

Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy

Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantelli JW, Couch SM, Shriver EM, Hayek BR, Hink EM, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas RS.

N Engl J Med. 2017 May 4;376:1748-1761.

RIASSUNTO

Background: Thyroid-associated ophthalmopathy, a condition commonly associated with Graves' disease, remains inadequately treated. Current medical therapies, which primarily consist of glucocorticoids, have limited efficacy and present safety concerns. Inhibition of the insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) is a new therapeutic strategy to attenuate the underlying autoimmune pathogenesis of ophthalmopathy.

Methods: We conducted a multicenter, double-masked, randomized, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of teprotumumab, a human monoclonal antibody inhibitor of IGF-IR, in patients with active, moderate-to-severe ophthalmopathy. A total of 88 patients were randomly assigned to receive placebo or active drug administered intravenously once every 3 weeks for a total of eight infusions. The primary end-point was the response in the study eye. This response was defined as a reduction of 2 points or more in the Clinical Activity Score (scores range from 0 to 7, with a score of ≥ 3 indicating active thyroid-associated ophthalmopathy) and a reduction of 2 mm or more in proptosis at week 24. Secondary end-points, measured as continuous variables, included proptosis, the Clinical Activity Score, and results on the Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life questionnaire. Adverse events were assessed.

Results: In the intention-to-treat population, 29 of 42 patients who received teprotumumab (69%), as compared with 9 of 45 patients who received placebo (20%), had a response at week 24 ($P < 0.001$). Therapeutic effects were rapid; at week 6, a total of 18 of 42 patients in the teprotumumab group (43%) and 2 of 45 patients in the placebo group (4%) had a response ($P < 0.001$). Differences between the groups increased at subsequent time points. The only drug-related adverse event was hyperglycemia in patients with diabetes; this event was controlled by adjusting medication for diabetes.

Conclusions: In patients with active ophthalmopathy, teprotumumab was more effective than placebo in reducing proptosis and the Clinical Activity Score.

COMMENTO

Le terapie mediche per l'orbitopatia basedowiana di grado moderato-severo attualmente disponibili non sono sempre efficaci e sono spesso associate a effetti collaterali; non è inoltre certo che esse siano in grado di modificare l'outcome finale della malattia. Alcuni trial clinici suggeriscono che i glucocorticoidi ad alte dosi in monoterapia oppure in combinazione con la radioterapia orbitaria possano ridurre i sintomi e i segni infiammatori nei pazienti con orbitopatia in fase attiva. Tuttavia sia gli steroidi sia la radioterapia orbitaria non hanno effetto sulla proptosi e possono causare reazioni avverse che ne condizionano l'uso. Tali limitazioni nel trattamento dell'orbitopatia basedowiana sono verosimilmente dovute all'incompleta comprensione della sua patogenesi. Nel morbo di Basedow il recettore del thyroid stimulating hormone (TSH) è bersaglio di anticorpi specifici denominati TRAb (TSH Receptor auto Antibody) presenti nella maggioranza dei pazienti con o senza orbitopatia. Il recettore del TSH è espresso nei tessuti orbitari e nei fibrociti infiltranti l'orbita suggerendo che possa contribuire alla patogenesi della malattia. Tuttavia altri autoantigeni potrebbero essere coinvolti come il recettore per l'insulin growth factor 1 (IGF-1), che è risultato iperespresso nei fibroblasti orbitari, nei linfociti T e B dei pazienti con morbo di Basedow. Il recettore dell'IGF-1 svolge un ruolo nel metabolismo, sviluppo tissutale e sistema immunitario e agisce in maniera sinergica con il recettore del TSH. Studi in vitro hanno dimostrato che l'inibizione del recettore dell'IGF-1 determina una riduzione dell'azione dei TRAb.

Su queste basi è stato condotto il presente trial clinico multicentrico che ha impiegato un anticorpo monoclonale umano inibente il recettore dell'IGF-1 nei pazienti con orbitopatia basedowiana di grado moderato-severo e attiva. I criteri di inclusione erano: età 18-75 anni, diagnosi di orbitopatia non antecedente a 9 mesi dall'arruolamento, malattia attiva definita da un punteggio al Clinical Activity Score

≥4 e non precedenti terapie chirurgica o medica ad eccezione di glucocorticoidi per os fino ad una dose massima di 1 g di metiprednisolone o equivalenti e con un periodo di wash-out di 6 settimane. Sono stati arruolati 88 pazienti e randomizzati a ricevere placebo o teprotumumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per un totale di otto infusioni. L'obiettivo primario era la risposta oculare definita come una riduzione di 2 o più punti nel Clinical Activity Score e una riduzione di 2 o più mm nella proptosi alla 24^a settimana. Gli obiettivi secondari, misurati come variabili continue, includevano la proptosi, il Clinical Activity Score e i risultati del questionario sulla qualità-vita specifico per l'orbitopatia basedowiana (GO-QOL). 29/42 pazienti trattati con teprotumumab (69%), rispetto a 9/45 pazienti che avevano ricevuto placebo (20%) mostravano una risposta alla 24^a settimana (P <0.001). L'effetto terapeutico si manifestava rapidamente: alla 6^a settimana 18/42 pazienti del gruppo trattato con teprotumumab (43%) versus 2/45 pazienti del gruppo placebo (4%) hanno presentato una risposta (P <0.001). La differenza, in termini di risposta, tra i due gruppi è aumentata nelle successive valutazioni. L'unico evento avverso osservato in relazione al teprotumumab è stata l'iperglicemia in pazienti diabetici, tuttavia ben controllata dall'aggiustamento della terapia antidiabetica.

In conclusione, un ciclo di 24 settimane di teprotumumab ha indotto in pazienti con orbitopatia moderata-severa e attiva una riduzione della proptosi e del Clinical Activity Score ed un miglioramento del GO-QOL e della diplopia soggettiva. In particolare la riduzione della proptosi è risultata simile a quella ottenuta con la decompressione chirurgica. Tali risultati sono interessanti soprattutto se si considera che i glucocorticoidi sono in grado di ridurre il Clinical Activity Score, ma in misura minima la proptosi e che il rituximab, e solo in uno dei due trial in cui è stato valutato, si è dimostrato efficace al pari dei glucocorticoidi nel ridurre il Clinical Activity Score, ma senza alcun effetto sulla proptosi. I risultati osservati con l'impiego del teprotumumab suggeriscono che l'inibizione del recettore dell'IGF-IR nei pazienti con oftalmopatia potrebbe indurre una riduzione del volume del grasso o dei muscoli orbitari o entrambi. Tuttavia, uno dei limiti dello studio è il non aver effettuato alcuna valutazione strumentale che possa dimostrare questa ipotesi. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza è stata riportata solo l'iperglicemia in alcuni pazienti diabetici verosimilmente causata dall'inibizione del recettore per l'IGF-1 piuttosto che di quello per l'insulina verso il quale teprotumumab non mostra affinità. Non è stata, però, osservata la persistenza del peggioramento del controllo glicemico dopo l'interruzione del trattamento. Sarà, pertanto, sufficiente nei pazienti diabetici trattati con teprotumumab il monitoraggio glicemico e l'eventuale aggiustamento della terapia antidiabetica. Rimane, infine, da verificare il potenziale beneficio dell'uso di teprotumumab nei pazienti con orbitopatia più lieve, meno attiva o inveterata e la durata della risposta al trattamento, la cui valutazione è in corso nell'estensione del presente trial ad un anno.

Tania Pilli

U.O.C. Endocrinologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Viale Bracci 1, Siena, 53100

E-mail: t.pilli.e@ao-siena.toscana.it