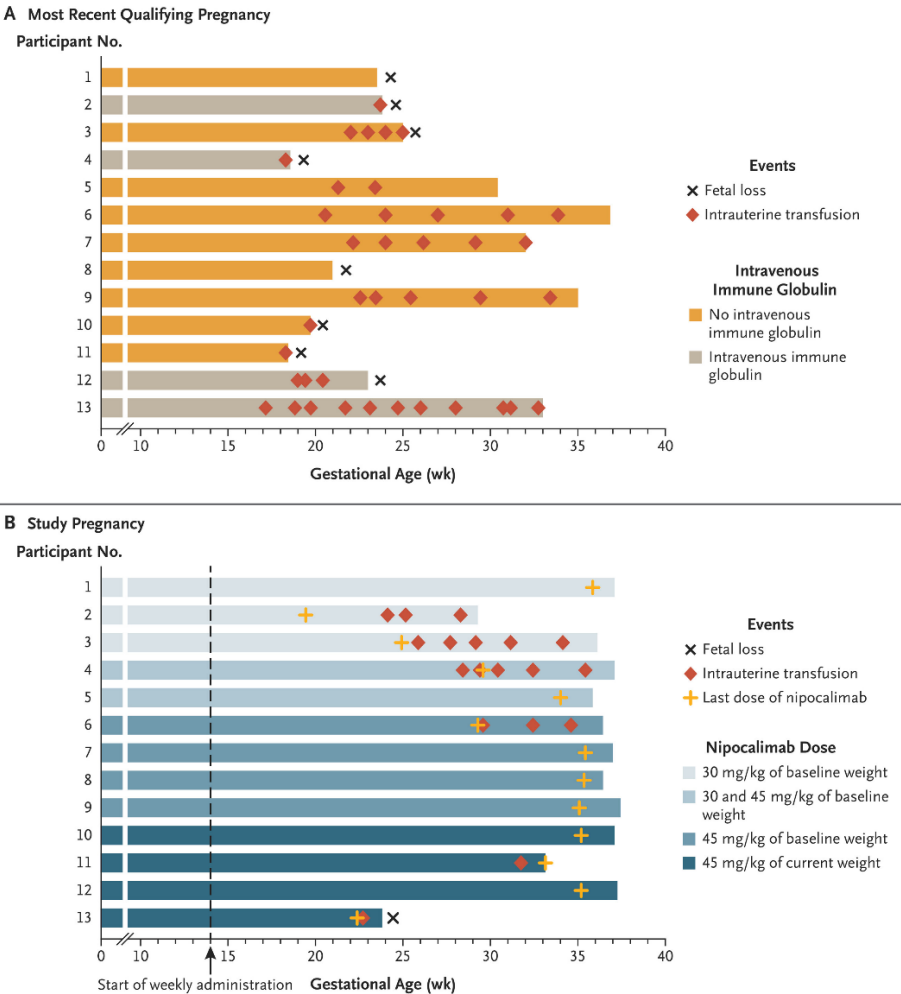


Figura 25. Esiti delle gravidanze più recenti idonee e delle gravidanze oggetto dello studio (Moise KJ Jr et al., 2024).

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica in cui l'erosione ossea e cartilaginea delle articolazioni sinoviali porta a danni articolari irreversibili. Gli anticorpi anti-proteine citrullinate (comunemente un isotipo di immunoglobulina IgG) e i fattori reumatoidi (prevalentemente autoanticorpi IgM reattivi al dominio Fc delle IgG) sono stati associati a una malattia più grave nei pazienti con artrite reumatoide sieropositiva. In uno studio clinico di fase II (ClinicalTrials.gov ID, NCT04991753) 53 individui affetti da artrite reumatoide con autoanticorpi sono stati randomizzati in rapporto 3:2 a nipocalimab o placebo. L'endpoint primario era la variazione rispetto al basale del Disease Activity Score 28, e, sebbene non abbia raggiunto la significatività statistica per nipocalimab rispetto al placebo, è stato osservato un cambiamento numericamente più elevato rispetto al basale (*Taylor PC et al., 2024*).

Studi esplorativi hanno inoltre dimostrato come nipocalimab potrebbe rappresentare una terapia promettente nella polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (*Shibuya K et al., 2026*) e nell'anemia emolitica autoimmune (*Barcellini W et al., 2025*).

