SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Klygefa

Parere positivo per il trattamento della miastenia gravis generalizzata

Autore: Irene Palenca
Revisore: Vanessa Castelli

Ottobre 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso, il 17 settembre 2026, parere positivo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Klygefa (gefurulimab), indicato, in aggiunta alla terapia standard, per il trattamento della miastenia gravis generalizzata (*generalised myasthenia gravis*, gMG) negli adulti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (*anti-acetylcholine receptor*, AChR) [1,2]. Il medicinale sarà disponibile come soluzione iniettabile da 300 mg in penna o siringa pre-riempita per somministrazione sottocutanea [1].

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Gefurulimab è un *nanobody* (anticorpo terapeutico di nuova generazione) diretto contro la componente C5 del sistema del complemento. Il farmaco si lega a C5 impedendone la scissione nelle componenti C5a e C5b, inibendo l'attivazione della via terminale del complemento. C5a agisce infatti come potente anafilotossina pro-infiammatoria, mentre C5b partecipa alla formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC, C5b-9). Nella miastenia gravis generalizzata (*generalised myasthenia gravis*, gMG) positiva agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (*anti-acetylcholine receptor antibody*, AChR-Ab positiva), l'attivazione del complemento contribuisce al danno della membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare e alla conseguente compromissione della trasmissione neuromuscolare [1,3].

Una caratteristica farmacologica di gefurulimab è rappresentata dal doppio meccanismo di legame: oltre a C5, la molecola si lega all'albumina sierica, prolungandone l'emivita e consentendo una somministrazione sottocutanea settimanale. Nello studio registrativo il trattamento è stato autosomministrato per via sottocutanea [1,3].

Descrizione della patologia e delle alternative terapeutiche disponibili

La miastenia gravis è una malattia autoimmune della giunzione neuromuscolare caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante e affaticabilità, con possibile interessamento della muscolatura oculare, bulbare, degli arti e respiratoria. Nella maggior parte dei pazienti con forma generalizzata sono presenti autoanticorpi diretti contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina. Gli anticorpi anti-AChR compromettono la trasmissione neuromuscolare attraverso diversi meccanismi, tra cui la riduzione dei recettori disponibili e l'attivazione della cascata del complemento con conseguente danno alla membrana postsinaptica [3].

Il trattamento convenzionale comprende piridostigmina per il controllo sintomatico e corticosteroidi e altri immunosoppressori, tra cui azatioprina, micofenolato mofetile e tacrolimus, per il controllo a lungo termine della risposta autoimmune. Immunoglobuline per via endovenosa e plasmaferesi vengono utilizzate prevalentemente nelle riacutizzazioni severe e nelle crisi miasteniche.

Negli ultimi anni sono state introdotte terapie mirate verso specifici meccanismi patogenetici della malattia. Tra gli inibitori del complemento C5 disponibili per pazienti con gMG AChR-Ab positiva figurano eculizumab, ravulizumab e zilucoplan, quest'ultimo peptide ciclico inibitore di C5, somministrato quotidianamente per via sottocutanea [4]. Un differente approccio è rappresentato dagli inibitori del recettore Fc neonatale (FcRn), che riducono i livelli circolanti delle IgG patogene. Efgartigimod alfa è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con gMG AChR-Ab positiva [5], mentre rozanolixizumab e nipocalimab sono indicati nei pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR o anti-MuSK [6].

Gefurulimab si inserisce pertanto nel gruppo degli inibitori della via terminale del complemento, distinguendosi per la possibilità di autosomministrazione sottocutanea settimanale.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione

L'efficacia e la sicurezza di gefurulimab sono state valutate principalmente nello studio registrativo di fase III PREVAIL (NCT05556096), trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto in 113 centri di 20 paesi. Lo studio ha incluso 260 pazienti adulti con gMG AChR-Ab positiva, classificazione *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) II-IV e punteggio *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) ≥5, randomizzati a gefurulimab (n=131) o placebo (n=129), somministrati mediante iniezione sottocutanea una volta alla settimana per 26 settimane [3].

