

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



Transcripción del podcast

Christyn Edmundson, MD:

Hola. En nombre de CME Outfitters, me gustaría darle la bienvenida a la actividad educativa de hoy titulada *Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn*. El programa de hoy cuenta con el apoyo de una subvención educativa independiente de argenx US Incorporated. Esta actividad puede incluir debates sobre proyectos o dispositivos que actualmente no están etiquetados para su uso por la FDA. Se han mitigado todos los conflictos de intereses.

Soy Christyn Edmundson. Soy la directora de medicina neuromuscular en el Instituto Sueco de Neurociencia de Seattle, Washington. Hoy me acompaña un magnífico panel a quienes les pediré que se presenten, comenzando por la Dra. Neelam Goyal.

Neelam Goyal, MD:

Hola, buenas noches. Estoy encantada de estar aquí. Soy Neelam Goyal. Soy profesora clínica de neurología y ciencias neurológicas en la división de Medicina Neuromuscular de la Universidad de Stanford.

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Y yo soy Nichole VanElls, enfermera practicante en el Departamento de Medicina Neuromuscular del Departamento de Neurología de la Universidad Estatal de Michigan, y también profesora adjunta en la Facultad de Enfermería de la Universidad Estatal de Michigan.

Christyn Edmundson, MD:

Muchas gracias por acompañarnos hoy. Estoy deseando participar en un debate en profundidad sobre los inhibidores del FcRn en la miastenia gravis.

Así que hoy tenemos varios objetivos de aprendizaje. El primero es evaluar el mecanismo de acción, la seguridad y la eficacia de los antagonistas del FcRn en el tratamiento de la miastenia gravis generalizada. En segundo lugar, analizaremos cómo identificar a los pacientes con miastenia gravis generalizada que pueden ser candidatos adecuados para el tratamiento con antagonistas del FcRn. Y finalmente, hablaremos sobre el desarrollo de planes de tratamiento optimizados e individualizados para pacientes con gMG que toman antagonistas del FcRn.

Ahora, le cederé la palabra a Neelam para que hable sobre cómo funcionan los antagonistas de FcRn en la miastenia gravis. Muchas gracias, Neelam.

Neelam Goyal, MD:

Gracias. Empecemos con una pregunta para el público. Nos dará una mejor idea de qué tan familiarizados están todos ustedes con los antagonistas del FcRn. ¿Han utilizado un antagonista del FcRn para tratar la miastenia gravis en su práctica clínica?

Muy bien, parece que aproximadamente el 17 % de ustedes están familiarizados con estos agentes pero no han encontrado al paciente adecuado, y la gran mayoría no ha visto o no ve pacientes con miastenia o no está

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



familiarizado con ellos. Así que creo que esta sesión será muy informativa y enriquecedora tanto para ustedes como para otros.

Entonces, ¿qué son los receptores y antagonistas FC neonatales? El receptor FC neonatal, también denominado FcRn, rescata la IgG de la degradación celular, y estos antagonistas bloquean esta acción y dan lugar a la degradación de la IgG. En la miastenia gravis generalizada, esto reduce la cantidad de anticuerpos patógenos circulantes y, por lo tanto, conduce a una mejora del estado de la enfermedad. Actualmente, hay tres medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la MGg que son antagonistas del FcRn, y estos incluyen efgartigimod, rozanolixizumab y nipocalimab. Tenemos algunos en desarrollo, incluido batoclimab. Ahora, veremos una breve animación sobre cómo funcionan los antagonistas del FcRn en la miastenia gravis.

Vídeo:

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune crónico mediado por anticuerpos que se caracteriza por una debilidad fatigable de los músculos esqueléticos. Está impulsada por autoanticuerpos IgG patógenos, que atacan componentes de la unión neuromuscular. Estos anticuerpos perjudican la transmisión neuromuscular a través del bloqueo del receptor, la activación del complemento o la internalización del receptor. La persistencia de estos autoanticuerpos patógenos se mantiene en parte gracias al receptor FC neonatal o FcRn, un regulador clave de la homeostasis de la IgG. El FcRn se une a la IgG en los endosomas acidificados, protegiéndola de la degradación lisosomal. Luego, recicla la IgG a la superficie celular, donde vuelve a entrar en circulación.

Este proceso extiende la vida media de la IgG en aproximadamente 21 días. En enfermedades autoinmunes como la miastenia gravis, esta vía de reciclaje contribuye a la presencia sostenida de autoanticuerpos IgG patógenos que amplifican y perpetúan la actividad de la enfermedad. Los antagonistas del FcRn están diseñados para interrumpir este ciclo. Estos agentes se unen competitivamente al FcRn, evitando su interacción con la IgG, acelerando el catabolismo de la IgG. Esto da lugar a una reducción rápida y dependiente de la dosis de la IgG total circulante, incluidos los autoanticuerpos patógenos. Es importante destacar que los antagonistas del FcRn no bloquean el lado de unión de la albúmina en el FcRn, por lo que los niveles de albúmina sérica no se ven afectados por los antagonistas del FcRn. Al aprovechar un mecanismo fundamental de reciclaje de la IgG, los antagonistas del FcRn ofrecen una estrategia novedosa basada en mecanismos para reducir de forma rápida y selectiva la carga de autoanticuerpos en la miastenia gravis generalizada.

Neelam Goyal, MD:

Muy bien, esa fue una magnífica animación. Nos gustaría dedicar los próximos minutos a revisar los datos de los ensayos clínicos de nuestros tres agentes aprobados, pero antes de hacerlo, hablemos brevemente sobre algunas medidas de resultados. Así que el primero, y lo que constituye nuestra principal medida de resultados en nuestros ensayos clínicos, es el MG-ADL, que es el acrónimo en inglés de "perfil de actividades de la vida diaria con miastenia gravis". Ahora bien, se trata de una medida de resultado comunicada por el paciente. Le pedimos al paciente que piense en los últimos siete días y le preguntamos cuáles de estos síntomas ha tenido, y le hacemos preguntas sobre tres ámbitos: ocular, bulbar y de las extremidades. La puntuación máxima es 24 y la más baja sería cero, y una disminución de dos puntos se considera clínicamente significativa. En el caso del MG-ADL, y otras medidas de resultados, cuanto mayor sea la puntuación, más sintomático será el paciente. Quizás haya oído el término "expresión mínima de los síntomas". Esto implica un MG-ADL de cero o uno, por lo que se trata de un paciente con poca o ninguna actividad de la enfermedad.