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

La MG rappresenta una rara malattia della giunzione neuromuscolare che può avere origine autoimmune, paraneoplastica, congenita, indotta da farmaci o transitoria nel periodo neonatale a causa del trasferimento passivo di anticorpi dalla madre alla placenta (*Pasnoor M et al., 2024*), e costituisce tuttora una sfida significativa per la pratica clinica neurologica. Si tratta di una malattia eterogenea dal punto di vista fenotipico e patogenetico ed il sintomo principale è la debolezza muscolare affaticabile, che può interessare praticamente qualsiasi muscolo striato anche se principalmente si osserva un coinvolgimento dei muscoli oculari, bulbari, respiratori e degli arti (*Estephan EP et al., 2022*). Nonostante i considerevoli progressi compiuti nell'ultima decade per quanto riguarda l'investigazione dei meccanismi immunopatogenetici della malattia e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, alcuni pazienti continuano a presentare sintomi costanti, ricadute frequenti o effetti indesiderati associati alle terapie convenzionali. Negli ultimi anni, la ricerca scientifica si è orientata verso strategie terapeutiche sempre più selettive, capaci di intervenire direttamente sui meccanismi immunologici responsabili dell'azione degli autoanticorpi patogeni (*García Estévez DA et al., 2023*).

L'obiettivo dell'elaborato è stato di analizzare criticamente le evidenze disponibili riguardanti nipocalimab, un innovativo anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro il recettore neonatale FcRn, recentemente approvato per il trattamento della miastenia gravis generalizzata nei pazienti risultanti positivi agli anticorpi anti-AChR e anti-MuSK (*Fung S et al., 2025*). Attraverso la revisione della letteratura scientifica più aggiornata è stato possibile valutare il razionale biologico del farmaco, il suo meccanismo d'azione, i risultati degli studi clinici e il potenziale ruolo che potrebbe assumere nella gestione futura della malattia.

La comprensione della patogenesi della MG ha svolto un ruolo fondamentale nello sviluppo di terapie innovative come nipocalimab. È stato dimostrato che gli autoanticorpi IgG diretti contro la membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare rappresentano il principale fattore responsabile dell'alterazione della trasmissione neuromuscolare e quindi della manifestazione della malattia. Nella forma più comune della malattia, caratterizzata dalla presenza di anticorpi

anti-AChR, tali immunoglobuline determinano una riduzione funzionale e strutturale dei recettori dell'acetilcolina attraverso diversi meccanismi, tra cui l'attivazione del complemento, l'internalizzazione dei recettori e il blocco diretto del legame con il neurotrasmettitore (*Gilhus NE et al., 2015*). Analogamente, nelle forme associate ad anticorpi anti-MuSK, l'interferenza con i processi di aggregazione e stabilizzazione di AChR postsinaptici determina una compromissione della funzione neuromuscolare (*Fecto F, 2025*).

A differenza delle terapie immunosoppressive classiche, che bersagliano il sistema immunitario in maniera relativamente aspecifica, nipocalimab si basa su un approccio terapeutico mirato che sfrutta il ruolo fisiologico del recettore FcRn nel mantenimento dell'emivita delle immunoglobuline IgG. Il legame ad alta affinità (sia a pH neutro extracellulare che a pH acido intracellulare) del farmaco con il recettore, ne determina il blocco andando conseguentemente ad impedire il riciclo delle IgG e favorendone la degradazione lisosomiale: questo meccanismo causa una riduzione significativa delle concentrazioni sieriche sia delle immunoglobuline fisiologiche sia degli autoanticorpi patogeni. Tale processo rappresenta un importante avanzamento nella terapia della MG poiché consente di agire a monte del processo patologico, riducendo il carico autoanticorpale senza interferire in modo sostanziale con altre componenti dell'immunità umorale (*Seth NP et al., 2025*).

Le prove emerse dagli studi clinici analizzati dimostrano che nipocalimab possiede una considerevole attività farmacodinamica. I dati provenienti dagli studi di fase I hanno dimostrato una riduzione rapida, marcata e dose-dipendente delle concentrazioni sieriche di IgG autoreattive, confermando la capacità del farmaco di saturare efficacemente il recettore FcRn. Tale riduzione è risultata reversibile e associata a un buon profilo di tollerabilità. Questi risultati preliminari hanno fornito le basi necessarie per l'avvio di ulteriori studi clinici che andassero a includere coorti di pazienti affetti da MG (*Valenzuela B et al., 2025*).

Lo studio di fase II Vivacity-MG ha rappresentato la prima importante verifica per la valutazione dell'efficacia clinica del farmaco. I risultati ottenuti hanno mostrato miglioramenti significativi dei punteggi MG-ADL rispetto al placebo, suggerendo una correlazione tra la diminuzione dei livelli di IgG e il miglioramento dei sintomi

clinici. Sebbene il numero di pazienti arruolati fosse relativamente limitato (inferiore a 100), lo studio ha evidenziato un chiaro segnale di efficacia confermando inoltre la buona tollerabilità del trattamento in quanto non sono stati osservati TEAE di particolare rilievo (*Antozzi C et al., 2024*).

