



Nouveaux traitements de la myasthénie grave et recherche en cours

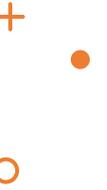
Dre Eglė Sukockienė

Unité d'ENMG et des affections
neuromusculaires

Département de Neurologie

Le 14.09.2023

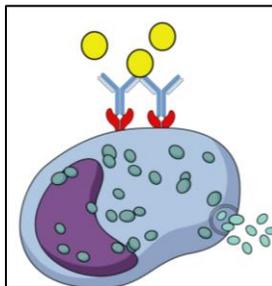
Pourquoi avons-nous besoin de plus d'options thérapeutiques dans la MG?



Traitement avec apparition d'efficacité rapide



Le moins d'effets indésirables et de risques possible



Immunothérapie sélective, spécifique à la cible

Contenu

1. Panorama des développements thérapeutiques

2. La voie FcRn:

Focus sur efgartigimod

Focus sur rozanolixizumab

3. La voie du complement:

Focus sur eculizumab

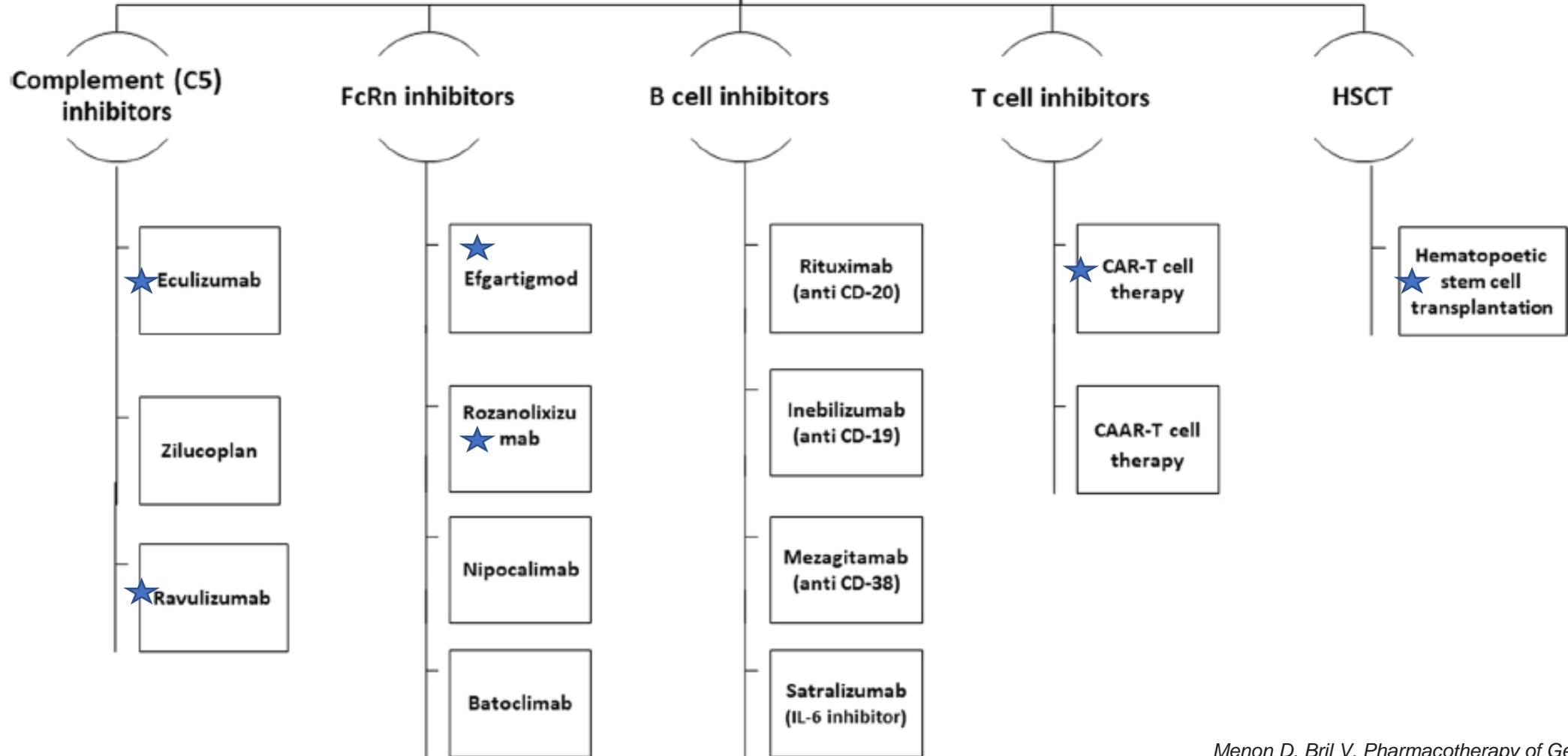
Focus sur ravulizumab

4. La voie des thérapies cellulaires:

Focus sur CAR-T cells

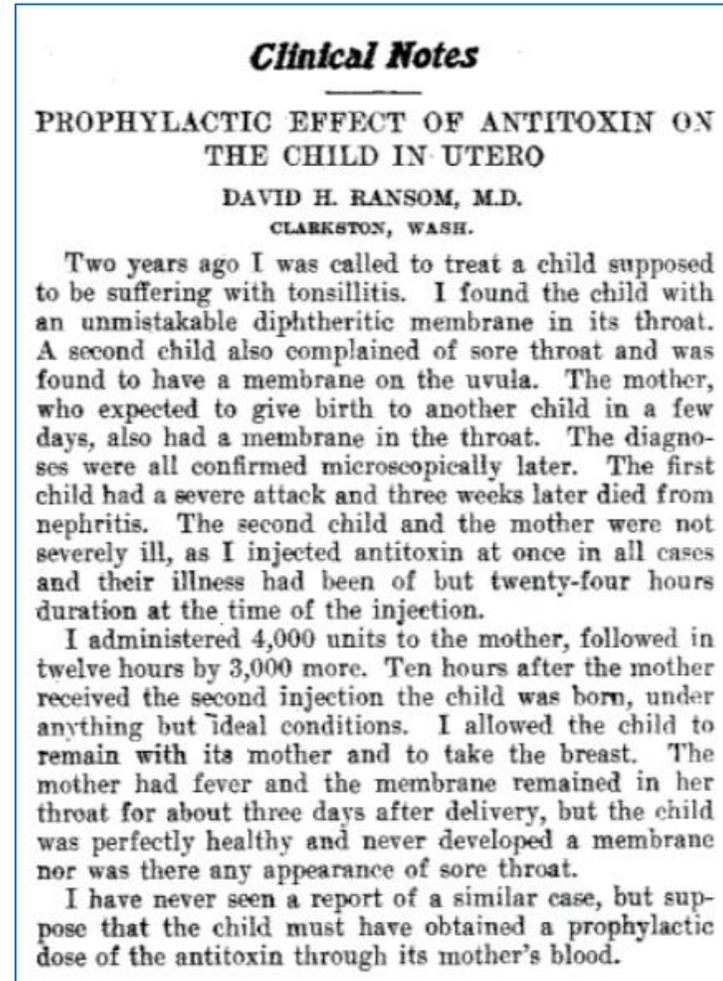
Focus sur les HSCT

Nouveaux traitements biologiques de la MG



Un peu d'histoire:

- Il y a plus que cent ans, *Ransom* a rapporté le cas d'une femme enceinte atteinte de diphtérie qu'il a traité par sérothérapie. La patiente a accouché 24 heures après avoir reçu les deux injections curatives et l'enfant nouveau-né n'a pas présenté de signes de maladie. Il a conclu en supposant avoir donné une dose prophylactique à l'enfant « *via* le sang de sa mère ».
- Il a fallu attendre plus d'un demi-siècle avant que *Brambell* n'éclaire le phénomène : seules les IgG, avaient une demi-vie plasmatique longue et traversaient le placenta. Il a postulé l'existence d'un récepteur dédié.
- **La fixation à ce récepteur les protégerait de la dégradation les IgG.**



Magdelaine-Beuzelin C et al. FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes [Neonatal Fc receptor, key control of immunoglobulins biodistribution]. Med Sci (Paris). 2009 Dec;25(12):1053-6. French.

Description des récepteurs FcRn :

- FcRn est exprimé dans divers tissus chez les adultes: l'endothélium vasculaire soit le site principal du recyclage des IgG, mais aussi dans les cellules myéloïdes.
- En raison du recyclage des FcRn, les IgG ont une demi-vie plus longue et notamment les IgG pathogènes.
- Les taux d'IgG pathogènes maintenus par le recyclage de FcRn, contribue à l'aggravation de maladies, par exemple, dans le cadre **de la myasthénie grave**.

