

EFFICACIA DI UN NUOVO TRATTAMENTO PER L'ORBITOPATIA DI GRAVES: IL TEPROTUMUMAB

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'orbitopatia (GO) è una complicanza della malattia di Graves con **diverse manifestazioni cliniche**: da forme lievi con modesti disturbi soggettivi, a forme moderate-severe che comportano significativa flogosi orbitaria, esoftalmo e diplopia, a forme gravi in cui vi è compressione del nervo ottico con *deficit* del *visus*.

Il **trattamento** delle forme lievi si avvale di farmaci topici o selenio per *os*; nelle forme moderate-severe si usano steroidi per via endovenosa, radioterapia e chirurgia, spesso tra loro variamente combinati; la neuropatia ottica richiede un pronto approccio con steroidi a dosi elevate e frequentemente l'intervento di decompressione orbitaria per evitare danni visivi permanenti (1). Poiché la risposta ai trattamenti convenzionali nelle forme moderate-severe è talora deludente o solo parziale, sono stati recentemente proposti farmaci innovativi che interferiscono sui meccanismi immunologici che stanno alla base dell'orbitopatia, quali il rituximab (2).

Un recente lavoro (3) riporta i risultati di uno studio multicentrico internazionale in pazienti affetti da GO di grado moderato-severo, inteso a verificare efficacia e sicurezza del **teprotumumab**, un **anticorpo monoclonale inibitore del recettore dell'IGF-1** (IGF1-R).

LO STUDIO

Razionale: l'impiego di teprotumumab è basato sulle seguenti evidenze sperimentali:

- l'IGF-1 aumenta in modo sinergico gli effetti del TSH;
- nei pazienti con m. di Graves sono state identificate immunoglobuline che attivano IGF1-R;
- IGF1-R è iperespresso dai fibroblasti orbitari e dai linfociti T e B di pazienti affetti da m. di Graves.

Protocollo: assegnazione randomizzata in doppio cieco a *placebo* o teprotumumab (otto infusioni ev a intervalli di tre settimane).

Criteri di inclusione: pazienti con **GO moderata-severa di insorgenza relativamente recente** (< 9 mesi, media intorno a 5 mesi in entrambi i gruppi) e con *Clinical Activity Score* (CAS) di almeno 4/7.

Pazienti: lo studio è stato completato da 39 pazienti nel gruppo *placebo* e 37 nel gruppo teprotumumab. Nel gruppo *placebo* vi era una percentuale più elevata di fumatori (41% vs. 26%).

Valutazioni: CAS, misurazione della proptosi, questionario sulla qualità di vita specifico per GO (GO-QOL).

End-point primario: riduzione di almeno due punti del CAS e di almeno due mm della proptosi.

Obiettivi secondari: i precedenti *end-point* e il GO-QOL misurati separatamente come variabili continue.

Analisi: *intention-to-treat* che includeva tutti i pazienti randomizzati che avessero ricevuto almeno un'infusione (rispettivamente 45 nel gruppo *placebo* e 42 nel gruppo teprotumumab).

Risultati

Risposta complessiva: facendo riferimento ai pazienti che hanno portato a termine lo studio, 8 su 36 nel gruppo *placebo* (22%) e 26/33 nel gruppo con trattamento attivo (79%) hanno presentato una risposta a 24 settimane ($P < 0.001$). Questa è risultata **più rapida** (già alla 6° settimana) e significativamente **maggiore nel gruppo teprotumumab** rispetto al gruppo *placebo*.

CAS: un maggior numero di pazienti del gruppo attivo ha avuto una riduzione > 3 punti. L'analisi *post-hoc* ha evidenziato che a 24 settimane il 69% dei pazienti trattati con teprotumumab aveva un CAS di 1 o 0, rispetto al 21% dei pazienti che avevano ricevuto *placebo*.

Proptosi: a 6, 12, 18, 24 settimane la riduzione era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto teprotumumab rispetto al *placebo* ($p < 0.001$); a 24 settimane 17/42 pazienti trattati con teprotumumab presentavano una riduzione dell'esoftalmo ≥ 4 mm, mentre nessuno aveva una riduzione analoga nel gruppo *placebo*.