Ulteriori solide scoperte provengono dallo studio di fase III Vivacity-MG3, che rappresenta attualmente il principale trial clinico (tuttora in corso, termine previsto per il 2029) valutante l'effetto di nivalimab nella MG generalizzata. Lo studio ha coinvolto finora quasi duecento pazienti provenienti da numerosi centri internazionali e ha dimostrato una riduzione significativa dei punteggi MG-ADL e QMG rispetto al placebo. Tali risultati assumono particolare rilevanza clinica poiché questi strumenti rappresentano parametri consolidati per la valutazione della severità della malattia e dell'impatto sulla vita quotidiana dei pazienti (*Antozzi C et al., 2025*). Un aspetto particolarmente interessante emerso dallo studio è rappresentato dall'ampiezza della risposta terapeutica. I miglioramenti osservati hanno riguardato diversi gruppi muscolari, inclusi quelli oculari, bulbari, respiratori e degli arti, suggerendo un effetto globale sulla sintomatologia della malattia. Inoltre, una quota significativamente maggiore di pazienti trattati con nivalimab ha raggiunto livelli minimi di sintomatologia rispetto ai soggetti che ricevevano placebo. Questo dato appare particolarmente importante poiché il raggiungimento di una condizione di minima espressione dei sintomi costituisce uno degli obiettivi terapeutici più ambiziosi nella gestione moderna della MG (*Antozzi C et al., 2025; Claeys KG et al., 2025*).

Dal punto di vista della sicurezza, il farmaco ha mostrato un profilo complessivamente favorevole. Gli eventi avversi osservati negli studi clinici sono stati prevalentemente di entità lieve o moderata e hanno riguardato soprattutto infezioni delle vie respiratorie superiori, edema periferico, spasmi muscolari e reazioni di ipersensibilità. Nonostante la riduzione dei livelli sierici di IgG possa teoricamente aumentare la suscettibilità alle infezioni, i dati disponibili non hanno evidenziato un incremento significativo di eventi infettivi gravi (*Ling LE et al., 2019*). Questo aspetto assume particolare rilevanza considerando che molte delle terapie immunosoppressive tradizionalmente impiegate nella MG sono associate a importanti effetti collaterali a lungo termine, tra cui infezioni

opportunistiche, tossicità d'organo e aumento del rischio neoplastico (*Verheijden RJ et al., 2023*).

Un ulteriore elemento di interesse riguarda l'utilizzo del farmaco in popolazioni particolari. I dati disponibili nelle donne in gravidanza, seppur ancora limitati, suggeriscono che la riduzione del trasferimento placentare di IgG non determina conseguenze cliniche gravi sul neonato e che i livelli immunoglobulinici tendono a normalizzarsi progressivamente nei mesi successivi alla nascita^{4,5}. Analogamente, i risultati preliminari dello studio Vibrance-MG indicano che nipocalimab potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica anche nella popolazione pediatrica e adolescenziale, un ambito nel quale le possibilità terapeutiche risultano generalmente più limitate rispetto agli adulti (*Ramchandren S et al., 2022*).

Il confronto con le altre opzioni terapeutiche disponibili permette di comprendere meglio il possibile posizionamento di nipocalimab all'interno dell'algoritmo terapeutico della MG. Attualmente la gestione della malattia si basa su una combinazione di farmaci sintomatici, corticosteroidi, immunosoppressori convenzionali e terapie biologiche. Sebbene tali strategie abbiano migliorato significativamente la prognosi della malattia rispetto al passato, esse presentano ancora alcune limitazioni (*Alhaidar MK et al., 2022*).

I corticosteroidi rappresentano uno dei pilastri della terapia immunosoppressiva, ma il loro utilizzo prolungato è associato a numerosi effetti avversi, tra cui osteoporosi, ridotta tolleranza al glucosio, eventi cardiovascolari, cataratta e aumento del rischio infettivo (*Mantegazza R et al., 2025*). Analogamente, farmaci come azatioprina e micofenolato mofetile possono causare effetti avversi come tossicità epatica (nel caso della azatioprina) o disturbi gastrointestinali e teratogenicità (nel caso del micofenolato mofetile) (*Narayanaswami P et al., 2024*).

Negli ultimi anni sono stati introdotti farmaci biologici innovativi, tra cui gli inibitori del complemento e gli altri antagonisti di FcRn. Ravulizumab, per esempio, agisce bloccando la cascata del complemento e si è dimostrato efficace nei pazienti con anticorpi anti-AChR; tuttavia, il suo meccanismo d'azione è limitato

alle forme di malattia nelle quali il complemento svolge un ruolo patogenetico rilevante: il farmaco si lega alla proteina C5 del complemento terminale umano, inibendone la scissione in C5a e C5b, prevenendo così la cascata di eventi che portano alla distruzione strutturale della membrana della giunzione neuromuscolare postsinaptica da parte del MAC (*Vu T et al., 2023*). Nipocalimab, riducendo direttamente il livello delle IgG patogene indipendentemente dal loro bersaglio antigenico, presenta invece il vantaggio di poter essere utilizzato nella terapia di differenti sottotipi di MG mediati da autoanticorpi.

