

Miastenia gravis, trattamento precoce con farmaci biologici: **cons**

Gregorio Spagni

Roma, 11 Giugno 2019



Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Strategia terapeutica nella MG

Obiettivi del trattamento:

- Ottenere un rapido miglioramento clinico → Mestinon, corticosteroidi, PLEX/IVIg
- Mantenere un buon controllo della malattia → immunosoppressori (IS), timentomia (biologici solo in casi selezionati)
- Minimizzare il rischio di effetti collaterali (AE)

Problemi attivi relativi al trattamento:

- Remissioni complete ancora rare
 - Necessità di immunosoppressione cronica
 - Riaccutizzazioni in corso di terapia
 - MG refrattaria
 - Assenza di biomarker
- } Utilizzo dei farmaci biologici?

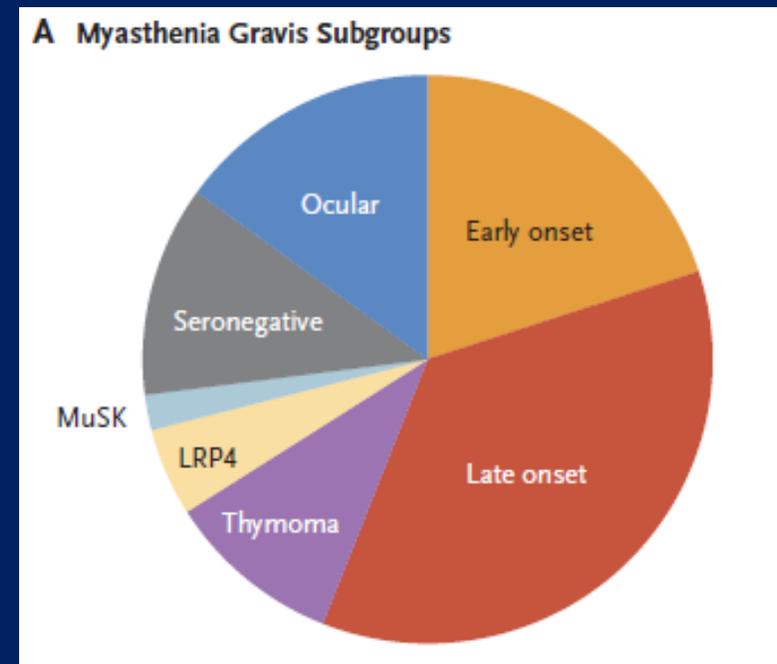
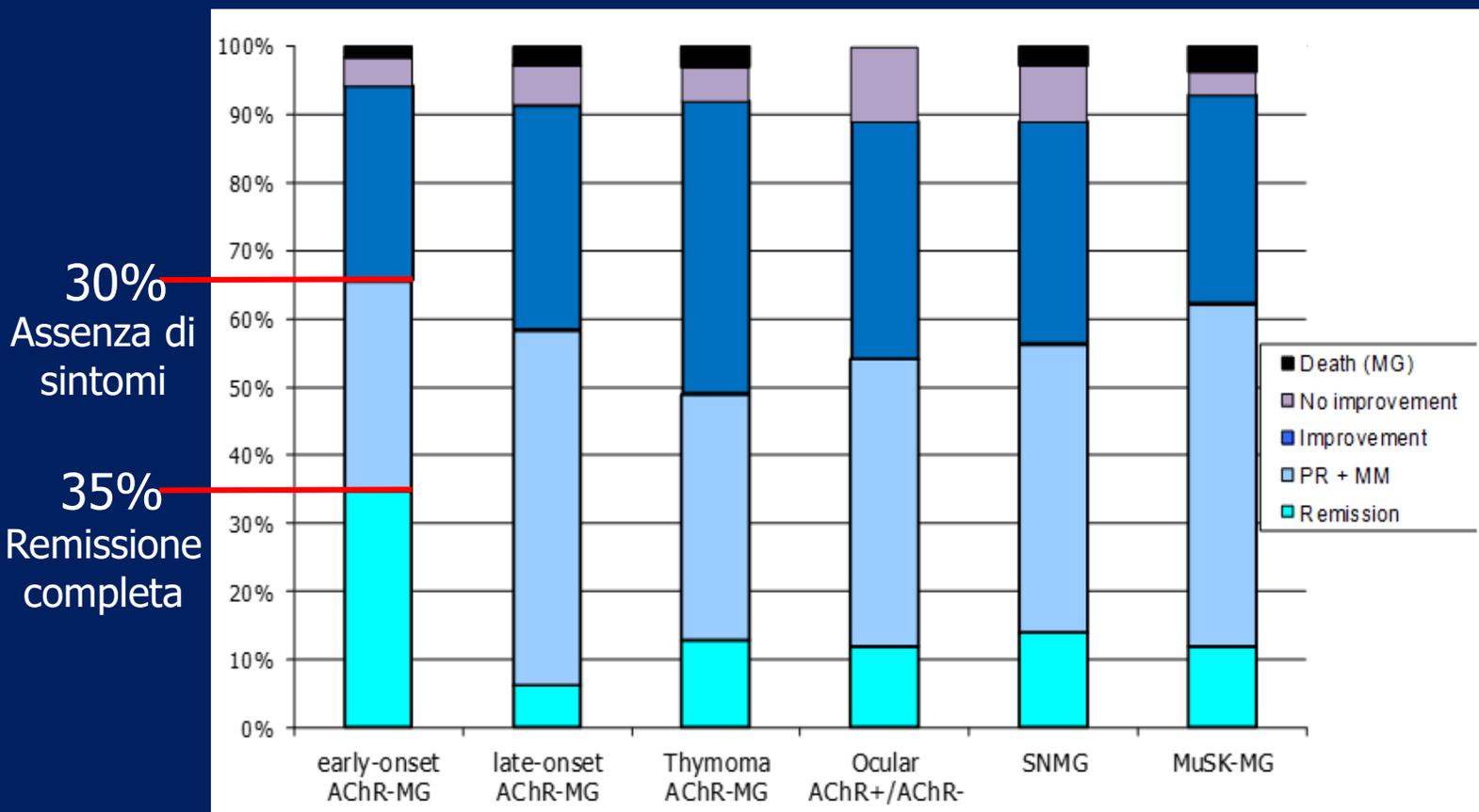
«*Myasthenia gravis is the prototypical autoimmune disease and, for physicians, is one of the most gratifying to manage because it is treatable in most cases*»