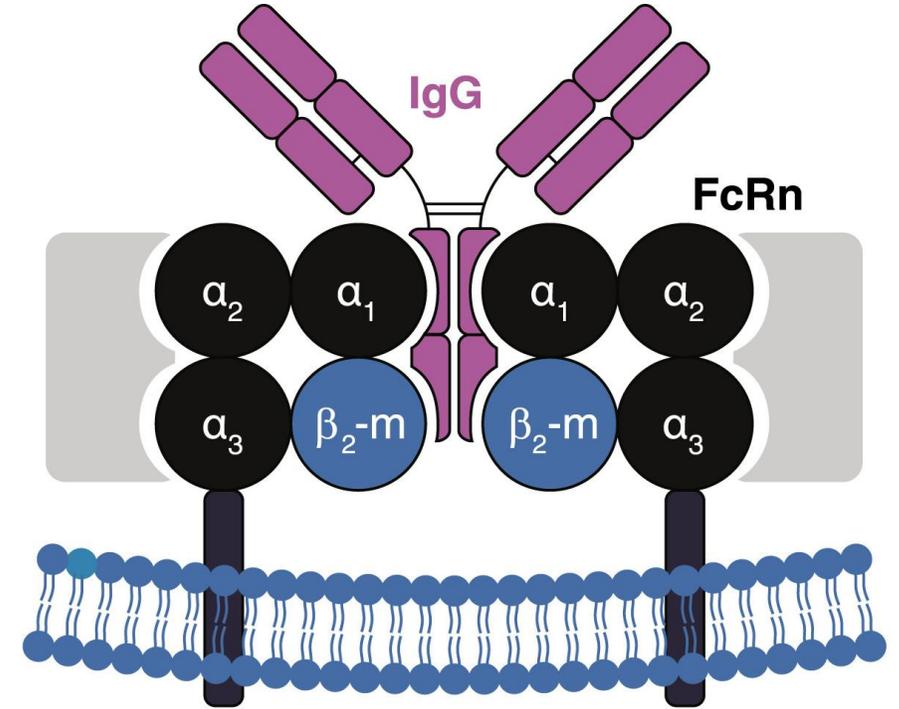
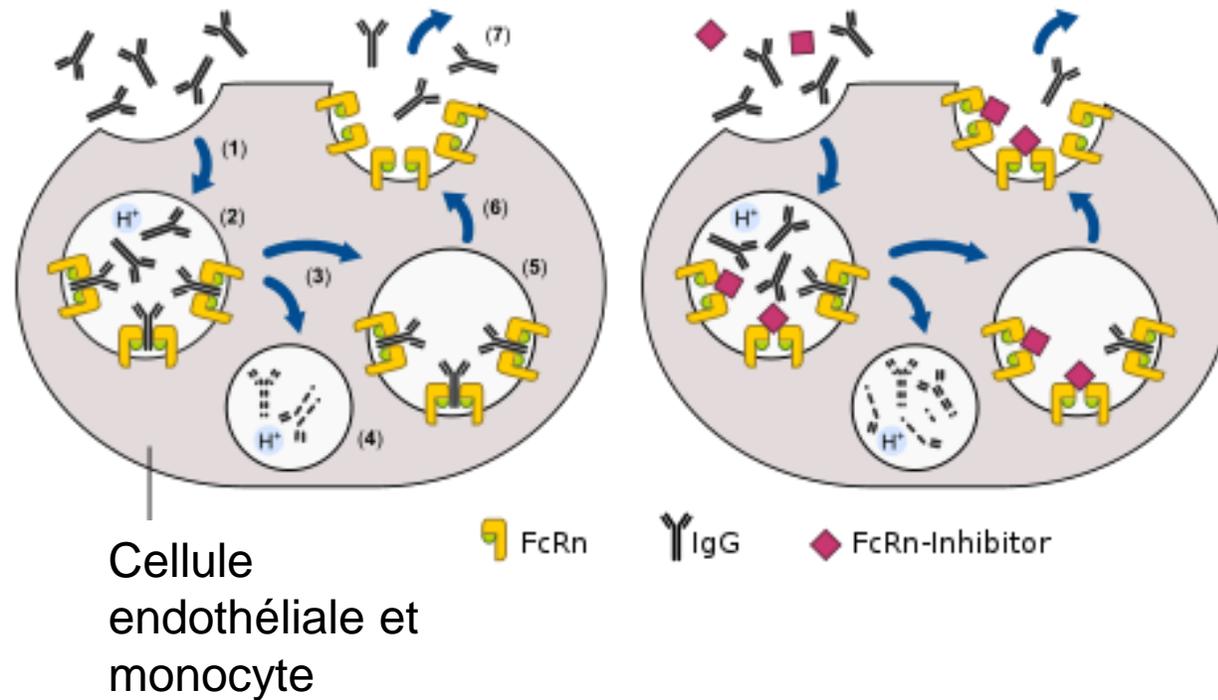


Image: Patel DD, Bussel JB. Neonatal Fc receptor in human immunity: Function and role in therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Sep;146(3):467-478.

Efgartigimod: un fragment d'anticorps dirigé contre Fc ou FcRn



Les taux d'IgG pathogènes sont maintenus par le recyclage de FcRn, contribue à l'activité de certaines maladie, telle que **la myasthénie grave**.