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



La QMG es diferente. Es el acrónimo en inglés de "puntuación cuantitativa de miastenia gravis" y, como su nombre lo indica, es una medida de resultado objetiva. Así que obtenemos la puntuación basada en lo que vemos en el examen. Ponemos a prueba la fuerza en 13 áreas. Esto se hace principalmente en un entorno de investigación porque lleva alrededor de 30 minutos completarlo. Nuevamente, cuanto mayor sea la puntuación, más grave será la enfermedad. Cero es normal y 39 es la puntuación máxima. Un cambio de tres o más puntos se considera clínicamente significativo.

Ahora, revisemos rápidamente el diseño y los datos del ensayo clínico de nuestros tres agentes. Nuestro primer fármaco en esta clase fue efgartigimod, que se estudió en el ensayo ADAPT de fase III. Esto permitió incluir a pacientes que tenían miastenia gravis generalizada, tanto con anticuerpos positivos como negativos, que tenían una puntuación de MG-ADL de cinco o más. Al acceder al estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir cuatro infusiones semanales de efgartigimod o placebo, seguidas de un período de descanso de cuatro semanas. El criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento después de este primer ciclo de tratamiento y que eran positivos para anticuerpos AChR [receptor de acetilcolina]. Y uno de los pacientes que respondió tuvo una disminución de dos puntos o más en su MG-ADL durante al menos cuatro semanas consecutivas. El estudio continuó durante 26 semanas, y después de ese primer ciclo, se permitió a los pacientes realizar otro ciclo si presentaban un empeoramiento de la enfermedad con una puntuación del MG-ADL hasta dos puntos por debajo de su MG-ADL inicial, tras lo que pasaron a una extensión de etiqueta abierta.

Entonces, aquí vemos los resultados de los pacientes con anticuerpos AChR positivos después del primer ciclo, y se puede ver que los resultados de los pacientes en color naranja son los que tomaron efgartigimod. Y se puede ver que después del tratamiento, tanto su MG-ADL como su QMG disminuyeron, lo que significa que sus síntomas mejoraron y luego volvieron a empeorar lentamente hasta alcanzar los valores iniciales tras suspender el tratamiento.

A continuación, pasamos a rozanolixizumab, que se estudió en el ensayo MycarinG de fase III. Este ensayo fue diferente en el sentido de que no se incluyeron pacientes seronegativos y se utilizaron los criterios del MG-ADL y la QMG para la inclusión. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a placebo y dos dosis diferentes de rozanolixizumab, recibieron tratamiento semanal durante seis semanas y, a continuación, se sometieron a un período de observación seguido de una extensión abierta. El criterio de valoración principal de este estudio fue un cambio en la puntuación del MG-ADL desde el inicio hasta el día 43.

Así que aquí tenemos los resultados del MG-ADL y la QMG. En granate y rojo, se pueden ver los resultados para la dosis baja y alta de rozanolixizumab, y de manera similar a efgartigimod, se ve que después de que se inició el tratamiento, ambas medidas de resultados se redujeron, lo que significa que los pacientes mejoraron y luego volvieron a los valores iniciales cuando se suspendió el tratamiento.

Y por último, nipocalimab se estudió en el ensayo Vivacity MG3 de fase III. En este estudio, se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción de uno a uno a recibir placebo o nipocalimab, que se administró en una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento cada dos semanas. Este diseño de ensayo es diferente porque los pacientes recibieron un tratamiento continuo. El criterio de valoración principal fue el cambio medio en la puntuación total del MG-ADL respecto del promedio inicial en las semanas 22, 23 y 24. Y aquí nuevamente vemos los resultados del MG-ADL y la QMG con los resultados de nipocalimab en color verde, y se puede ver que después de acceder al estudio, tanto el MG-ADL como la QMG registraron un descenso, que se mantuvo durante todo el estudio.

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



En cuanto a los efectos secundarios, los tres agentes se toleran bastante bien y vemos efectos secundarios comunes en los tres. Los efectos secundarios más comunes que observamos incluyen dolor de cabeza e infecciones leves como infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones del tracto urinario. También podemos observar efectos secundarios únicos como diarrea, pirexia y edema periférico con algunos de los agentes.

Ahora que sabemos un poco sobre los antagonistas del FcRn para la gMG, voy a dejarle la palabra a mi colega Nichole VanElls, que hablará sobre cuándo estos agentes son apropiados para nuestros pacientes.

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Bueno, gracias Dra. Goyal. Primero, me gustaría comenzar con el caso de un paciente. Amber es una mujer de 39 años que ha estado viviendo con miastenia gravis generalizada AChR+ durante dos años y acude a consultas programadas periódicamente. Actualmente, Amber recibe IgIV [inmunoglobulina intravenosa], dos gramos por kilogramo cada tres semanas, y 500 miligramos de micofenolato de mofetilo dos veces al día. Anteriormente recibía prednisona pero la suspendió debido a intolerancia. Si bien ha observado una mejoría de los síntomas con la IgIV, sufre migrañas frecuentes y síntomas meníngeos. Su puntuación del MG-ADL es nueve. A Amber le gustaría comentar la posibilidad de cambiar su medicación debido a sus síntomas continuos, que afectan negativamente su calidad de vida. Entonces, teniendo en cuenta esta información, ¿qué recomendaría para Amber?

Muy bien, en este caso y en base a la pregunta, parece que un gran porcentaje de ustedes suspendería la IgIV e iniciaría un antagonista de FcRn. El 12 % de ustedes suspendería la IgIV e iniciaría rituximab y un pequeño porcentaje aumentaría el micofenolato o continuaría el tratamiento actual y volvería a evaluar a la paciente en seis meses.

A continuación, presentamos una revisión de las terapias convencionales para la miastenia gravis generalizada. Hay opciones tanto orales como intravenosas disponibles, y si bien el inicio de la acción es relativamente rápido con el uso de IgIV, PLEX [intercambio de plasma] y rituximab, las alternativas orales pueden tardar varias semanas, incluso algunos meses, en lograr la máxima eficacia. Ninguno de estos agentes está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gMG. También existen riesgos adicionales para la salud asociados con el uso de estos agentes, incluidos aquellos relacionados con la supresión inmunitaria y la aféresis.

Esta diapositiva muestra una secuencia de tratamiento recomendada publicada en Bélgica. Actualmente no existe una guía única para el tratamiento, y sabemos que la terapia inmunosupresora no esteroidea [NSIST] no es ideal debido a la prolongación del inicio de acción y la eficacia máxima. Este es un ejemplo de lo que puede convertirse en un tratamiento oneroso para el paciente, incluido el manejo combinado con corticosteroides.