Anche il confronto con efgartigimod risulta interessante. Entrambi i farmaci condividono il medesimo bersaglio terapeutico rappresentato da FcRn e determinano una riduzione delle immunoglobuline IgG circolanti. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che nipocalimab possa offrire una significativa efficacia clinica associata a un regime di somministrazione più agevolato. È importante sottolineare che le differenze osservate tra i diversi studi non consentono confronti diretti definitivi e che sono necessari studi specifici per stabilire con precisione eventuali vantaggi clinici di un farmaco rispetto all'altro (*Jacob S et al., 2026*).

Un tema da tenere in considerazione riguarda gli aspetti farmacoeconomici. Come avviene per molti farmaci biologici di nuova generazione, il costo di nipocalimab è elevato e potrebbe rappresentare un ostacolo all'accesso universale alla terapia. Tuttavia, la valutazione economica di un trattamento non può limitarsi esclusivamente al prezzo di acquisto del farmaco. È infatti necessario considerare il potenziale risparmio derivante dalla riduzione delle ospedalizzazioni, degli accessi al pronto soccorso, delle crisi miasteniche e della necessità di altre terapie ad alto costo. In questo senso, le analisi preliminari suggeriscono che il miglior controllo della malattia ottenuto con nipocalimab potrebbe contribuire a ridurre significativamente l'utilizzo delle risorse sanitarie nel lungo periodo (*Coteur G et al., 2025; Irfan S et al., 2025*).

Nonostante i promettenti risultati, è necessario sottolineare alcune limitazioni delle evidenze attualmente disponibili. In primo luogo, la durata relativamente breve degli studi clinici non consente ancora di definire completamente il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine del farmaco. Sono necessari trial clinici

che vadano a monitorare i pazienti per periodi più prolungati al fine di valutare la persistenza della risposta terapeutica, l'eventuale comparsa di effetti indesiderati tardivi e il rischio di sviluppo di infezioni croniche o opportunistiche. In secondo luogo, la maggior parte dei dati disponibili riguarda pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR, mentre le informazioni relative alle forme anti-MuSK, anti-LRP4 e sieronegative rimangono ancora limitate. Ulteriori studi serviranno per investigare con maggiore precisione il ruolo del farmaco nei diversi sottotipi immunologici della malattia (*Hussain JM et al., 2025*).

Un ulteriore aspetto che merita approfondimento riguarda l'identificazione di possibili biomarcatori predittivi di risposta al trattamento. La disponibilità di marcatori biologici in grado di prevedere quali pazienti possa beneficiare maggiormente della terapia consentirebbe infatti una personalizzazione ancora più efficace del trattamento e un utilizzo più razionale delle risorse sanitarie (*De León AM, 2025*).

Le potenziali applicazioni di nipocalimab oltre la MG rappresentano un ulteriore elemento di interesse. Gli studi condotti nella sindrome di Sjögren (*Noaiseh G et al., 2025*), nella malattia emolitica del feto e del neonato (*Moise KJ Jr et al., 2024*), nell'artrite reumatoide (*Taylor PC et al., 2024*) e in altre patologie autoimmuni suggeriscono che il blocco di FcRn possa costituire una strategia terapeutica versatile e potenzialmente applicabile a numerose condizioni caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi patogeni. Questo aspetto conferma l'importanza crescente del recettore FcRn come bersaglio terapeutico innovativo nell'ambito delle malattie immunomediate.

In conclusione, le evidenze attualmente disponibili indicano che nipocalimab rappresenta una delle più promettenti innovazioni terapeutiche nel trattamento della MG. Il suo meccanismo d'azione innovativo, basato sull'inibizione del recettore FcRn e sulla conseguente riduzione delle immunoglobuline IgG patogene, consente di intervenire in maniera mirata sui meccanismi immunologici responsabili della malattia. I risultati degli studi clinici di fase II e III hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi dei sintomi e della qualità di vita dei pazienti, associati a un profilo di sicurezza favorevole e a una buona tollerabilità.

Sebbene siano necessari ulteriori studi per chiarire gli effetti a lungo termine, definire il posizionamento ottimale del farmaco all'interno degli algoritmi terapeutici e valutarne pienamente la sostenibilità economica, nipocalimab appare destinato a occupare un ruolo sempre più importante nella gestione della MG. L'introduzione di questa nuova classe di farmaci conferma il passaggio da un approccio immunosoppressivo generalizzato a una medicina di precisione sempre più orientata verso bersagli molecolari specifici. In tale prospettiva, nipocalimab non rappresenta soltanto una nuova opzione terapeutica per la MG, ma costituisce anche un esempio significativo dell'evoluzione della farmacoterapia moderna verso trattamenti più selettivi, efficaci e personalizzati.