Dalakas M.C., Nat Rev Neurol 2019

Buona risposta terapeutica nella maggior parte dei pazienti (80%-85%) Efficacia tanto maggiore quanto prima viene iniziata la terapia

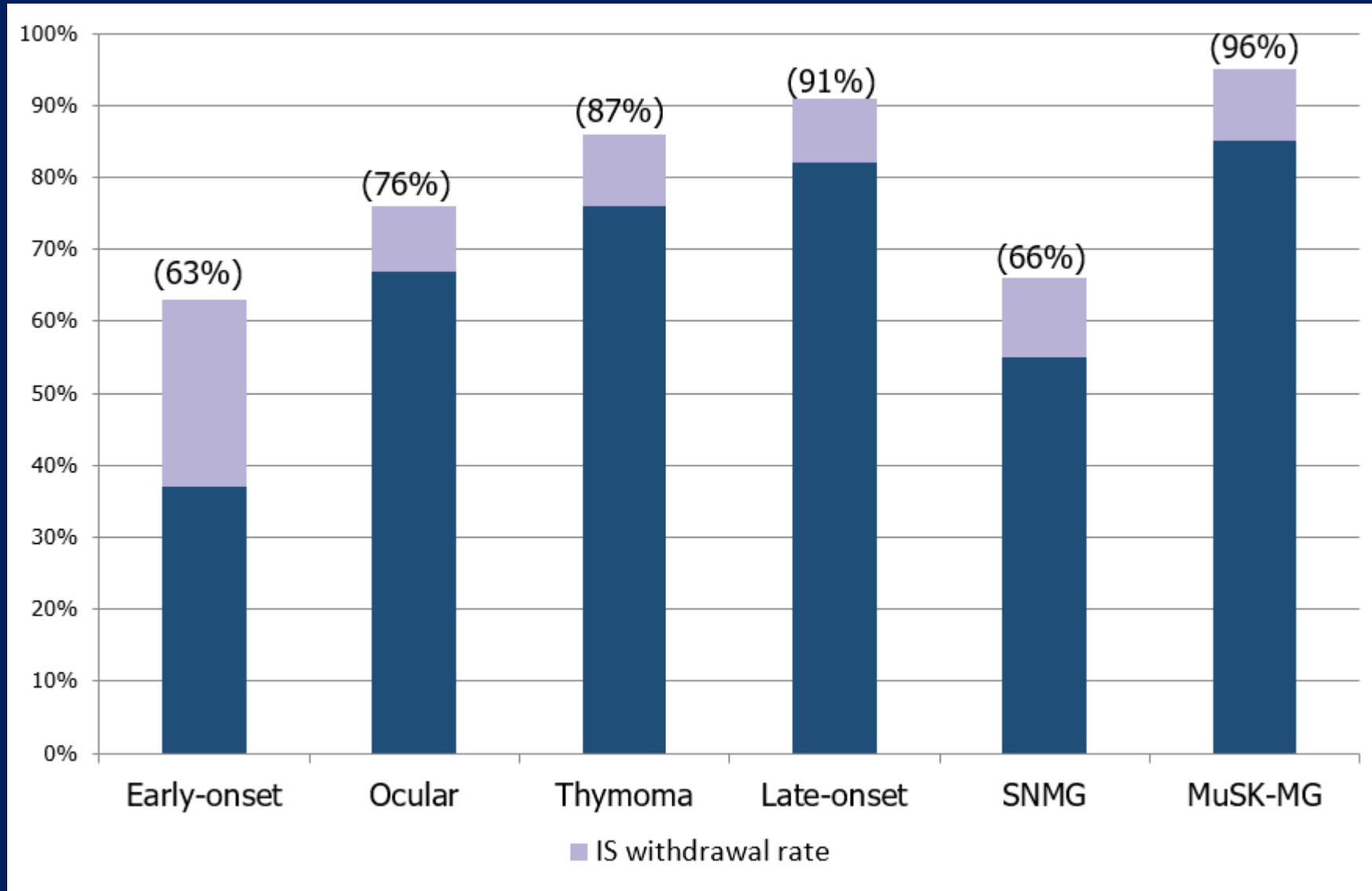
Risposta ai glucocorticoidi in monoterapia: **74%** (Gotterer L et al., 2016)

Tasso di risposta ad immunosoppressore (AZA, MMF, CyA, FK506): **70-80%** (Gilhus et al., 2019)