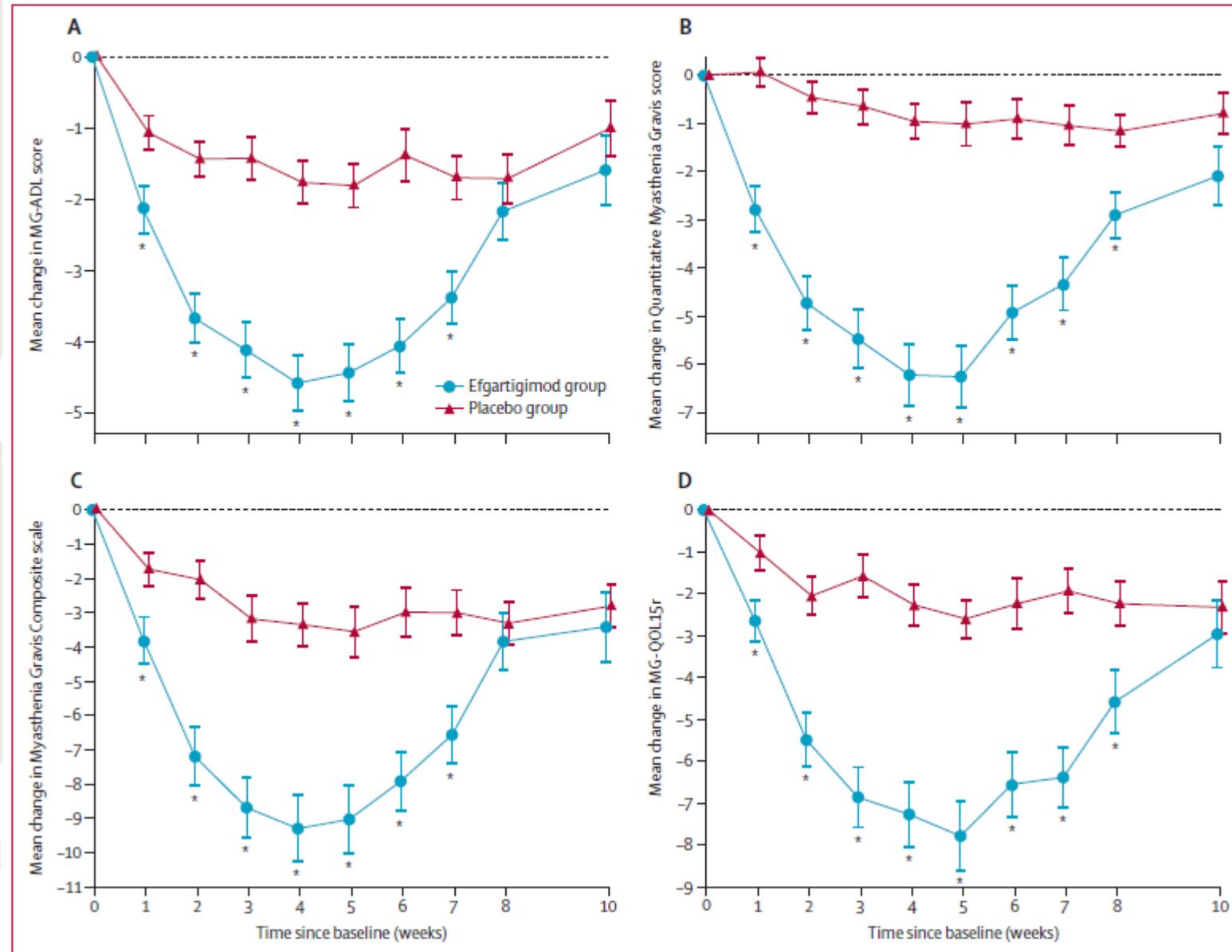


Une thérapie immunomodulatrice par **efgartigimod** dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn, permet de contrôler ce recyclage.

ADAPT

Essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo (n-167)

- La réduction maximale moyenne atteinte -61,3% pour les IgG, et -57,6% pour les anti-RACH une semaine après la 4e perfusion.
- Amélioration significative des scores mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne (MG-ADL) et quantitatif de la myasthénie (QMG) et la qualité de vie.
- Les bénéfices observés sont corrélés à la baisse du taux d'IgG.
- Les effets secondaires les plus fréquents sont les **maux de tête**, survenus en proportion très comparable dans les deux groupes (29% sous efgartigimod vs 28% sous placebo), et les **rhinopharyngites** (12% vs 18%).



Efgartigimod: approbation et posologie



L'efgartigimod intraveineux a reçu sa première approbation le 17 décembre 2021 aux États-Unis pour le traitement de la myasthénie grave généralisée chez les adultes positifs aux anticorps anti-AChR.



La posologie recommandée d'efgartigimod est de 10 mg/kg (ou 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 120 kg) administrée en perfusion intraveineuse d'1 heure une fois par semaine pendant 4 semaines en un seul cycle de traitement ; la solution doit être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à un total de 125 ml avant l'administration.



Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de réaction d'hypersensibilité pendant la perfusion et pendant 1 heure par la suite.



La vaccination avant le traitement est recommandée.

Et après?..

- En juin 2023 La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé la formulation sous-cutanée d'efgartigimod pour les adultes atteints de myasthénie grave généralisée avec la forme séropositive anti-RACH.
- L'injection prend moins de deux minutes.



L'approbation de la thérapie a été soutenue principalement par les données de l'essai clinique international de **phase 3 ADAPT-SC** (110 participants au total, avec la forme séropositive anti-RACH+).