6. BIBLIOGRAFIA

Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. *Current Treatment of Myasthenia Gravis*. J Clin Med. 2022;11(6):1597. Published 2022 Mar 14. doi:10.3390/jcm11061597

Antozzi C, Fitzgibbon M. *An evaluation of nipocalimab for the treatment of generalized myasthenia gravis*. Expert Opin Biol Ther. 2025;25(10):1047-1058. doi:10.1080/14712598.2025.2561935

Antozzi C, Guptill J, Bril V, et al. *Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Results From the Randomized Phase 2 Vivacity-MG Study*. Neurology. 2024;102(2):e207937. doi:10.1212/WNL.00000000000207937

Antozzi C, Vu T, Ramchandren S, 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):105-116. doi:10.1016/S1474-4422(24)00498-8

Bacchi S, Kramer P, Chalk C. *Autoantibodies to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Double Seronegative Myasthenia Gravis: A Systematic Review*. Can J Neurol Sci. 2018;45(1):62-67. doi:10.1017/cjn.2017.253

Barcellini W, Fattizzo B. *Management of autoimmune hemolytic anemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2025;2025(1):305-311. doi:10.1182/hematology.2025000719

Betts A, Ting A, Montilva J. *EE219 Cost per Responder for FcRn Inhibitors for Generalized Myasthenia Gravis*. Value in Health. 2024;27(6):S97. doi:https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.03.518

Borges LS, Richman DP. *Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis*. Front Immunol. 2020;11:707. Published 2020 May 8. doi:10.3389/fimmu.2020.00707

Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. *The epidemiology of myasthenia gravis*. J Med Life. 2021;14(1):7-16. doi:10.25122/jml-2020-0145

Cao M, Koneczny I, Vincent A. *Myasthenia Gravis With Antibodies Against Muscle Specific Kinase: An Update on Clinical Features, Pathophysiology and Treatment*. Front Mol Neurosci. 2020;13:159. Published 2020 Sep 2. doi:10.3389/fnmol.2020.00159

Cassata C. *Signs and Symptoms of Myasthenia Gravis*. EverydayHealth.com. Published 2023. Accessed April 17, 2026. <https://www.everydayhealth.com/myasthenia-gravis/guide/effects/>

Claeys KG, Gandhi K, Ait-Tihyaty M, Turkoz I, Pease S, Gary C, Choudhry Z, Ramchandren S. *Efficacy of Nipocalimab in adult patients with moderate to severe ocular manifestations of gMG in phase 3 VIVACITY-MG3*. In 11th Congress of the European Academy of Neurology 2025 Jun 1 (pp. 21-24).

Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, Phillips WD. *Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction*. Ann Neurol. 2008;63(6):782-789. doi:10.1002/ana.21371

Coteur G, Gandhi K, Imran N, et al. *EE185 Hospital Resource Utilization and Estimated Costs Associated with Nipocalimab: Post-hoc Analysis of the Placebo-Controlled VIVACITY-MG3 Trial in Generalized Myasthenia Gravis*. Value in Health. 2025;28(6):S96-S97. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.04.477>

De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, et al. *Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium*. Acta Neurol Belg. 2024;124(4):1371-1383. doi:10.1007/s13760-024-02552-7

De León AM. *Biomarkers in autoimmune myasthenia gravis: A narrative review*. NeuroMarkers. 2025;2(3):100094. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neumar.2025.100094>

de Winter DP, Moise KJ, Ling LE, et al. *Infant Immunity after Maternal Nipocalimab in Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn*. NEJM Evid. 2026;5(2):EVIDoA2500097. doi:10.1056/EVIDoA2500097

Deymeer F. *History of Myasthenia Gravis Revisited*. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2020;58(2):154-162. Published 2020 Nov 7. doi:10.29399/npa.27315

Dziadkowiak E, Baczyńska D, Waliszewska-Prosół M. *MuSK Myasthenia Gravis- Potential Pathomechanisms and Treatment Directed against Specific Targets*. *Cells*. 2024;13(6):556. Published 2024 Mar 21. doi:10.3390/cells13060556

Estephan EP, Baima JPS, Zambon AA. *Myasthenia gravis in clinical practice*. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(5 Suppl 1):257-265. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2022-S105

Fecto F. *Myasthenia gravis: Mechanisms, clinical syndromes, and diagnosis*. *Dis Mon*. 2025 Aug;71(8):101969. doi: 10.1016/j.disamonth.2025.101969. Epub 2025 Jun 26. PMID: 40579340.

Fung S. *Nipocalimab: First Approval*. *Drugs*. 2025 Sep;85(9):1185-1192. doi: 10.1007/s40265-025-02211-y. Epub 2025 Aug 8. PMID: 40779124.

García Estévez DA, Pardo Fernández J. *Myasthenia gravis. Update on diagnosis and therapy*. *Med Clin (Barc)*. 2023 Aug 11;161(3):119-127. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.04.006. Epub 2023 May 27. PMID: 37248131.