Gilhus GE et al., Nat Dis Primers 2019
Gilhus GE, NEJM 2016

Utilizzo degli immunosoppressori nelle diverse sottoclassi di MG

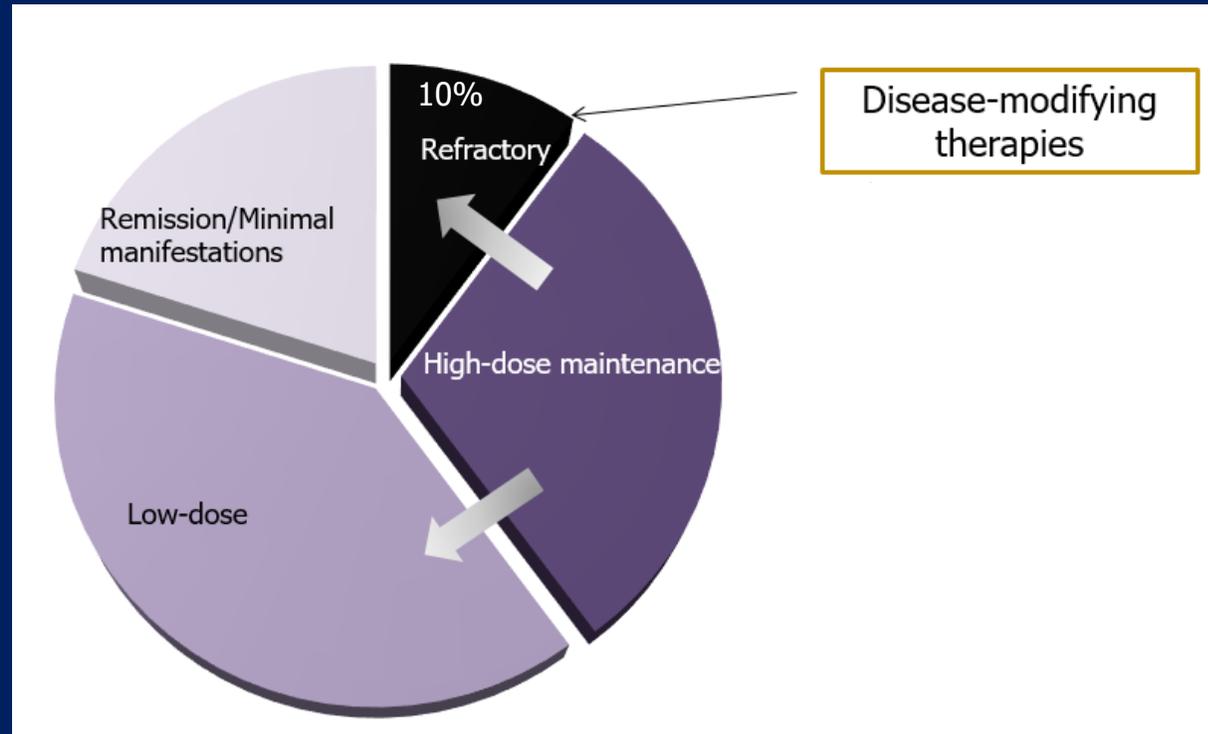


MG refrattaria → 10% dei pazienti

Mantegazza R & Antozzi C, Ther Adv Neur Dis 2019

Persistenza di disturbi invalidanti nonostante adeguata terapia IS, gravi AE correlati al trattamento, necessità di elevate dosi di mantenimento e frequente ricorso a «rescue therapy».

Drachman DB et al., 2018



Ad oggi **non esistono** biomarcatori in grado di identificare in fase iniziale *responder e non responder* alla terapie

Quali farmaci biologici?

Farmaci che agiscono sui meccanismi immunopatogenetici responsabili della produzione di anticorpi

- **Rituximab** (anti-CD20)
- **Belimumab** (anti-BAFF)
- **Bortezomib** (inibitore proteasoma)
- **Abatacept** (anti-B7)
- **CFZ533** (anti-CD40L)