Si bien este gráfico tiene mucha información sobre la prevalencia y la mortalidad de la MG a lo largo del tiempo, en lo que quiero centrarme es en observar el desarrollo de terapias más efectivas a partir de mediados de la década de 1950. Se ha producido una mejora en la esperanza de vida de los pacientes con MG a medida que hemos mejorado el acceso a la terapia. Sin embargo, todavía hay entre un 10 y un 15 % de pacientes que son resistentes al tratamiento. La mitad de estos pacientes no están satisfechos con el control de su enfermedad con la terapia convencional y creen que la supresión de los síntomas es insuficiente.

Aquí tenemos las puntuaciones del MG-ADL y la QMG con terapias convencionales. A la izquierda se encuentra el MG-ADL y a la derecha su QMG. En promedio, a la izquierda para la puntuación MG-ADL, fue un poco más de

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



siete, y recuerden como ha explicado la Dra. Goyal, que la expresión mínima de síntomas se considera una puntuación de dos o menos cuando revisamos los datos del ensayo ADAPT. La puntuación media de QMG es de casi 29 puntos. Según la herramienta de detección, una puntuación superior a 16 indica una enfermedad grave, por lo que, como pueden ver, realmente no hay una mejora significativa en los síntomas de la MG con el uso de la terapia convencional.

Así que esta diapositiva simplemente muestra que, basándonos en encuestas de pacientes, hay insatisfacción con la eficacia: el tiempo de inicio de la administración y los efectos secundarios de la terapia convencional según las encuestas realizadas a pacientes.

Así que esta diapositiva nos lleva a las ventajas de los antagonistas del FcRn. En comparación con la terapia convencional, los antagonistas del FcRn tienen un inicio de acción rápido con una eficacia máxima en cuatro a cinco semanas en comparación con varios meses, tienen efectos secundarios más tolerables, el tratamiento mejora los índices de calidad de vida, hay opciones personalizables y su administración es cómoda. Pero también hay algunas desventajas que se deben tener en cuenta antes de recetarlos. Algunas de estas incluyen el costo, tener que probar una terapia convencional y las implicaciones de los determinantes sociales de la salud, incluidas las implicaciones laborales y de seguro. Por ejemplo, muchos pacientes están desempleados y sin seguro médico o con seguro insuficiente debido a los efectos debilitantes de los síntomas de la MG mal controlados.

Hay algunas consideraciones antes de recetar antagonistas de FcRn. Lo primero es la selección del paciente. Efgartigimod solo está aprobado para pacientes con anticuerpos AChR positivos. Rozanolixizumab y nipocalimab solo están aprobados para pacientes que son positivos para anticuerpos AChR o MuSK [quinasa muscular específica]. El nipocalimab también está aprobado para su uso en adolescentes de 12 a 17 años. Dependiendo de los antagonistas de FcRn, existen vías de administración variables dependiendo del agente. Por ejemplo, algunos tienen dosis continuas y otros tienen esquemas de dosificación cíclicos. Algunas se administran únicamente por vía intravenosa, subcutánea o, recientemente, se ha aprobado el uso de jeringuilla precargada. La mayoría de ellos los debe administrar un profesional de la salud. Los niveles de IgG deben controlarse periódicamente para evaluar el riesgo de infección y no se recomienda la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas.

Todos los antagonistas del FcRn tienen datos de fase III que muestran eficacia; sin embargo, no hay comparaciones directas. Cada ensayo clínico tenía diferentes diseños de prueba y diferentes definiciones de respuesta al tratamiento. Sin embargo, cada ensayo demostró su eficacia. Dependerá de usted, como médico que los receta, y de las necesidades individuales de su paciente, determinar cuál es el mejor antagonista del FcRn. Otras consideraciones incluyen cuánto tiempo se debe probar un agente antes de cambiar a otro. ¿Valdría la pena probar una vía de administración aprobada diferente dentro de la misma clase?

Y esto es sólo una ayuda visual para recordar que el paciente está en el centro de la atención y que la coordinación es imprescindible.

Ahora veamos nuevamente cómo recomendaríamos un cambio de tratamiento para Amber.

Y la mayoría suspendería la IgIV e iniciaría un antagonista del FcRn.

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



Christyn Edmundson, MD:

Muchas gracias a Nichole y Neelam por revisar esa información. En este punto vamos a pasar a un debate entre expertos, pero antes de hacerlo, quiero plantear un par de preguntas que ha formulado nuestra audiencia. Entonces, la primera pregunta es: ¿pueden combinarse los antagonistas del FcRn con inhibidores del complemento? Neelam, ¿estaría dispuesta a responder esa pregunta?

Neelam Goyal, MD:

Sí, claro. Creo que es una pregunta excelente. Desde el punto de vista del mecanismo de acción, un inhibidor del FcRn y un inhibidor del complemento hacen dos cosas muy diferentes. Uno de los mayores problemas será, por supuesto, el costo, porque ambas son terapias biológicas y muy caras. La otra es que la mayoría de nuestros inhibidores del complemento son anticuerpos monoclonales, por lo que los antagonistas del FcRn, así como los medicamentos como la IgIV y el intercambio de plasma, reducirán sus niveles. Tenemos un inhibidor del complemento, zilucoplan, que es un péptido pequeño que se administra diariamente por vía subcutánea. Debido a que es un péptido pequeño, se puede administrar conjuntamente con un FcRn. Entonces, de nuevo, en el caso de un paciente muy resistente, se podría considerar la administración conjunta pero debido a algunas de las limitaciones, esto realmente solo podría hacerse con un porcentaje muy pequeño de nuestros pacientes.

Christyn Edmundson, MD:

Excelente. Muchas gracias, Dra. Goyal. Hay una o dos preguntas más que realmente me gustaría plantear para iniciar nuestro debate, y creo que probablemente responderemos algunas de estas preguntas a lo largo del debate de los expertos. De hecho, me gustaría comenzar planteándoles una pregunta a nuestros dos fantásticos panelistas: ¿en su opinión, un antagonista del FcRn sería adecuado para este paciente? ¿Se trata de un paciente que hemos observado y al que consideraría ponerle un antagonista del FcRn? ¿Algunas de las otras opciones de tratamiento sugeridas también son plausibles? Creo que me gustaría empezar con Nichole y ver qué opina.

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Bueno, gracias Dra. Edmundson. Sí, creo que la paciente sería buena candidata para un antagonista del FcRn. Todavía presenta bastante síntomas debido a su miastenia gravis generalizada y la FDA ha aprobado que comience a tratarse con un inhibidor del FcR dado su estado positivo de anticuerpos. Lo que quisiera transmitir a los pacientes es la diferencia entre los inhibidores del complemento y los FcRn, en los que el seguimiento es menor. A veces la facilidad de administración puede ser un factor decisivo, especialmente si utilizamos el ejemplo de efgartigimod con la jeringuilla precargada. Esto es algo que, después de la supervisión de un profesional de la salud, el paciente puede autoadministrarse cada semana.