Punteggio GO-QOL: relativamente alla funzione visiva è migliorato in entrambi i gruppi, ma in modo assai più significativo nei pazienti che avevano ricevuto teprotumumab ($p < 0.009$). Il miglioramento soggettivo della diplopia è risultato assai maggiore nel gruppo di trattamento attivo.

Dopo il trattamento: il miglioramento del CAS persisteva fino a 7 settimane, senza alcun *rebound*.



Paolo P. Limone (plimone@mauriziano.it)
SC Endocrinologia, AO Ordine Mauriziano di Torino

Effetti collaterali: la maggior parte è risultata lieve e di solito con tendenza alla risoluzione nel prosieguo della terapia; l'effetto più rilevante è stato il peggioramento dell'iperglicemia nei pazienti con diabete noto, mentre negli altri pazienti l'aumento era lieve, intermittente e con un'incidenza non significativamente diversa rispetto ai pazienti che avevano ricevuto *placebo*. Non si sono riscontrati decessi.

Conclusioni

Il teprotumumab si è dimostrato efficace nel ridurre sia il CAS sia la proptosi (in misura all'incirca sovrapponibile alla decompressione chirurgica), sia il punteggio GO-QOL; la tollerabilità è stata ottima.

COMMENTI

Si tratta di uno studio dai risultati molto interessanti. Il miglioramento del punteggio di attività clinica è risultato drammatico e non è stato seguito da *rebound*, come si osserva talvolta con gli steroidi (ma non con il rituximab) (3). Il dato particolarmente interessante è quello relativo agli effetti sulla proptosi: il teprotumumab è, infatti, il primo farmaco che, a differenza di steroidi (2) e rituximab (3), si è dimostrato in grado di determinare una **riduzione dell'esoftalmo di entità pressoché sovrapponibile a quella ottenuta con la chirurgia decompressiva**.

Lo studio solleva comunque alcuni **interrogativi**.

Innanzitutto tutti i pazienti arruolati avevano una malattia moderata-severa di insorgenza relativamente recente, e quindi non è noto e dovrebbe essere valutato in futuro se il teprotumumab possa risultare efficace anche in forme di più lunga durata o in forme più lievi. D'altro canto, questi risultati ribadiscono che, analogamente a quanto osservato con altri farmaci, l'intervento precoce è quello che assicura i migliori risultati nei pazienti affetti da GO moderata-severa.

La percentuale di fumatori sensibilmente superiore nel gruppo che aveva ricevuto il *placebo* potrebbe avere avuto una qualche influenza sull'esito.

Mancano ancora dati relativi a un *follow-up* più prolungato e occorre comunque uno studio di conferma.

Per meglio valutare gli effetti del farmaco, sarebbe auspicabile uno studio di confronto con un farmaco attivo, anche se nessun altro farmaco a tutt'oggi si è dimostrato in grado di ridurre la proptosi in modo significativo.

Quanto agli effetti collaterali, nel complesso il farmaco è risultato ben tollerato, anche se va tenuto in considerazione l'effetto iperglicemizzante; peraltro, gli stessi steroidi, tuttora di prima scelta nella GO moderata-severa, hanno effetti iperglicemizzanti.

Questi risultati (che hanno indotto la FDA ad attivare una procedura accelerata per l'approvazione del farmaco per questa indicazione) aprono in ogni caso un nuovo scenario nella terapia farmacologica della GO, per la novità e per la peculiarità del meccanismo di azione del teprotumumab, che si è rilevato un farmaco "*disease-modifying*" e che si potrebbe quindi proporre come prima scelta nel trattamento delle forme moderate-severe. Rimangono da valutare i costi, sicuramente superiori agli steroidi, ma probabilmente inferiori al rituximab; rispetto a quest'ultimo, somministrabile in unica dose "*una tantum*", il teprotumumab prevede però un periodo di trattamento decisamente più prolungato.

Si potrebbe infine ipotizzare un'associazione o un utilizzo sequenziale con altri farmaci finora utilizzati, per sfruttare in modo sinergico i diversi punti di attacco fisiopatologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' Orbitopathy. *Europ Thyroid J* [2016, 5: 9-26](#).
2. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 422-31](#).
3. Smith TJ, Kahaly G, Ezra D, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* [2017, 376: 1748-61](#).
4. Morgante SN, Caprioli S, Chiefari A, Toscano V, Monti S. Terapia medica dell'orbitopatia di Graves. [Endowiki](#).