

Terapie Con Inibitori Del Complemento

Home / Cos'è l'EPN / **Terapie con inibitori del complemento**

Le terapie

Terapie con inibitori del complemento

Riportiamo a seguire le terapie con inibitori del complemento, ossia terapie che agiscono andando a bloccare il complemento a un determinato livello per impedire o diminuire la distruzione dei globuli rossi.

Eculizumab

1. *Eculizumab*. Questo è stato il primo farmaco che, nel 2007, fu approvato specificamente per il trattamento della EPN. Eculizumab è un anticorpo monoclonale che blocca il complemento a livello del **componente C5** e di conseguenza fa cessare la distruzione in circolo, mediata dal complemento, dei globuli rossi (*emolisi intravascolare*). Cessa così l'emoglobinuria ed i sintomi ad essa correlati, come dolori addominali, difficoltà alla deglutizione, disfunzione erettile. L'anemia migliora: quindi la necessità di trasfusioni diminuisce, e in molti casi si annulla. Anche il rischio di trombosi è sensibilmente ridotto. Eculizumab migliora la sopravvivenza dei pazienti con EPN, tanto che la loro aspettativa di vita è pressochè sovrapponibile a quella dei soggetti sani di pari età.

Il farmaco viene somministrato mediante infusione endovenosa: 600 mg una volta la settimana per le prime 4 settimane; poi 900 mg ogni 14+/- 2 giorni.

Eculizumab non guarisce l'EPN, ma la controlla, prevenendo le complicanze più gravi e migliorando sensibilmente la qualità della vita. Quando il beneficio è solo parziale, ciò non è di per sé un motivo valido per la sua sospensione.

L'esperienza maturata sull'uso di *eculizumab* in pazienti EPN in circa 20 anni ci ha insegnato che il beneficio varia da paziente a paziente: in alcuni casi la risposta ematologica è sub-ottimale, in quanto l'anemia può persistere e una parte di pazienti ha ancora necessità di supporto trasfusionale.

Le ragioni possono essere molteplici.

- (a) La concomitante presenza di una insufficienza midollare (aplasia midollare, mielodisplasia).
- (b) Come si è detto, *Eculizumab*, bloccando il componente del complemento C5, abolisce quasi sempre e di regola completamente l'emolisi intravascolare; d'altro canto, ciò permette l'accumulo sui globuli rossi non più emolizzati di un componente del complemento a monte di C5, chiamato C3. I globuli rossi con C3 legato vengono allora distrutti da cellule del sistema immunitario: un fenomeno chiamato *emolisi extravascolare*. Questo fenomeno avviene regolarmente nei pazienti EPN trattato con *eculizumab*, ma in alcuni è più cospicuo che in altri.
- (c) La presenza di una variante di C5, finora mai riscontrata in Italia.

Eculizumab "biosimilare"

2. *Eculizumab 'biosimilare'*.

Questa denominazione significa che è un prodotto equivalente alla molecola originale eculizumab, ma prodotto da un'altra industria. Nel 2023 sono stati approvati due eculizumab "biosimilari".

Ravulizumab

3. Ravulizumab.

Si tratta di un anticorpo monoclonale **derivato da eculizumab** attraverso alcune modifiche della molecola che ne aumentano di almeno quattro volte la durata in circolo. L'efficacia del farmaco è uguale a quella dell'eculizumab.

Ravulizumab è stato approvato da AIFA nel 2021.

Ravulizumab viene somministrato mediante infusione endovenosa con una prima dose di carico da 2400 a 3000 mg in base al peso corporeo seguita, dopo due settimane, da una dose da 3000 a 3600 mg, sempre in base al peso corporeo, dose che poi viene ripetuta ogni 8 settimane +/- 1 settimana.

Per quanto riguarda la risposta alla terapia, vedi eculizumab.