Christyn Edmundson, MD:

Genial, muchas gracias. Y Dra. Goyal, también tengo curiosidad por conocer su opinión.

Neelam Goyal, MD:

Sí, creo que hay muchos aspectos de esta paciente que la convierten en una excelente candidata para el FcRn. Ella es positiva en anticuerpos AChR, tiene una enfermedad generalizada y, aunque no conocemos su MG-ADL,

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



parece que (o tal vez sí lo teníamos y lo pasé por alto) está por encima de cinco. Así que al menos cumple los criterios del ensayo clínico. Lo principal es que la IgIV no parece funcionar. Los esteroides no han funcionado en el pasado y, pensando en su juventud y todos los efectos secundarios, es probable que tampoco funcionen ahora. Así que buscamos una terapia que funcione rápidamente y el FcRn sería una excelente opción. Creo que mi respuesta a la pregunta planteada antes sería probablemente una combinación de algunas de esas cosas. Con el micofenolato hay que tener un poco de cuidado en mujeres en edad fértil, pero teniendo en cuenta que no quiere tener más hijos o ya lo han hablado, yo aumentaría la dosis a una más terapéutica, que considero que es de unos dos o tres gramos al día, además de añadir los antagonistas del FcRn. Y realmente, la forma en que me gusta explicarlo es como una especie de "aguas arriba" frente a "aguas abajo". Gracias al micofenolato vamos a reducir la producción de estos anticuerpos patógenos y con los antagonistas del FcRn podremos eliminar rápidamente aquellos que le causan síntomas y lograr que desaparezcan.

Christyn Edmundson, MD:

Muchas gracias por su explicación, que enlaza muy bien con el siguiente tema de debate que quería abordar, que es cómo saber cuándo pasar de una terapia convencional como la prednisona a algunos de estos nuevos productos biológicos avanzados como los inhibidores del FcRn, y ya sea la Dra. VanElls o la Dra. Goyal, estoy deseando conocer su opinión sobre los factores desencadenantes que les llevarían a plantearse cambiar de una terapia convencional a una terapia más específica.

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Cuando considero cambiar de terapia, tengo en cuenta al paciente en primer lugar y compruebo su puntuación del MG-ADL. Entonces, cuando veo pacientes, les pido que completen un MG-ADL en cada visita y puedo echar un vistazo a esas tendencias y ver si están empezando a mejorar. Incluso un cambio de tan solo dos puntos en esa puntuación del MG-ADL, ya sea dos puntos más o dos puntos más bajo, es significativo. Podría tratarse de un paciente que ha pasado de comer normalmente a tener que modificar su dieta porque sus músculos orales y de deglución están debilitados. Entonces lo analizo y también observo cómo han tolerado la medicación, la medicación convencional que toman hasta ahora. Echo un vistazo a su edad y considero si se trata de una mujer mayor o de una mujer de más de 65 años. No quiero seguir tomando corticosteroides más tiempo del necesario. Si tengo un paciente con diabetes tipo 2 que presenta comorbilidad con MG generalizada, también necesito ocuparme de ello. Entonces, puede ser muy específico del paciente, pero lo principal que estoy mirando es la puntuación del MG-ADL, y si veo que aumenta y veo a mis pacientes aproximadamente cada tres a seis meses, dependiendo de su grado de estabilidad, se trata de una indicación de que necesitan un cambio.

Christyn Edmundson, MD:

Genial, muchas gracias Dra. VanElls. Dra. Goyal, ¿hay algo más que añadir en cuanto al momento en que se plantea pasar de la terapia convencional a los productos biológicos más novedosos?

Neelam Goyal, MD:

Sí, estoy de acuerdo con mi colega. Realmente, creo que podemos dar un paso atrás y la pregunta puede ser: ¿cuándo quiere cambiar la terapia de su paciente? ¿Cuáles son las señales de que los medicamentos no están funcionando? Y realmente es lo que se ha mencionado, es que la carga de los síntomas está aumentando y yo

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



añadiría que la carga de síntomas de toxicidad también está aumentando. Entonces, un paciente puede tener un MG-ADL de cero y tomar grandes dosis de esteroides pero tener infinidad de efectos secundarios que afectan su vida diaria y, por ello, realmente se trata de pensar en cumplir los objetivos del tratamiento tanto para el paciente como para usted mismo y luego darse cuenta de cuándo es necesario un cambio. La ventaja de nuestros productos biológicos es que funcionan muy rápidamente y algunas de nuestras terapias convencionales, especialmente las no esteroides, pueden tardar casi un año en hacer efecto. Así que pensar también en cuándo espero que este medicamento funcione puede ayudar a decidir qué herramienta se quiere incluir en el kit de herramientas.

Christyn Edmundson, MD:

Genial, muchas gracias. Y como pregunta adicional a esta, planteada por un miembro del público ¿cuánto tiempo hay que probar los esteroides antes de cambiar a un antagonista del FcRn?

Neelam Goyal, MD:

Lo bueno de los esteroides es que funcionan muy bien y realmente actúan bastante rápido. Decimos que los esteroides generalmente funcionan en aproximadamente dos a cuatro semanas. Entonces, yo diría que si se tiene un paciente con una buena dosis, probablemente algo más de 20 miligramos, digamos entre 20 y 40, y se le vuelve a ver un mes después y realmente no ha obtenido ningún beneficio, entonces pasaría rápidamente al siguiente agente o añadiría otras cosas. Si, digamos, regresan y están bien, pero tienen muchos efectos secundarios, por lo que se comienza a disminuir gradualmente y los síntomas vuelven a aparecer rápidamente, entonces optaré por otro medicamento. Así pues, cuando comienzo a tratar a los pacientes con esteroides, especialmente en dosis altas (cualquier dosis superior a 20 miligramos), los controlo muy de cerca. Hay muchos pacientes que evolucionan bastante bien con la terapia convencional con esteroides y nuestros no esteroides, pero requieren un seguimiento cercano para asegurarse de que no se pasen por alto síntomas restantes y la necesidad de avanzar en la terapia.