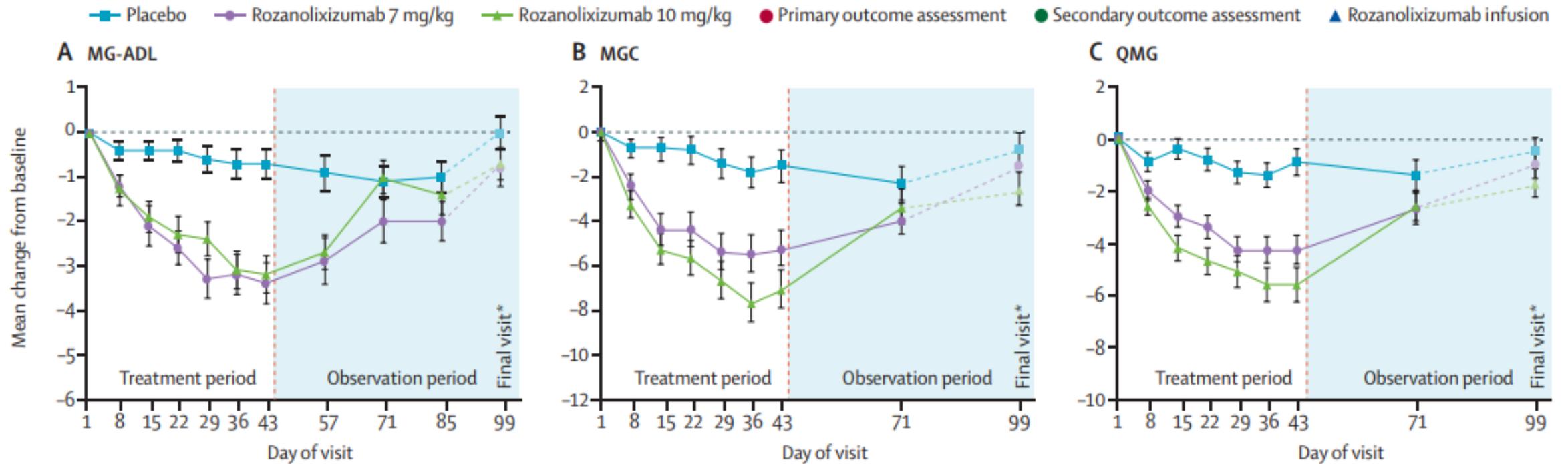
Ils ont été assignés au hasard pour recevoir un traitement hebdomadaire avec le médicament sous-cutané (1 000 mg) ou intraveineux (10 mg / kg) pendant quatre semaines.

La forme sous-cutanée, n'était pas inférieure dans sa capacité à abaisser les niveaux IgG après 29 jours de traitement (moyenne de 66.4% contre 62.2%).



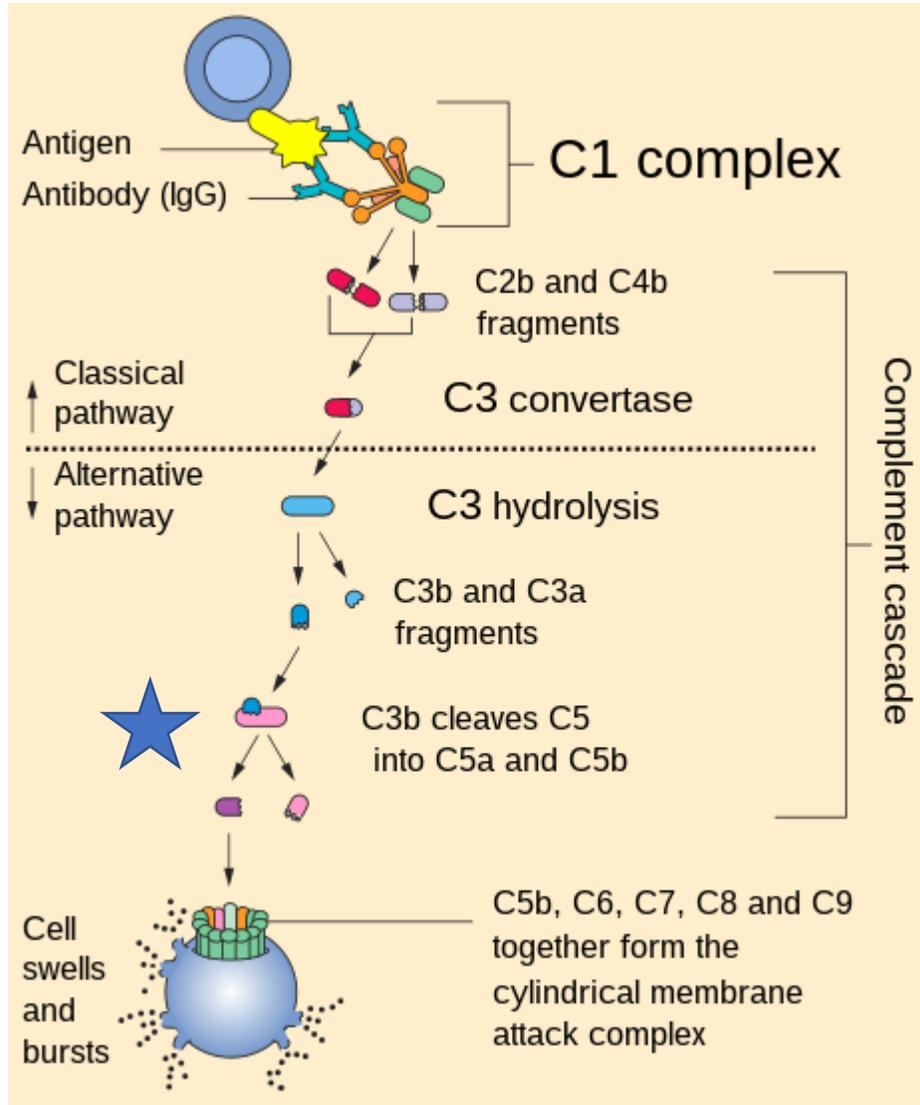
Le 27 juin 2023, le rozanolixizumab est devenu le premier traitement généralisé de la myasthénie grave (gMG) à être approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour les adultes présentant des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (AChR) ou les protéines de kinase musculaire spécifique (MuSK).