Ghazanfari N, Fernandez KJ, Murata Y, et al. *Muscle specific kinase: organiser of synaptic membrane domains*. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(3):295-298. doi:10.1016/j.biocel.2010.10.008

Ghazanfari N, Morsch M, Reddel SW, Liang SX, Phillips WD. *Muscle-specific kinase (MuSK) autoantibodies suppress the MuSK pathway and ACh receptor retention at the mouse neuromuscular junction*. *J Physiol*. 2014;592(13):2881-2897. doi:10.1113/jphysiol.2013.270207

Gilhus NE, Breiner A. *Epidemiology of myasthenia gravis*. *Int Rev Neurobiol*. 2025;182:161-196. doi:10.1016/bs.irn.2025.04.028

Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. *Myasthenia gravis*. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30. Published 2019 May 2. doi:10.1038/s41572-019-0079-y

Gilhus NE, Verschuuren JJ. *Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies*. Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.

Hussain JM, Ashfaq A, Shahid A, Mudassir F. *Nipocalimab-aahu in generalised myasthenia gravis: A new Fc receptor-targeted option for antibody-positive patients*. Ibrain. 2025;11(4):524-530. Published 2025 Nov 27. doi:10.1002/ibra.70006

Irfan S, Sana M, Haque MA. *Nipocalimab: a significant milestone in the treatment of myasthenia gravis approved by the FDA*. Ann Med Surg (Lond). 2025;87(12):7891-7893. Published 2025 Oct 14. doi:10.1097/MS9.0000000000004103

Jackson L, Pesa J, Campbell A, Souayah N, Liu Z. *Healthcare Costs in a Commercially Insured Population of Patients with Generalized Myasthenia Gravis and Related Clinical Events (P4-8.001)*. Neurology. 2025;104(7_Supplement_1). doi:https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000211968

Jacob S, Hashim M, Hutton B, et al. *Indirect Comparison of Nipocalimab Versus Efgartigimod and Rozanolixizumab in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis*. Adv Ther. 2026;43(5):2125-2138. doi:10.1007/s12325-026-03543-1

Jaimes L. *Adolescent-Directed Treatment Shows Promise in MG Care*. Rare Disease Advisor. Published October 15, 2024. Accessed May 7, 2026. <https://www.rarediseaseadvisor.com/news/adolescent-directed-treatment-shows-promise-in-mg-care/>

Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. *Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards*. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000;55(1):16-23. doi:10.1212/wnl.55.1.16

Keynes G. *The history of myasthenia gravis*. Med Hist. 1961;5(4):313-326. doi:10.1017/s0025727300026612

Khateb M, Shelly S. *Mortality risk in patients with myasthenia gravis*. Front Neurol. 2025;16:1586031. Published 2025 May 14. doi:10.3389/fneur.2025.1586031

Koneczny I, Cossins J, Waters P, Beeson D, Vincent A. *MuSK myasthenia gravis IgG4 disrupts the interaction of LRP4 with MuSK but both IgG4 and IgG1-3 can disperse preformed agrin-independent AChR clusters*. PLoS One. 2013;8(11):e80695. Published 2013 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0080695

Lamb CJ, Rubin DI. *Sensitivity and specificity of repetitive nerve stimulation with lower cutoffs for abnormal decrement in myasthenia gravis*. Muscle Nerve. 2020;62(3):381-385. doi:10.1002/mus.26999

Lazaridis K, Tzartos SJ. *Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management*. Front Neurol. 2020;11:596981. Published 2020 Nov 30. doi:10.3389/fneur.2020.596981

Leu JH, Vermeulen A, Abbes C, Arroyo S, Denney WS, Ling LE. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics across infusion rates of intravenously administered nipocalimab: results of a phase 1, placebo-controlled study*. Front Neurosci. 2024;18:1302714. Published 2024 Feb 1. doi:10.3389/fnins.2024.1302714

Li H, Liu J, Wang X, et al. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Nipocalimab in Healthy Chinese Volunteers: A Single-Dose, Phase I Study*. Neurol Ther. 2025;14(4):1439-1450. doi:10.1007/s40120-025-00763-5

Li H, Teng J, Hibbs RE. *Structural switch in acetylcholine receptors in developing muscle*. Nature. 2024;632(8027):1174-1180. doi:10.1038/s41586-024-07774-6

Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, et al. *M281, an Anti-FcRn Antibody: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety Across the Full Range of IgG Reduction in a First-in-Human Study*. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(4):1031-1039. doi:10.1002/cpt.1276

Loutrari H, Kokla A, Tzartos SJ. *Passive transfer of experimental myasthenia gravis via antigenic modulation of acetylcholine receptor*. Eur J Immunol. 1992;22(9):2449-2452. doi:10.1002/eji.1830220939