Christyn Edmundson, MD:

Muchas gracias. En relación con lo que ha dicho sobre probar los esteroides y luego pasar rápidamente a un producto biológico más novedoso, ¿tienen algún papel los antagonistas del FcRn en las primeras líneas de terapia? ¿Hay casos en los que usted, Dra. Goyal, o usted, Dra. VanElls, ¿consideraría utilizar inhibidores de FcR de forma temprana antes de probar otros agentes más tradicionales en la miastenia gravis?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Los datos respaldan que, en caso de positivo en anticuerpos, se recomienda el uso de un antagonista del FcRn, lo que, en mi opinión, ayuda a proteger al paciente de efectos secundarios no deseados, como el riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer, el uso de terapia inmunosupresora no esteroidea, el riesgo de osteoporosis, diabetes, úlceras pépticas y otras afecciones similares. Así que pienso que hay un lugar para ello. Creo que los datos respaldan que esta es definitivamente una opción.

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



Christyn Edmundson, MD:

Por supuesto, estoy de acuerdo y, para responder a mi propia pregunta y también opinar, en realidad no veo necesariamente que el uso de algunos de los agentes tradicionales y los neurobiológicos sean mutuamente excluyentes, especialmente con el inicio rápido de acción de los inhibidores del FcRn y algunos de los otros agentes específicos. A menudo, si un paciente tiene síntomas realmente graves que no se mitigan adecuadamente con esteroides, consideraré el uso de estos agentes de manera temprana mientras al mismo tiempo comienzo una terapia oral con esteroides con la idea de que eso pueda permitirnos dejar el nuevo agente más adelante. Por eso, a veces podemos considerarlos también como una terapia puente para ayudar a controlar rápidamente la enfermedad en algunos de nuestros pacientes más graves.

Neelam Goyal, MD:

Sí, y yo diría que algunos pacientes simplemente no quieren tomar esteroides. Los han tomado por otras razones o han oído hablar de ellos y, simplemente, no están dispuestos. Creo que esa es definitivamente una situación si la carga de la enfermedad es lo suficientemente alta como para que yo optara por un antagonista del FcRn en una fase temprana de la enfermedad.

Christyn Edmundson, MD:

Por supuesto. Ahora, una pregunta interesante de nuestra audiencia. ¿Hay pacientes en los que no consideraría utilizar los FcRn? ¿Hay algunas características que se podrían observar en un paciente y decir que no es un buen candidato para la inhibición del FcRn?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Realmente el único paciente que se me ocurre que no sería un buen candidato sería el paciente que no pudiera continuar con la terapia cíclica. Por ejemplo, pacientes que tienen dificultades para desplazarse o que no pueden administrarse la inyección con la jeringuilla precargada. Creo que eso sería realmente lo que me inhibiría de recetar a un paciente, serían esas necesidades.

Christyn Edmundson, MD:

Gracias. Dra. Goyal, ¿qué opina usted? ¿Hay alguien a quien no le daría un FcRn?

Neelam Goyal, MD:

Sí, creo que en nuestra comunidad pensamos en los antagonistas del FcRn como si fuera un intercambio de plasma. Entonces, si un paciente ingresa por una crisis y se le hace un intercambio de plasma y no responde, ese podría ser un caso en el que yo me detendría a pensar si el inhibidor de FcRn funcionará o no. Pero para ser honesto, no recuerdo esa situación y creo que en su mayoría se convierte en un problema de seguro. ¿Tienen enfermedad con anticuerpos positivos? Y al igual que algunos pacientes se muestran muy reacios a tomar esteroides, hay otros pacientes que se muestran muy reacios a someterse a una terapia de infusión y, por lo tanto, prefieren la medicación oral. De alguna manera se trata de incorporar esa toma de decisiones compartida. Observamos una alta incidencia de dolores de cabeza, en pacientes que tienen niveles bajos de IgG o problemas con infecciones crónicas. Ahora bien, eso puede que no me incite a no comenzar porque todos los

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



demás medicamentos también inhiben el sistema inmunitario, excepto la IgIV, pero es posible que retire rápidamente el tratamiento al paciente si los dolores de cabeza se estuvieran convirtiendo en un problema.

Christyn Edmundson, MD:

Muchas gracias y una especie de pregunta logística complementaria a esa. ¿En sus prácticas monitorean los niveles de IgG en pacientes que toman inhibidores del FcRn? Dra. ¿Goyal?

Neelam Goyal, MD:

Yo no. Entonces, para el ensayo clínico, era necesario tener un nivel basal de IgG superior a seis, pero en la etiqueta no hay ningún requisito de supervisión. Si tengo un paciente que tiene infecciones, puedo revisarlo, pero para ser honesto, no he revisado a ninguno de mis pacientes.

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Y yo tampoco.

Christyn Edmundson, MD:

Sí, yo tampoco. Creo que la única excepción a eso es si estoy usando un esquema de dosificación no indicado en la etiqueta, de lo que hablaremos más tras nuestra próxima serie de diapositivas y en nuestro próximo debate entre expertos. Si uso un régimen de dosificación no indicado en la ficha técnica, a veces hago controles periódicos para asegurarme de que no estemos entrando en un rango peligroso. Y una de las preguntas finales en este segmento de discusión es que tenemos tres inhibidores de FcRn que están aprobados. Tenemos efgartigimod, que es una especie de dosificación cíclica con ciclos de cuatro semanas y tiene opciones de autoadministración tanto intravenosa como subcutánea; rozanolixizumab, que es una dosificación cíclica de seis semanas con cuatro semanas de descanso subcutáneo; y, luego, nipocalimab, que es intravenoso, pero con dosificación continua cada dos semanas. ¿Cómo elegir qué inhibidor de FcRn probar? ¿Qué tipo de factores tiene en cuenta cuando ha identificado que este paciente puede beneficiarse de un antagonista del FcRn? ¿Hay factores que le impulsan a elegir entre efgartigimod, rozanolixizumab o nipocalimab?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Creo que, basándonos en los datos que tenemos de esos ensayos de fase III, vemos que todos son eficaces, y creo que se enfrentan a desafíos relacionados con los seguros y con la disponibilidad de pacientes. Como efgartigimod ha tenido una nueva indicación o una nueva ruta para el rango de prefiltro, he tenido pacientes que solicitan salir del centro de infusión intravenosa o ya no quieren recibir infusiones en casa, quieren autoadministrarse el tratamiento en su casa. Por lo tanto, mucho de esto depende de cada paciente, pero también viene determinado por la cobertura del seguro.

Christyn Edmundson, MD:

Genial, gracias, sí. Dra. Goyal, ¿tiene alguna otra idea al respecto, sobre cómo elegir entre los diferentes agentes disponibles?

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



Neelam Goyal, MD:

Sí, estoy de acuerdo. Creo que debido a que no disponemos de estudios comparativos, es difícil decir que uno es mejor que el otro. Yo diría que los tres son un poco diferentes en cuanto a su carácter cíclico o continuo, para qué anticuerpos positivos podemos usarlos, si son aptos para MuSK o no, la población pediátrica, etc. Y por eso creo que algunos de esos factores, además de cuestiones relacionados con seguros locales realmente pueden influir en la elección del medicamento que usamos en primer lugar.