Une étude croisée ouverte de phase 3 visant à évaluer l'auto-administration de rozanolixizumab par des participants à l'étude atteints de myasthénie grave généralisée (MGg).



- **L'étude de phase III le rozanolixizumab (Mycarin G) (n-200)** a montré les améliorations cliniquement significatives des résultats rapportés par les patients et évalués par les investigateurs chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée, pour les doses de 7 mg/kg et de 10 mg/kg.
- Les effets indésirables les plus courants comprennent les maux de tête, les infections, la diarrhée, la pyrexie, les réactions d'hypersensibilité et les nausées.

Anticorps monoclonaux inhibant l'activation des composants terminaux du complément



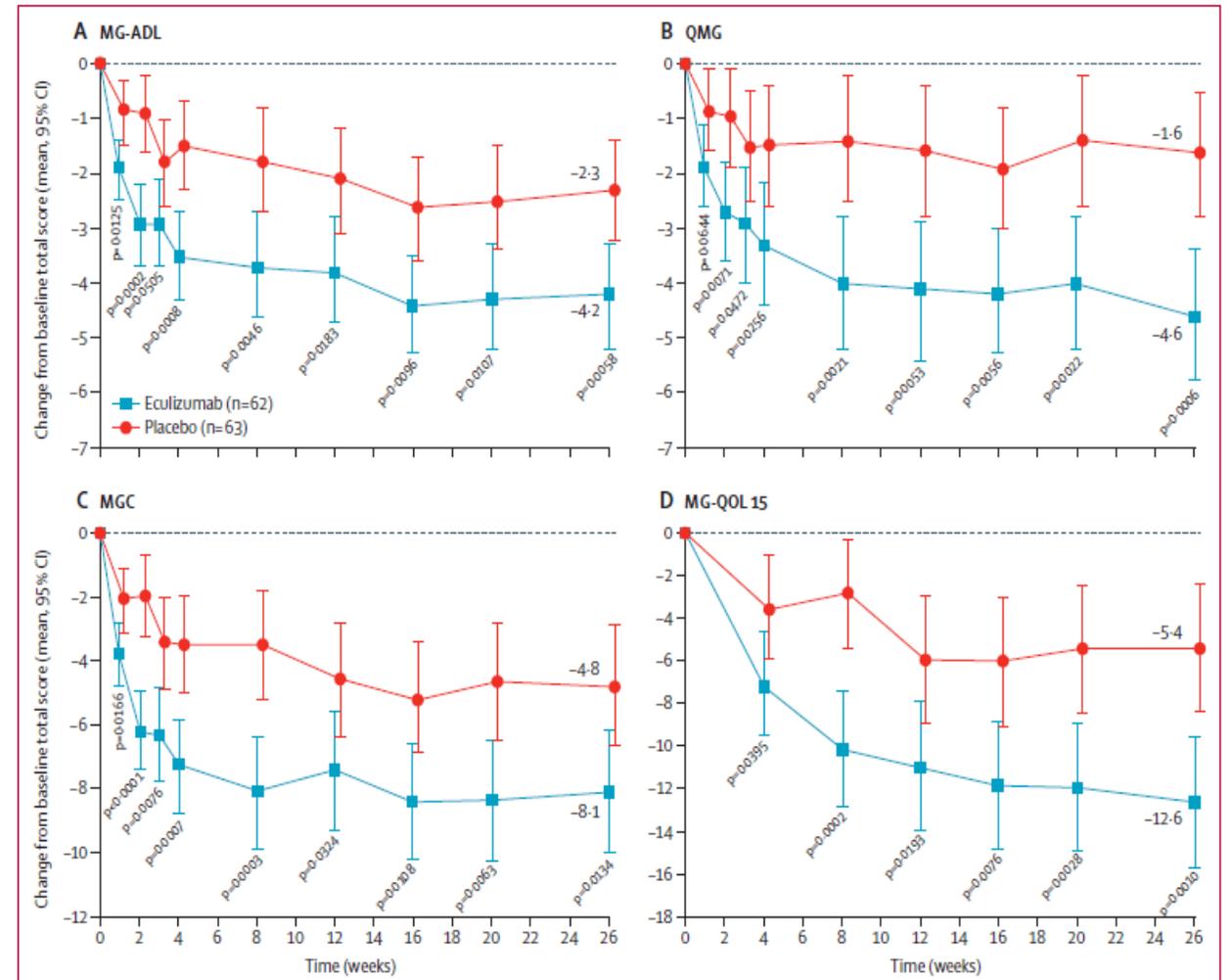
- Ces thérapies bloquent une protéine critique dans le système du complément impliquée dans les processus inflammatoires observés dans MG.
- Ces thérapies biologiques inhibent la fraction 5 du complément (anti-C5) avec, par exemple, **le zilucoplan**, **le ravulizumab** ou encore **l'éculizumab**.
- Ce dernier a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen en 2017 dans la myasthénie généralisée réfractaire avec autoanticorps anti-récepteur à l'acétylcholine (anti-RACH).
- Les patients doivent être vaccinés contre le méningite avant d'initier un traitement et nécessitent des rappels à intervalles réguliers.