L'*endpoint* primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale del punteggio MG-ADL alla settimana 26. Gefurulimab ha determinato una riduzione media aggiustata di −4,2 punti rispetto a −2,6 punti con placebo, corrispondente a una differenza tra i trattamenti di −1,6 punti (IC 95% da −2,4 a −0,8; p<0,001). Il beneficio sul MG-ADL è risultato evidente già dalla prima settimana di trattamento e si è mantenuto fino alla settimana 26 [3].

Risultati significativi sono stati osservati anche per gli *endpoint* secondari. Il punteggio *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) si è ridotto di −4,5 punti con gefurulimab rispetto a −2,4 con placebo, con una differenza tra i trattamenti di −2,1 punti (IC 95% da −3,1 a −1,1; p<0,001). Analogamente, il punteggio *Myasthenia Gravis Composite* (MGC) ha mostrato una riduzione di −7,8 punti nel gruppo gefurulimab rispetto a −4,7 nel gruppo placebo, con una differenza di −3,1 punti (p<0,001) [3].

Alla settimana 26, una riduzione clinicamente rilevante di almeno 3 punti del MG-ADL è stata raggiunta dal 65,5% dei pazienti trattati con gefurulimab rispetto al 52,2% con placebo. Una riduzione di almeno 5 punti del QMG è stata invece ottenuta dal 46,3% nel gruppo trattato rispetto al 25,2% nel gruppo di controllo, rispettivamente [3]. Il CHMP ha inoltre evidenziato un miglioramento della qualità di vita misurata attraverso la scala *revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life* (MG-QOL15r) [1].

Per quanto riguarda la sicurezza, l'incidenza complessiva degli eventi avversi è risultata simile tra gefurulimab e placebo. Nello studio PREVAIL, eventi avversi sono stati riportati nel 75,6% dei pazienti trattati con gefurulimab e nell'80,6% di quelli trattati con placebo. Gli eventi più frequentemente osservati con il farmaco comprendevano reazioni al sito di iniezione, cefalea, dolore dorsale, nasofaringite, artralgia, spasmi muscolari, mialgia, nausea e vomito [1,3].

Un aspetto rilevante per la sicurezza degli inibitori terminali del complemento è rappresentato dall'aumentata suscettibilità alle infezioni da batteri capsulati, in particolare da *Neisseria meningitidis*. Nelle 26 settimane della fase randomizzata dello studio PREVAIL non sono stati osservati casi di infezione meningococcica [3].

Nel complesso, gefurulimab ha dimostrato un miglioramento precoce e sostenuto della sintomatologia e della funzionalità nei pazienti adulti con gMG AChR-Ab positiva, associato a un profilo di tollerabilità complessivamente favorevole. Sulla base dei risultati dello studio PREVAIL e della successiva fase di estensione in aperto, il CHMP ha ritenuto favorevole il rapporto beneficio-rischio di Klygefa, raccomandandone l'autorizzazione come terapia aggiuntiva al trattamento standard [1]. La somministrazione sottocutanea settimanale rappresenta un elemento distintivo rispetto ad altre strategie di inibizione del complemento attualmente disponibili.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Klygefa (gefurulimab) – CHMP Summary of Positive Opinion. Opinion adopted 17 September 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 14–17 September 2026.

3. Gwathmey KG, et al. Efficacy and Safety of Gefurulimab in Generalized Myasthenia Gravis: The PREVAIL Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2026 Sep 1;83(9):841-850. doi: 10.1001/jamaneurol.2026.2333.
4. European Medicines Agency (EMA). Zilbrysq (zilucoplan) – EPAR.
5. European Medicines Agency (EMA). Vyvgart (efgartigimod alfa) – EPAR.
6. European Medicines Agency (EMA). Rystiggo (rozanolixizumab) – EPAR.