Christyn Edmundson, MD:

Gracias. Ahora solo un par de preguntas funcionales rápidas de nuestro público. La primera es efgartigimod una vez por semana durante cuatro ciclos, durante cuatro semanas. ¿Cuándo se puede repetir? Dra. VanElls, si pudiera responder a esta pregunta: ¿cuándo se puede repetir un ciclo de efgartigimod?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Sí, repetimos un ciclo cada cuatro semanas.

Christyn Edmundson, MD:

Y, a continuación, si no le importa responder, Dra. VanElls, ¿cuántos ciclos de efgartigimod considera adecuados para determinar si un paciente no responde al tratamiento?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Generalmente me gusta dar a mis pacientes alrededor de tres ciclos para ver cómo les va. De manera anecdótica, puedo hablar de ello. Ese es aproximadamente el período de tiempo en el que vamos a ver si han tenido una mejoría de los síntomas o no, y creo que los datos del ensayo ADAPT también pueden ayudar a respaldarlo. Tuvimos el primer ciclo o el primer ADAPT, luego tuvimos la extensión ADAPT que mostró que hubo alguna mejora al hacer ese segundo ciclo, así que los hice realizar un ciclo más. Lo que he observado es que si cambiamos la ruta de efgartigimod, a menudo se necesita un ciclo para llegar a un nuevo nivel de referencia y mejora. Así que eso es lo que he visto anecdóticamente.

Christyn Edmundson, MD:

Muchas gracias. Ha sido un debate muy interesante y quiero tener en cuenta el tiempo. Creo que le voy a ceder la palabra a Neelam para que nos cuente un poco sobre cómo individualizar la dosificación de antagonistas del FcRn para nuestros pacientes.

Neelam Goyal, MD:

Gracias. Ha sido un excelente debate. Así que volveremos atrás con Amber. Tal y como muchos de ustedes sugirieron, se suspendió su tratamiento con IgIV y se le comenzó a administrar un antagonista de FcRn, efgartigimod subcutáneo una vez por semana, con un programa de cuatro semanas de tratamiento y cuatro semanas de descanso. Respondió bien al tratamiento y observa una mejora de los síntomas en un ciclo. Y sigue experimentando beneficios con cada ciclo subsiguiente de efgartigimod. Si bien los síntomas de Amber mejoran

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



durante sus ciclos sintomáticos, informa de una reaparición temprana de los síntomas, normalmente alrededor de una semana después del comienzo de cada ciclo de tratamiento. Entonces, ¿qué le recomendaría a Amber?

Bien, parece que la gran mayoría modificaría su esquema de administración para darle cuatro semanas de tratamiento y tres semanas de descanso, y nuestro siguiente paso fue aumentar el micofenolato a mil miligramos [dos veces al día] y un pequeño porcentaje quería continuar y ver cómo evolucionaba en los próximos meses.

Muy bien, hemos aludido a las diferencias entre los antagonistas del FcRn, pero repasémoslas ahora. Los tres agentes difieren un poco en cómo podemos administrarlos, cuánto duran las infusiones, la dosis y el calendario, y todo ello puede influir en su decisión sobre cuándo usar cada agente. El efgartigimod está disponible en una formulación intravenosa, que se basa en el peso, se infunde durante una hora y se administra durante cuatro semanas sí y cuatro semanas no. También está disponible en una formulación subcutánea con una dosis fija y, más recientemente, también está disponible en jeringuillas precargadas. Por lo tanto, estas jeringas precargadas se las puede autoadministrar el paciente, mientras que las subcutáneas requieren de un profesional de la salud para su administración. La administración es muy rápida, en menos de un minuto, y además se administra durante cuatro semanas seguidas de cuatro semanas de descanso.

Rozanolixizumab se administra por vía subcutánea y requiere una bomba especializada y la intervención de un profesional de la salud para su administración. Se administra en tres dosis según el peso del paciente. La administración dura 15 minutos y se hace en seis dosis semanales seguidas de cuatro semanas de descanso. Y el nipocalimab, que es el FcRn más novedoso aprobado hace apenas unos meses, es intravenoso. Se administra en una dosis de carga de 30 miligramos por kilogramo, seguida de una dosis continua cada dos semanas de la dosis de mantenimiento, que es de 15 miligramos por kilogramo administrada durante 30 minutos.

Ahora bien, estos aspectos tan singulares de estos diferentes agentes nos permiten individualizar la dosificación de los antagonistas del FcRn. Para aquellos agentes que se administran en forma de dosificación cíclica, esto ofrece una opción de personalización. Durante los descansos del tratamiento entre ciclos, cuando el paciente no está tomando la medicación, como Amber, algunos pacientes experimentan un regreso temprano de los síntomas. Por lo tanto, los ciclos se pueden acortar o alargar para abordar síntomas persistentes o eventos adversos emergentes. Entonces, por ejemplo, si un paciente no tiene síntomas en una dosis cíclica cuando está listo para el siguiente ciclo, se podría considerar alargar el tiempo entre los ciclos. En el caso del efgartigimod, como habíamos comentado anteriormente, después de las primeras ocho semanas del primer ciclo del ensayo ADAPT de 26 semanas, el siguiente ciclo de efgartigimod se basó en la respuesta del paciente. En cómo les iba. Efgartigimod también se analizó en el estudio ADAPT NXT, del que hablaremos en breve y que comparó dos regímenes de dosificación: un ciclo fijo versus una dosificación continua de efgartigimod.

El rozanolixizumab, del que ya hemos hablado antes, se analizó en el estudio MycarinG de fase III, donde hubo seis infusiones semanales seguidas de un periodo de observación. Dicho estudio tubo un grupo de placebo. Después de esto, los pacientes podrían inscribirse en dos grupos de etiqueta abierta. El MG0007 permitía a los pacientes recibir dosis bajas o altas y pasar al siguiente ciclo en función de la evolución de sus síntomas, y el MG0004 analizó rozanolixizumab en un ciclo de dosificación continuo y fijo.

Y aquí tenemos los resultados del estudio ADAPT NXT. En el estudio ADAPT NXT, después de que se inscribieron los pacientes, todos recibieron cuatro ciclos semanales de efgartigimod y luego se les asignó aleatoriamente a un grupo que recibiría el tratamiento durante cuatro semanas y descansaría otras cuatro, o bien a un grupo que recibiría una infusión cada dos semanas. Y pueden ver los resultados a la derecha, y estos son los MG-ADL, y

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



puedes ver que el MG-ADL fue bastante similar entre los dos grupos. Por lo tanto, no hubo significación estadística en el MG-ADL entre estos dos grupos. Además, los acontecimientos adversos fueron similares si se administraba cada dos semanas como de forma continua, y los efectos secundarios más comunes fueron dolor de cabeza e infección leve.