Efficacité d'éculizumab

•Participants traités par éculizumab pendant 6 mois sont plus nombreux que ceux recevant le placebo à avoir atteint le statut « amélioré » (60,7% *versus* 41,7%) ou « manifestation minimale » (25% *vs* 13.3%) de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) ;

•Au terme des 2.5 ans de l'extension l'essai REGAIN, où tous les participants ont reçu l'éculizumab, 87,1% d'entre eux ont atteints le statut « amélioré » et 57,1% celui de manifestation minimale ;

•En raison d'une amélioration des symptômes, 48,7% des participants à cette phase d'extension ont pu arrêter ou réduire la posologie d'au moins un traitement immunosuppresseur.



Howard JF Jr, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017 Dec;16(12):976-986.

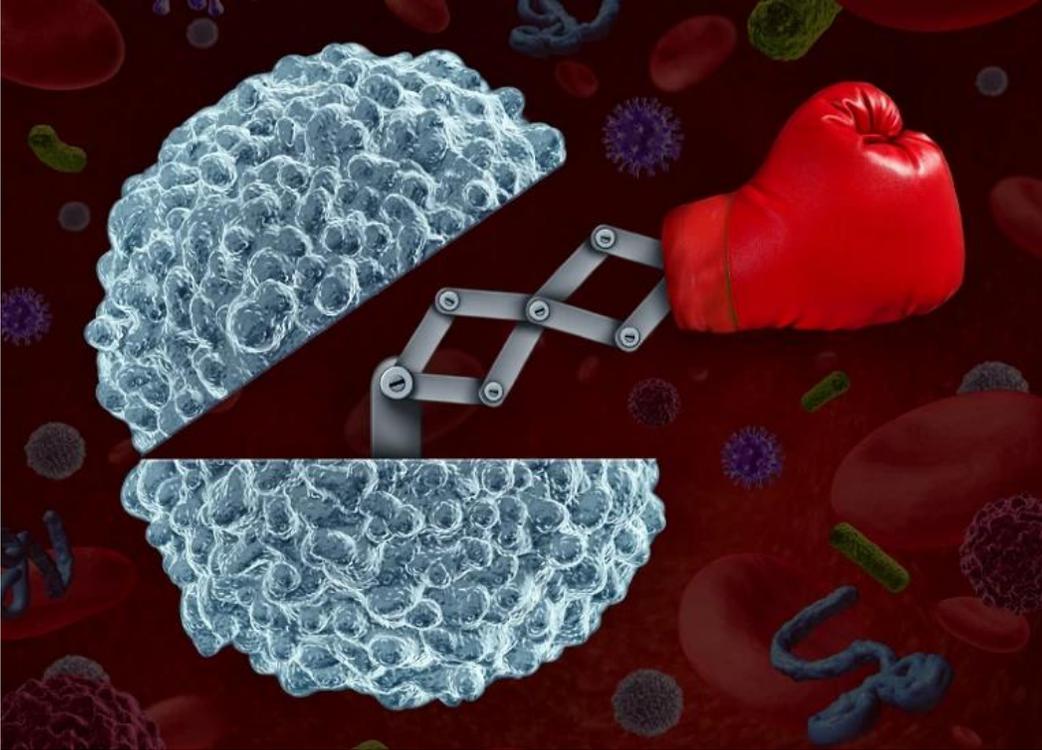
Ravulizumab

- Ravulizumab est une forme d'éculizumab modifiée avec une pharmacocinétique améliorée ce qui entraîne une longue demi-vie qui permet un intervalle de dosage d'entretien d'une perfusion **toutes les 8 semaines** (au lieu de chaque 14 jours).
- Son efficacité et sa sécurité ont été démontrées dans une étude de phase 3 qui a conduit à l'approbation par la FDA de son utilisation chez les adultes anti-AChR positifs avec la myasthénie généralisée.
- À l'heure actuelle, l'éculizumab et le ravulizumab sont plutôt utilisés chez les patients sous le traitement de prednisone et qui ont essayé un ou plusieurs médicaments immunosuppresseurs supplémentaires avec contrôle incomplet de la maladie, patients avec une MG à progression plus rapide, ou nécessitant une utilisation répétée d'IgIV ou échange plasmatique.



Image: <https://biermann-medizin.de/aqp4-igg-seropositive-nmosd-zulassungserweiterung-fuer-ravulizumab-empfohlen/>