- Matsushima N, Shibata S, Leu JH, et al. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nipocalimab, a Neonatal Fc Receptor Blocker, in Healthy Japanese Volunteers*. Clin Drug Investig. 2024;44(8):587-599. doi:10.1007/s40261-024-01380-0
- McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. *Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis*. Ann Neurol. 2004;55(4):580-584. doi:10.1002/ana.20061
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. *Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society*. J Neurol. 2016;263(8):1473-1494. doi:10.1007/s00415-016-8045-z
- Moise KJ Jr, Ling LE, Oepkes D, et al. *Nipocalimab in Early-Onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn*. N Engl J Med. 2024;391(6):526-537. doi:10.1056/NEJMoa2314466
- Morren JA, Levin KH, Shields RW. *Diagnostic Accuracy of Single Fiber Electromyography for Myasthenia Gravis in Patients Followed Longitudinally*. J Clin Neurophysiol. 2016;33(5):469-474. doi:10.1097/WNP.0000000000000285
- Morren JA, Li Y. *Myasthenia gravis: Frequently asked questions*. Cleve Clin J Med. 2023;90(2):103-113. Published 2023 Feb 1. doi:10.3949/ccjm.90a.22017
- Narayanaswami P, Sanders DB, Thomas L, et al. *Comparative effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil for myasthenia gravis (PROMISE-MG): a prospective cohort study*. Lancet Neurol. 2024;23(3):267-276. doi:10.1016/S1474-4422(24)00028-0
- Noaiseh G, Sivils KL, Campbell K, et al. *Efficacy and safety of nipocalimab in patients with moderate-to-severe Sjögren's disease (DAHLIAS): a randomised, phase 2, placebo-controlled, double-blind trial*. Lancet. 2025;406(10518):2435-2448. doi:10.1016/S0140-6736(25)01430-8
- Ober RJ, Martinez C, Vaccaro C, Zhou J, Ward ES. *Visualizing the site and dynamics of IgG salvage by the MHC class I-related receptor, FcRn*. J Immunol. 2004;172(4):2021-2029. doi:10.4049/jimmunol.172.4.2021

Ojha PT, Gaikwad AM, Singh R, Jagiasi K, Nagendra S. *The Clinical Outcome in AChR-Positive Generalized Myasthenia Gravis: A Retrospective Observational Study*. Ann Indian Acad Neurol. 2023;26(4):395-400. doi:10.4103/aian.aian_186_23

Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. *IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies*. Clin Dev Immunol. 2012;2012:985646. doi:10.1155/2012/985646

Pasnoor M, Wolfe GI, Barohn RJ. *Myasthenia gravis*. Handb Clin Neurol. 2024;203:185-203. doi: 10.1016/B978-0-323-90820-7.00006-9. PMID: 39174248.

Peragallo JH, Bitrian E, Kupersmith MJ, et al. *Relationship Between Age, Gender, and Race in Patients Presenting With Myasthenia Gravis With Only Ocular Manifestations*. J Neuroophthalmol. 2016;36(1):29-32. doi:10.1097/WNO.0000000000000276

Phillips WD, Vincent A. *Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms*. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1513. Published 2016 Jun 27. doi:10.12688/f1000research.8206.1

Pyzik M, Kozicky LK, Gandhi AK, Blumberg RS. *The therapeutic age of the neonatal Fc receptor*. Nat Rev Immunol. 2023;23(7):415-432. doi:10.1038/s41577-022-00821-1

Ramchandren S, Black S, Sun H. *Vibrance-mg: Clinical Trial of Nipocalimab in Pediatric Myasthenia Gravis*. Neurology. 2022;99(23_Supplement_2). doi:https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000903324.87754.45

Romi F. *Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment*. Autoimmune Dis. 2011;2011:474512. doi:10.4061/2011/474512

Ruff RL, Lennon VA. *How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission*. J Neuroimmunol. 2008;201-202:13-20. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.04.038

Saccà F, Salort-Campana E, Jacob S, Cortés-Vicente E, Schneider-Gold C. *Refocusing generalized myasthenia gravis: Patient burden, disease profiles, and the role of evolving therapy*. Eur J Neurol. 2024;31(6):e16180. doi:10.1111/ene.16180

Sanders DB, Massey JM. *Clinical features of myasthenia gravis*. Handb Clin Neurol. 2008;91:229-252. doi:10.1016/S0072-9752(07)01507-2

Seth NP, Xu R, DuPrie M, et al. *Nipocalimab, an immunoselective FcRn blocker that lowers IgG and has unique molecular properties*. MAbs. 2025;17(1):2461191. doi:10.1080/19420862.2025.2461191

Shahid K, Shahid SR, Khalid M, Waafira A. *Breaking chains: IMAAVY redefines generalized myasthenia gravis treatment*. Ann Med Surg (Lond). 2025;87(8):5351-5352. Published 2025 Jul 16. doi:10.1097/MS9.0000000000003557