Aquí están los resultados del MG0007. A modo de recordatorio, se trataba de una extensión de etiqueta abierta donde los pacientes tomaron rozanolixizumab en dosis bajas o altas, pero el siguiente ciclo se basaba en la evolución de sus síntomas. Entonces, para orientarlos en el gráfico, en el eje X tenemos el intervalo de tiempo entre el próximo ciclo, y en el eje Y tenemos el porcentaje de pacientes. Y las barras de diferentes colores representan el tiempo transcurrido entre su primer y segundo ciclo, el tercero, el cuarto, y así sucesivamente. En realidad, la conclusión es que la mayoría de los pacientes pudieron esperar entre cuatro y ocho semanas entre cada ciclo. Y la otra conclusión es que hay algunos pacientes, un pequeño porcentaje, alrededor del 10 % o menos, que lo necesitaron incluso antes, en menos de cuatro semanas, y luego hubo algunos pacientes, hasta un 22 %, que pudieron esperar incluso más tiempo: 12, 24, incluso 36 semanas antes de que necesitaran su siguiente dosis. Esto realmente permite personalizar el tratamiento para estos pacientes.

Y ahora que hemos revisado estos datos, volvamos a la misma pregunta que hicimos. Una vez que ha revisado esos datos, ¿haría algo diferente? Entonces, ¿qué le recomendaría a Amber?

Muy bien, creo que tenemos el mismo número o porcentaje de quienes quieren pasar a cuatro semanas de tratamiento y cuatro semanas de descanso, pero hemos perdido a nuestros pacientes que querían aumentar su micofenolato y hemos optado por cambiar a rozanolixizumab o continuar con su régimen actual y volver a evaluarlo en tres a seis meses.

Christyn Edmundson, MD:

Genial, muchas gracias por esa información adicional, Neelam. Es muy útil ver esos datos sobre la forma en que se dosifica cada medicamento y dónde puede haber cierta flexibilidad dentro de cada uno de ellos. Antes de pasar a un debate más profundo sobre la dosificación personalizada en la inhibición del FcRn, quiero asegurarme de responder una pregunta que nos ha planteado hace un momento uno de nuestros oyentes. ¿Cuándo elegiría un inhibidor del FcRn en lugar de IgIV o PLEX, particularmente ahora, a la luz de esta información que hemos presentado sobre la flexibilidad y adaptabilidad de los inhibidores del FcRn? Dra. Goyal, ¿le importaría responder?

Neelam Goyal, MD:

Seguro. Creo que el intercambio de plasma es una práctica que puede variar bastante dependiendo de dónde se practique. En Stanford nos resulta todo un reto conseguir el intercambio de plasma. Para mí, el intercambio de plasma está realmente reservado para pacientes que son muy resistentes y no puedo controlarlos con otros agentes, pero creo que la pregunta con respecto a la IgIV y la inhibición del FcRn es realmente importante. Y yo diría que para empezar de nuevo, es decir, en el caso de un paciente con MG moderada, que ha estado tomando esteroides y no le han funcionado, o que no quiere tomar esteroides y estoy buscando una terapia de acción rápida, prefiero la inhibición del FcRn en lugar de la IgIV. La IgIV, definitivamente funciona muy bien, pero hay problemas respecto al acceso. Hace un par de años tuvimos escasez de IgIV y, además, contamos con datos sólidos de ensayos clínicos que demuestran que este medicamento funciona. En un caso en el que podría optar por IgIV es cuando sabemos que aproximadamente el 10 % de nuestros pacientes presentarán una crisis.

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



Entonces, si se presentaron en crisis y en el hospital respondieron muy bien a la IgIV, puedo optar por continuar con esa terapia en lugar de cambiarlos a un inhibidor del FcRn.

Christyn Edmundson, MD:

Genial, muchas gracias. Dra. VanElls, ¿algo más que añadir?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Sí, solo quiero añadir un par de cosas más en términos de tolerancia a PLEX y contraindicaciones del uso de IgIV. Si tenemos pacientes que han sufrido algún tipo de episodio de coagulación, TVP [trombosis venosa profunda], EP [embolia pulmonar] o pacientes que pueden tener antecedentes de insuficiencia cardíaca, la IgIV podría no ser la opción adecuada para ellos. Y luego, en lo que respecta a los intercambios de plasma, la tolerancia al mismo... los pacientes quedan bastante agotados si se combina con diálisis; los pacientes a menudo sienten ese tipo de fatiga después de eso.

Christyn Edmundson, MD:

Por supuesto, gracias a ambas. Volviendo a nuestro debate sobre la personalización e individualización de la inhibición del FcRn, me pregunto en su práctica actual y tal vez la Dra. VanElls, puede responder a lo siguiente. ¿Existe alguna forma de iniciar normalmente el tratamiento con inhibidores del FcRn con cada uno de estos agentes? ¿Empieza con un solo ciclo y verifica cómo les va? ¿Planea dar una cierta cantidad de ciclos a una cadencia fija y luego ir ajustando a partir de ahí? ¿Empieza con algo que es típico para usted o personaliza la dosis o el régimen desde el principio?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Sí, gracias por la pregunta. Comenzaré con una pauta estándar. Los pondré en tres ciclos. Pero los vuelvo a ver después del primer ciclo para ver cómo han respondido y repasar cualquier síntoma (el dolor de cabeza es definitivamente la reacción adversa más común a cualquiera de estos agentes). Así que estableceré al menos tres ciclos, pero los volveré a ver después del primero y, a partir de ahí, personalizaré el tratamiento en función de si lo han tolerado bien, si han notado alguna mejora y si puedo basarme en ese MG-ADL. Los dejaré continuar y, si se han mantenido estables, continuaremos así. Si los síntomas desaparecieron por completo o desaparecieron y luego reaparecieron, se puede ajustar el tratamiento incluso hasta llegar a ese segundo ciclo, dependiendo de cómo le fue al paciente.

Christyn Edmundson, MD:

Sí, y para aquellos... Para continuar con eso, en ese primer conjunto de ciclos, ya sea con efgartigimod o rozanolixizumab, ¿los administra con la frecuencia máxima, cuatro semanas con efgartigimod, cuatro semanas sin él, seis semanas con rozanolixizumab, o comienza con una cadencia diferente?