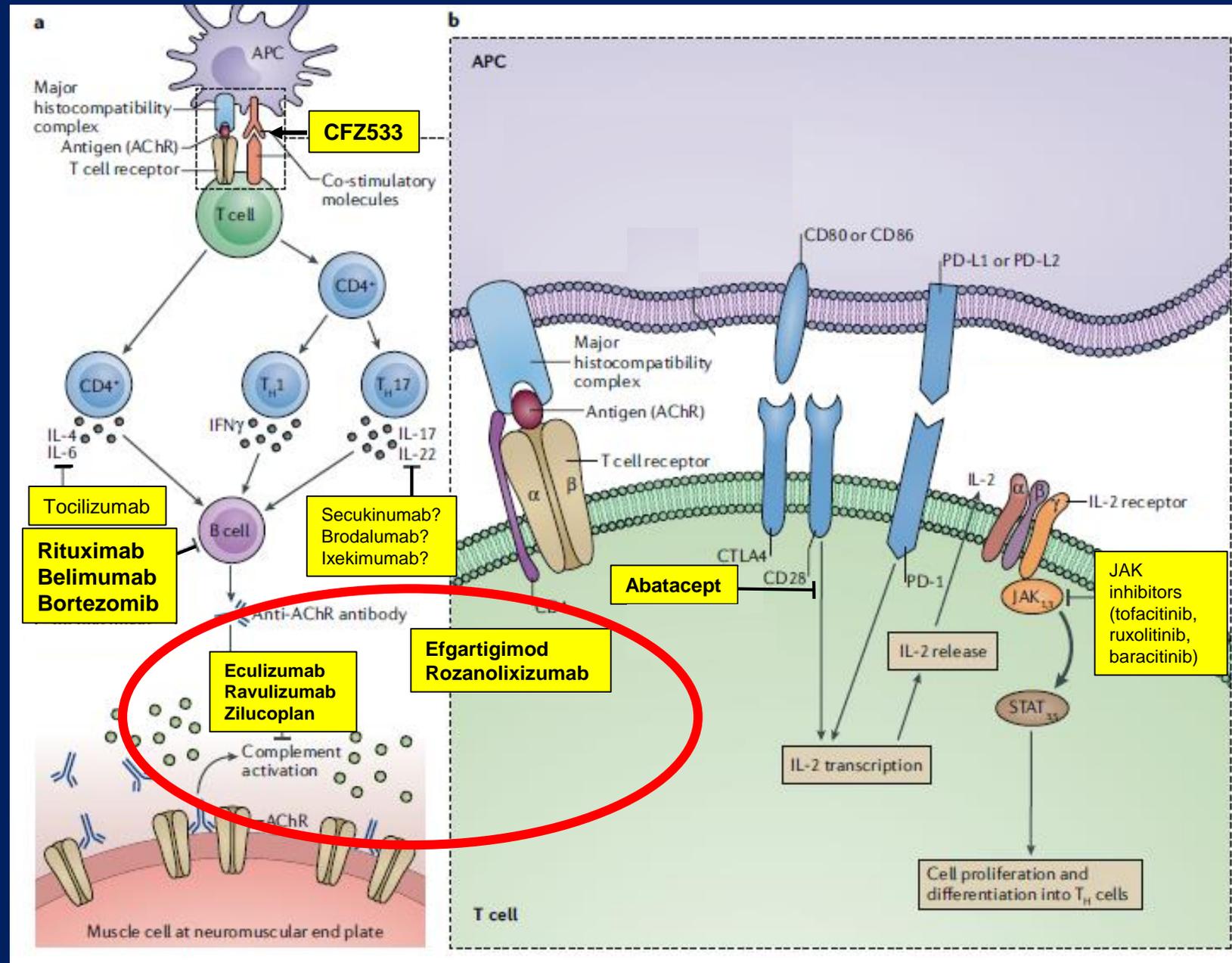
Farmaci che agiscono sui meccanismi effettori

A. Inibitori del complemento

- **Eculizumab**
- **Ravulizumab**
- **Zilucoplan**

B. Inibitori recettore Fc neonatale (riduzione anticorpi circolanti):

- **Efgartigimod**
- **Rozanolixizumab**



«Fallimento» dei trial con farmaci biologici

Rituximab

Prova di efficacia in studi retrospettivi, prospettici non controllati e metanalisi, che includevano (quasi esclusivamente) forme refrattarie.