Shibuya K, Kito K, Suichi T, Misawa S, Kuwabara S. *Evaluating nipocalimab for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Expert Rev Neurother. Published online May 19, 2026. doi:10.1080/14737175.2026.2675006

Sommer N, Tackenberg B, Hohlfeld R. *The immunopathogenesis of myasthenia gravis*. Handb Clin Neurol. 2008;91:169-212. doi:10.1016/S0072-9752(07)01505-9

Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. *The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines*. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):166-169. doi:10.1111/nyas.13503

Tao MH, Canfield SM, Morrison SL. *The differential ability of human IgG1 and IgG4 to activate complement is determined by the COOH-terminal sequence of the CH2 domain*. J Exp Med. 1991;173(4):1025-1028. doi:10.1084/jem.173.4.1025

Taylor PC, Schett G, Huizinga TW, et al. *Nipocalimab, an anti-FcRn monoclonal antibody, in participants with moderate to severe active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to anti-TNF therapy: results from the phase*

2a *IRIS-RA study*. RMD Open. 2024;10(2):e004278. Published 2024 Jun 28. doi:10.1136/rmdopen-2024-004278

Tüzün E, Christadoss P. *Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis*. Autoimmun Rev. 2013;12(9):904-911. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.003

Valenzuela B, Neyens M, Zhu Y, Ramchandren S, Dosne AG, Leu JH, Faelens R, Ling LE, Pérez-Ruixo JJ. *Nipocalimab Dose Selection in Generalized Myasthenia Gravis*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2025 Dec;14(12):2074-2085. doi: 10.1002/psp4.70109. Epub 2025 Sep 17. PMID: 40960093; PMCID: PMC12706425.

Valenzuela DM, Stitt TN, DiStefano PS, et al. *Receptor tyrosine kinase specific for the skeletal muscle lineage: expression in embryonic muscle, at the neuromuscular junction, and after injury*. Neuron. 1995;15(3):573-584. doi:10.1016/0896-6273(95)90146-9

Verheijden RJ, van Eijs MJM, May AM, van Wijk F, Suijkerbuijk KPM. *Immunosuppression for immune-related adverse events during checkpoint inhibition: an intricate balance*. NPJ Precis Oncol. 2023 May 12;7(1):41. doi: 10.1038/s41698-023-00380-1. PMID: 37173424; PMCID: PMC10182067.

Vincent A. *Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis*. Nat Rev Immunol. 2002;2(10):797-804. doi:10.1038/nri916

Wendell LC, Levine JM. *Myasthenic crisis*. Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22. doi:10.1177/1941875210382918

Witzemann V, Chevessier F, Pacifici PG, Yampolsky P. *The neuromuscular junction: selective remodeling of synaptic regulators at the nerve/muscle interface*. Mech Dev. 2013;130(6-8):402-411. doi:10.1016/j.mod.2012.09.004

Zhu Y, Wang B, Hao Y, Zhu R. *Clinical features of myasthenia gravis with neurological and systemic autoimmune diseases*. Front Immunol. 2023;14:1223322. Published 2023 Sep 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1223322

7. SITOGRAFIA

¹ European Medicines Agency. Imaavy Product Information. Published December 12, 2025. Accessed April 29, 2026. https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/imaavy-epar-product-information_it.pdf

² Janssen Biotech, Inc. Imaavy dosing guide. Imaavyhcp.com. Accessed April 29, 2026. <https://www.imaavyhcp.com/generalized-myasthenia-gravis/files/imaavy-dosing-guide.pdf>

³ U.S. Food and Drug Administration. Imaavy Drug Trials Snapshot. fda.gov. Published April 29, 2025. Accessed April 30, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761430s000lbl.pdf

⁴ Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Nipocalimab. [Updated 2026 Feb 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK621061/>

⁵ Janssen Biotech, Inc. IMAAVY – Use in Pregnancy and Lactation in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. J&J Medical Connect. Published February 13, 2026. Accessed May 5, 2026. <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/imaavy/medical-content/imaavy-use-in-pregnancy-and-lactation-in-patients-with-generalized-myasthenia-gravis>

⁶ Janssen Scientific Affairs, LLC. IMAAVY™ (nipocalimab-aahu), medical Information. J&J Medical Connect. Published November 20, 2025. Accessed May 19, 2026. <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/imaavy/medical-content/imaavy-overview-of-the-phase-23-vibrance-mg-clinical-trial>

⁷ Johnson & Johnson. Johnson & Johnson receives FDA approval for IMAAVY™ (nipocalimab-aahu), a new FcRn blocker offering long-lasting disease control in the broadest population of people living with generalized myasthenia gravis (gMG). Published April 30, 2025. Accessed May 28, 2026. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-receives-fda-approval-for-imaavytm-nipocalimab-aahu-a-new-fcrn-blocker-offering-long->

lasting-disease-control-in-the-broadest-population-of-people-living-with-generalized-myasthenia-gravis-gmg