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Comienzo con la cadencia original de esos estudios originales, las cuatro semanas de tratamiento y cuatro semanas de descanso para el efgartigimod y para el rozanolixizumab, las seis semanas de tratamiento y cuatro semanas de descanso, empiezo así.

Christyn Edmundson, MD:

Muy bien, genial. Dra. Goyal, ¿también sigue esa práctica?

Neelam Goyal, MD:

Sí, creo que cuando salió efgartigimod por primera vez, estábamos luchando con si simplemente les dábamos las cuatro semanas y luego intentábamos ver cómo estaban para decidir la siguiente dosis, y creo que hay muchos desafíos prácticos en ello. Así que estoy de acuerdo con mi colega: Lo solicito, digamos, por seis meses o lo que permita el seguro y por ciclos más fijos, pero luego me comunico regularmente con los pacientes para ver si es necesario cambiar algo.

Christyn Edmundson, MD:

Por supuesto, y Dra. Goyal, en su práctica clínica, ¿observa mucha pérdida de eficacia? ¿Tiene problemas con esa dosificación cíclica de rozanolixizumab y efgartigimod?

Neelam Goyal, MD:

Sí, creo que Amber es un excelente ejemplo porque demuestra que respondió muy bien, pero sí que tuvo ese efecto de desgaste. Y sí, sin duda, diría que tengo más pacientes que han experimentado la desaparición del efecto que aquellos que pudieron continuar por más tiempo, pero tener pacientes a los que se puede espaciar el tratamiento es genial porque así se tienen que someter a menos tratamientos. Pero sí, para aquellos pacientes que tienen una disminución del efecto, intentamos ver si el seguro permite una dosificación más temprana y luego vemos si hay otras formas, como medicamentos no esteroideos u optimizar sus otros medicamentos, para mejorar realmente su enfermedad en general, de manera que también podamos obtener mejor respuesta al tratamiento con FcRn.

Christyn Edmundson, MD:

Gracias, y esto me lleva a una pregunta planteada por un miembro del público: ¿Ha tenido problemas para que el seguro apruebe pautas de dosificación alternativas?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Hasta la fecha, ninguno.

Christyn Edmundson, MD:

¿En serio?

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Una vez que se establecen en la terapia, no los he tenido, y comparto las prácticas de la Dra. Goyal. He tenido una buena experiencia con pacientes que han tenido que adaptarse y cuyos síntomas han desaparecido, y hasta ahora no han tenido ningún problema. Ejercí en Michigan, por lo que no sé si hay alguna diferencia entre estados...

Neelam Goyal, MD:

Sí, definitivamente he tenido problemas con el seguro. Creo que las cuatro semanas que sí se administra, las cuatro semanas que no se administran y las semanas que siguen, la dosis total es la misma. En ese caso he tenido menos problemas, pero creo que si se intenta administrar antes, tanto con rozanolixizumab como con efgartigimod o nipocalimab, bueno, todavía estamos aprendiendo porque esto es un proceso continuo y nuevo. Será interesante ver cómo vamos a cambiar eso fuera de las indicaciones aprobadas, pero sí, al intentar administrarlo antes, he tenido problemas con el seguro.

Christyn Edmundson, MD:

Sí, esa también es mi experiencia, que a veces varía un poco según el seguro, pero incluso a veces al cambiar a dos semanas de uso, dos semanas de descanso o cada dos semanas como régimen alternativo para efgartigimod o para algún otro régimen de administración más continuo para rozanolixizumab, a veces me he encontrado con problemas para su aprobación. La IA es una gran herramienta para redactar las cartas de aprobación.

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Quería aportar algo de claridad a mi respuesta. No he tenido ningún problema para conseguir la pauta de dosificación de efgartigimod de cuatro semanas de tratamiento y tres semanas de descanso. Con esa frecuencia de dosificación en particular no he tenido ningún problema.

Christyn Edmundson, MD:

Genial, gracias. Como otra pregunta relacionada con ello, estamos hablando de dosificación continua frente a la cíclica. Dado que el nipocalimab es un medicamento relativamente nuevo y está disponible en términos de dosificación continua desde hace poco, ¿dónde encajaría en su práctica actual, en la que imagino que tanto el rozanolixizumab como el efgartigimod llevan algún tiempo en el mercado? Probablemente todos tengamos varios pacientes tratados con cada uno de ellos. ¿Dónde cree que se utilizará nipocalimab, si es que se utiliza, en el tratamiento de sus propios pacientes?

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Podría considerar su uso en aquellos pacientes resistentes al tratamiento: pacientes que pueden requerir tratamiento cada dos semanas para ayudar a controlar los síntomas en lugar de los ciclos.

Neelam Goyal, MD:

Sí, diría que la administración cíclica me resulta un poco frustrante y a los pacientes les puede resultar muy duro mejorar, volver casi a la normalidad, y luego ver que sus síntomas reaparecen. Por eso, me complace ofrecer

Una nueva visión del tratamiento de la miastenia gravis generalizada: Un enfoque en los antagonistas del FcRn



estos diferentes regímenes de dosificación que imitan una dosificación más continua, ya sea con nipocalimab o con nuestros otros agentes, porque creo que la pérdida de efecto resulta muy angustiosa para nuestros pacientes.

Christyn Edmundson, MD:

Por supuesto. Bueno, gracias a ambos. Creo que hemos llegado al final del tiempo disponible y solo quiero dedicar un momento a darles las gracias a ambas por un debate tan enriquecedor.

Para terminar, me gustaría repasar los objetivos SMART que hemos establecido al comienzo de la presentación. En resumen, es de esperar que algunas de las conclusiones sean que se pueda considerar el uso de antagonistas del FcRn para pacientes adecuados con miastenia gravis generalizada que tienen una respuesta subóptima a la terapia estándar. Comprender la importancia de evaluar periódicamente la calidad de vida al valorar la respuesta al tratamiento, de manera que se puedan identificar indicadores para intensificar la terapia cuando sea necesario. Comprender cómo analizar las opciones de tratamiento y establecer objetivos de tratamiento realistas con los pacientes y luego comprender mejor cómo monitorizar la respuesta a los antagonistas del FcRn y considerar la pauta de tratamiento individualizada y adaptada a los síntomas cuando sea apropiado.

Por último, puede visitar CME Outfitters, el centro neuropsiquiátrico, para obtener algunos recursos para profesionales sanitarios y pacientes. Muchas gracias por acompañarnos esta noche y gracias Dra. Goyal y Dra. VanElls, por este animado debate y la fantástica información aportada.

Nichole VanElls, RN, DNP, FNP-C, ANP-C:

Muchas gracias.

Neelam Goyal, MD:

Gracias.