Pegcetacoplan

4. Pegcetacoplan.

Si tratta di una molecola che, a differenza dai tre farmaci precedenti, **blocca il componente C3** del complemento (anziché il C5). Nella catena del complemento C3 è a monte di C5: pertanto, il blocco di C3 del complemento impedisce la sua deposizione sui globuli rossi, ed anche l'attivazione di C5: **di conseguenza evitate non solo l'emolisi intravascolare, ma anche l'emolisi extravascolare.**

In tal modo l'anemia viene corretta, e in molti casi il livello di emoglobina raggiunge valori normali.

Consigli generali

La decisione di iniziare la terapia con qualunque dei farmaci sopra elencati, e il monitoraggio della rispettiva efficacia, devono essere gestiti in un centro ematologico che abbia esperienza nella cura dell'EPN. La terapia non va mai sospesa a meno di condizioni particolari.

Come è noto, prima di iniziare la terapia con qualunque dei farmaci sopra elencati, sono obbligatorie le vaccinazioni anti-meningococco, tetravalente e anti meningococco B, che vanno rinnovate alle scadenze previste.

Malgrado tali vaccinazioni, un rischio di infezioni batteriche esiste. Pertanto, in caso di febbre è **obbligatorio consultare immediatamente un medico**; se ciò non fosse immediatamente possibile, e se la febbre è a **38°C o più per più di 4 ore**, è bene iniziare nel frattempo terapia antibiotica con ciprofloxacina, o amoxicillina+acido clavulanico o eritromicina (come da indicazione del proprio medico) e ugualmente consultare il medico al più presto.

Con qualunque inibitore del complemento può accadere, per vari motivi – ad esempio una infezione intercorrente – che occasionalmente il blocco divenga incompleto. In tal caso si può avere caduta dell'emoglobina ed urine scure (emoglobinuria): è allora opportuno **rivolgersi immediatamente al centro che gestisce la terapia**. Un tale evento può essere più grave con il pegcetacoplan che con gli altri farmaci sopra elencati.



Nuovi farmaci sperimentali

Si tratta, come dice l'aggettivo 'sperimentali', di farmaci non ancora approvati. Pertanto, non sono da considerare per ora come opzioni terapeutiche alla stessa stregua dei precedenti.

Uno di questi farmaci può venire offerto a un singolo paziente, previo consenso informato, da un centro che ne abbia una sperimentazione in corso. Alcuni centri italiani partecipano ai relativi studi clinici, e pertanto alcuni pazienti italiani stanno ricevendo alcuni di questi farmaci in via sperimentale. In casi eccezionali alcuni di questi farmaci possono essere richiesti, a giudizio e su iniziativa del medico specializzato in EPN, anche per un singolo paziente: si tratta del cosiddetto **named program (uso compassionevole ad personam)**.

✓ Crovalimab

Crovalimab è un anticorpo monoclonale che come l'eculizumab, inibisce il C5. Viene somministrato con una iniezione sottocutanea ogni 4 settimane. La eventuale transizione da eculizumab a crovalimab può causare una reazione cutanea transitoria di tipo cosiddetto vasculitico, dovuta alla formazione di immuno-complessi "eculizumab-C5-crovalimab".

✓ Iptacopan

Iptacopan è un inibitore del Fattore B: blocca l'attivazione del complemento a monte del componente C3; viene somministrato per **via orale**.

✓ Danicopan

Danicopan è un inibitore del Fattore D: blocca anch'esso l'attivazione del complemento a monte del componente C3; viene somministrato per via orale associato *all'eculizumab* o al *ravulizumab*.

Maggiori informazioni

L'Associazione Italiana Emoglobinuria Parossistica Notturna AIEPN – Onlus è nata nel 2010 e si propone di adoperarsi per tutto ciò che può essere di beneficio ai pazienti affetti da EPN e di sostegno alle loro famiglie.

AIEPN Onlus Codice Fiscale: 97553720158

Per contattarci: info@aiepn.it



AIEPN-ONLUS
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
EMOGLOBINURIA
PAROSSISTICA
NOTTURNA



Email

info@aiepn.it



Indirizzo

c/o Unità Ematologia Ospedale Policlinico di Milano via Francesco Sforza 35 – 20122
MILANO