Trial BeatMG includente forme generalizzate non refrattarie (con maggioranza di forme lievi-moderate) -> endpoint primario non raggiunto

Il RTX non ha fornito un beneficio aggiuntivo rispetto alla terapia standard

Dato indiretto: nelle forme lievi-moderate la «terapia standard» è molto efficace

«Fallimento» dei trial con farmaci biologici

Belimumab

Trial di fase II: BEL115123

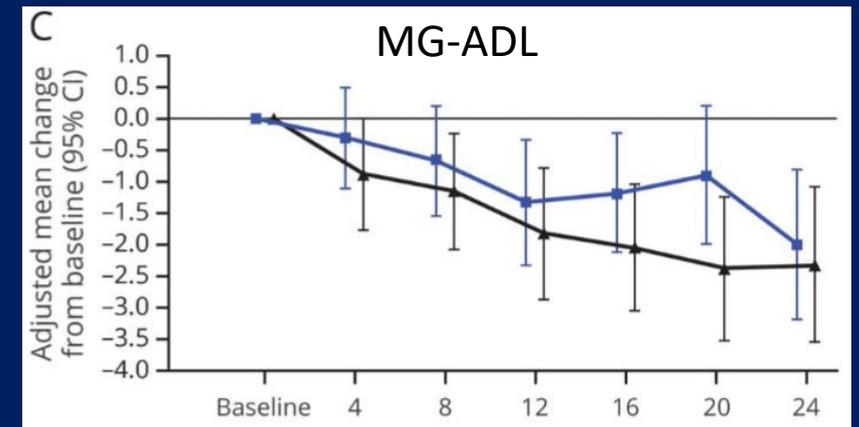
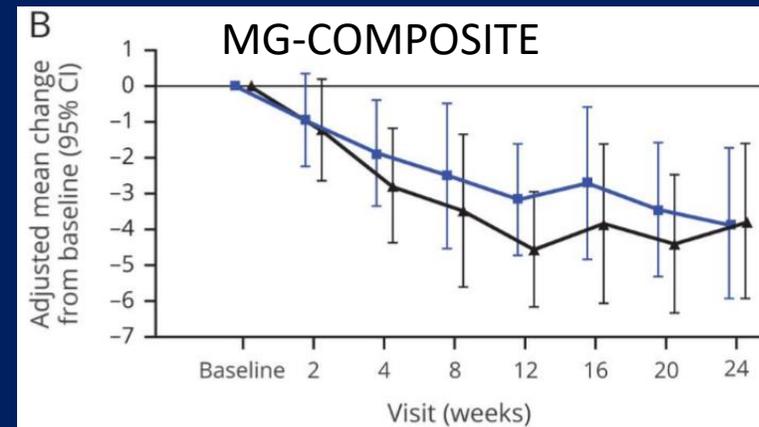
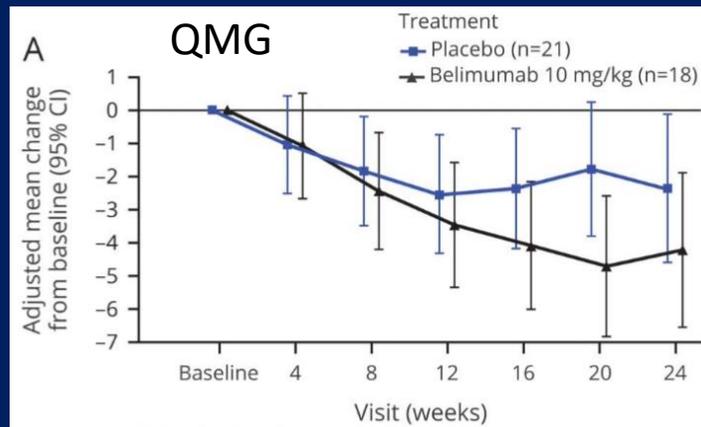
Il trial ha incluso 40 pazienti con gMG, sintomatici nonostante la terapia standard.

Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis

Karen Hewett, PhD, Donald B. Sanders, MD, Richard A. Grove, MSc, Christine L. Broderick, BS, Todd J. Rudo, MD, Ashlyn Bassiri, PhD, Marina Zvartau-Hind, MD, and Vera Bril, MD, On behalf of the BEL115123 Study Group

Correspondence
Prof. Bril
vera.bril@utoronto.ca

Neurology® 2018;90:e1425-e1434. doi:10.1212/WNL.00000000000005323



Classification of evidence

This study provides Class I evidence that for participants with generalized MG, belimumab did not significantly improve QMG score compared with placebo.

Il Belimumab non ha determinato un miglioramento clinico significativo nei pazienti con gMG che ricevono la terapia standard

Safety

Rituximab:

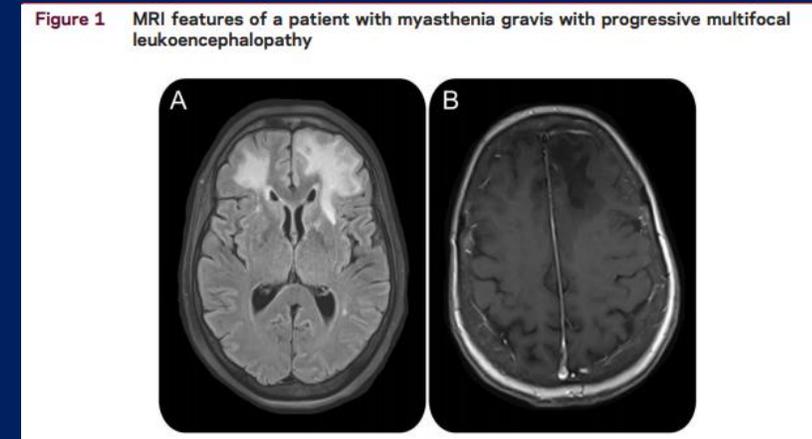
- Riportati casi di **infarto del miocardio**
- aumento del rischio di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)** (2 casi con MG descritti)

Neurology® Clinical Practice

Case

PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents

Kiran M. Kanth, MD, Guillermo E. Solorzano, MD, MSc, Myla D. Goldman, MD



Bortezomib

Rischio significativo di sviluppare una grave polineuropatia sensori-motoria

Eculizumab

- rischio infezioni da parte di batteri capsulati (N. Meningitidis..) -> **necessaria vaccinazione con Menveo** prima dell'inizio della terapia e poi 1 volta /anno durante tp

Altre considerazioni...

- Modalità di somministrazione

Tutti i «biologici», ad oggi, necessitano di **somministrazione e.v. in ambiente ospedaliero** mentre la terapia «standard» è costituita da farmaci somministrati per os (e pochi controlli degli esami ematici)

- Gravidanza

In gravidanza, l'assunzione di Mestinon, prednisone, azatioprina e CyA è da considerarsi sicura.

Al contrario, è **necessario interrompere il RTX almeno sei mesi prima del concepimento** e durante la gravidanza (-> necessaria pianificazione della gravidanza).

Eculizumab: "I dati sulla safety dell'Eculizumab in gravidanza sono scarsi...non si può escludere effetto dannoso per madre e feto" (Sarno L, et al., 2019).

Bortezomib: potenzialmente dannoso per madre e feto.

- Costi

.. Un esempio: Eculizumab 350.000€/anno/paziente..

In sintesi....

- Terapia standard molto efficace
 - Alcuni biologici non modificano l'immunopatogenesi della MG
- Assenza di *biomarker* in grado di identificare precocemente i casi refrattari
 - Risultati dei recenti trial clinici non supportano l'uso di alcuni farmaci
 - Safety (manca un prolungato follow-up)
 - Modalità di somministrazione, utilizzo in gravidanza, costi elevati...