CAR-T cell thérapie

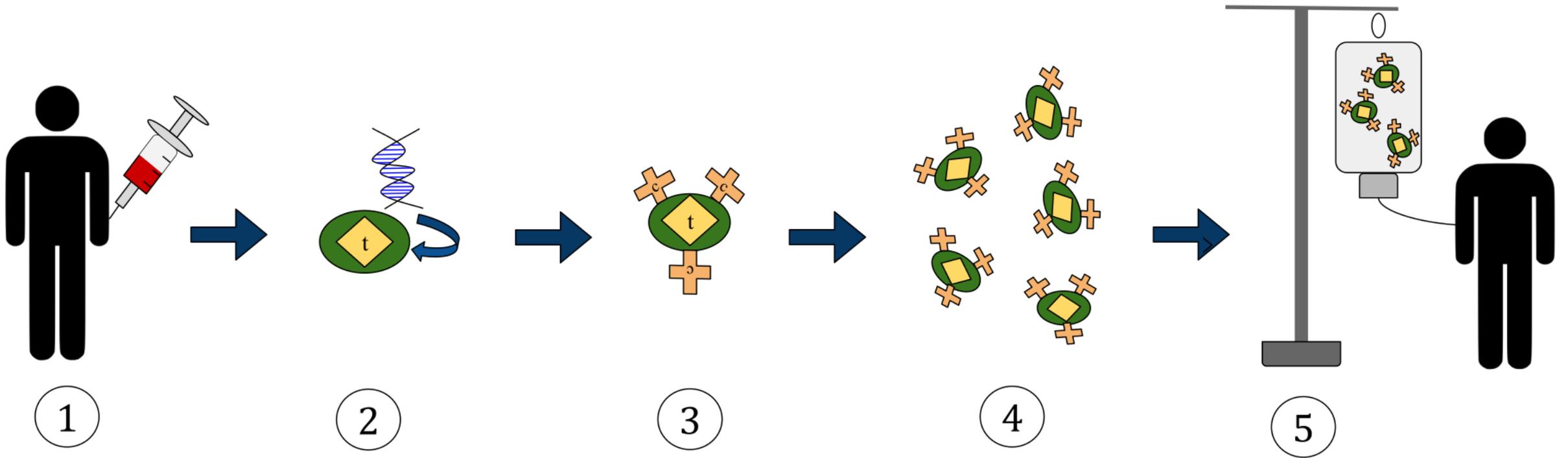


- Le principe à la base de la thérapie CAR-T est de coupler la puissance d'une cellule T avec la spécificité d'un anticorps pour éliminer précisément cellules malades.
- Les prémices de l'immunothérapie CAR-T est de modifier les cellules T pour reconnaître les cellules cancéreuses afin de les cibler et de les détruire plus efficacement.
- Dans la MG, les CAR-T cells sont intéressantes pour cibler les plasmocytes.

X. Wang and I. Rivière, "Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy," Mol Ther Oncolytics 3:16015, 2016.

Meisel A. Are CAR T cells the answer to myasthenia gravis therapy? Lancet Neurol. 2023 Jul;22(7):545-546.

Comment les cellules CAR-T sont produites?



1. Les lymphocytes T sont isolés du sang d'un patient
2. Un nouveau gène codant pour un récepteur antigénique chimérique est incorporé dans les lymphocytes T
3. Les lymphocytes T modifiés sont maintenant spécifiques à un antigène cible souhaité
4. Les lymphocytes T modifiés sont développés dans la culture tissulaire
5. Les lymphocytes T modifiés sont réinjectés au patient

CAR-T cell thérapie pour la MG?

Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study

Volkan Granit, MD * • Prof Michael Benatar, MD PhD * • Metin Kurtoglu, MD PhD • Miloš D Miljković, MD •

Nizar Chahin, MD • Gregory Sahagian, MD • Marc H Feinberg, MD • Adam Slansky, MD • Prof Tuan Vu, MD •

Christopher M Jewell, PhD • Michael S Singer, MD PhD • Murat V Kalayoglu, MD PhD •

Prof James F Howard Jr, MD † • Prof Tahseen Mozaffar, MD † • on behalf of the MG-001 Study Team ‡ •

- MG-001 était une étude prospective, multicentrique, ouverte, de phase 1b/2a de Descartes-08, un traitement autologue anti-BCMA rCAR-T, chez des adultes (de ≥ 18 ans) atteints MG généralisée et d'un score des activités de la vie quotidienne de Myasthénie grave (**MG-ADL**) de **6 ou plus**.
- Le groupe a testé le traitement dans un essai de phase 1b / 2a qui a recruté 14 patients avec la MG.
- Il n'y avait pas de toxicité limitant la dose, et les effets indésirables généralement associés aux cellules CAR T à base d'ADN (tels que le syndrome de libération de cytokines) ne se sont pas produits.
- Le traitement a été bien toléré avec les améliorations cliniquement significatives de la sévérité de la maladie qui ont persisté pendant plusieurs mois.

La greffe de cellules souches dans situations exceptionnelles

Le rôle des cellules B mémoire et des plasmocytes à vie longue dans le maintien de la pathogénèse auto-immune a maintenant été reconnu.

Survivant dans les niches de la moelle osseuse, les plasmocytes à vie longue, en particulier, ne sont pas ciblés par traitements immunomodulateurs standards.

Leur poursuite l'activation dans MG a été postulée comme étant la raison de les niveaux d'anticorps soutenus, malgré un traitement comprenant thymectomie.

Les principales préoccupations liées à la HSCT sont l'agressivité régime de conditionnement, toxicité systémique qui en résulte, infertilité et un risque accru d'infections.

Conclusions



- L'orientation de la thérapie MG s'est déplacée vers une approche déterminée par le patient, approches immunologiques spécifiques et sélectifs.
- Les profils positifs de sécurité de ces nouveaux médicaments ont soutenu leur utilisation.
- Malgré ces progrès, de nombreuses questions difficiles demeurent, comme la sécurité à long terme, l'efficacité dans la MG séronégative, utilisation potentielle comme agent de première intention chez les patients naïfs de traitement et le timing de passage d'un médicament à un autre.