

PRVÉ VYUŽITIE FRAGMENTU PROTILÁTOK IMUNOGLOBULÍNU G

V LIEČBE GENERALIZOVANEJ MYASTÉNIE GRAVIS S POZITIVITOU PROTI ACETYLCHOLÍNOVÉMU RECEPTORU

1. Čo je to myasténia gravis?

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie, ktoré postihuje nervovo-svalové spojenie tzv. nervovosvalovú platničku. Prejavuje sa svalovou slabosťou a fluktuujúcou únavou. Ochorenie sa väčšinou prejaví akútne alebo subakútne, neskôr je priebeh chronický s relaps remitujúcim priebehom. Ide o autoimunitnú poruchu. Ochorenie sa vyskytuje s prevalenciou 2 na 100 000 obyvateľov, čo ho radí medzi zriedkavé ochorenia⁽¹⁾. Myasténia gravis vzniká u pacientov mladších ako 50 rokov s prevahou žien^(3, 4).

1.1. Aká je etiopatogenéza myasténie gravis?

Hoci MG patrí bezpochyby k najprebádanejším autoimunitným ochoreniam a slúži aj ako model využívaný na vysvetlenie patofyziologických mechanizmov pre iné autoimunitné ochorenia, presná príčina MG nie je úplne objasnená. Predpokladá sa, že je spôsobená kombináciou genetických a environmentálnych faktorov. Autoimunitný proces postupne znižuje kapacitu a funkčnú rezervu receptorov potrebnú pre adekvátny nervovosvalový prenos. Tieto receptory sa nachádzajú na membráne kostrových svalov. Najčastejšie tvorbu autoproti látok spôsobujú acetylcholinopozitívne ektopické svalové bunky v týmuse. Predpokladá sa, že porucha prebieha v detskej žľaze týmus, ktorá spúšťa tvorbu protilátok proti acetylcholinovým N receptorom.

Okrem protilátok proti acetylcholinovým receptorom sa pri MG vyskytujú aj iné typy protilátok, ktoré poškodzujú nervovosvalové spojenie. Ide napríklad o protilátky proti svalovo špecifickej kináze (muscle specific kinase) – anti-Musk protilátky. Tieto protilátky narúšajú regenerácie schopnosť nervovosvalových spojení a znižujú denzitu acetylcholinových receptorov. Inhibujú tak komunikáciu medzi nervami a svalmi,

blokujú dráhu prenosu signálu, čo vedie k svalovej slabosti a únave. Nami predstavané liečivo Efgartigimod alfa je však striktné určené na liečbu myasténie gravis s protilátkami proti acetylcholinovému receptoru^(6, 8) (Obr. 1).

1.2. Ako sa prejavuje myasténia gravis?

Porucha neuromuskulárnej transmisie sa manifestuje myastenickou svalovou slabosťou. Na základe distribúcie postihnutých svalov rozlišujeme okulárnu formu myasténie gravis a generalizovanú formu MG. Obe formy sa líšia svojím klinickým obrazom, prognózou ale aj stratégiou liečby. Medzi najčastejšie prejavy MG patrí diplopia, pokles očných viečok a kútkov úst, znížená mimika, dysfágia, slabý hlas, problémy s rozprávaním, dýchavičnosť a slabosť v rukách a a nohách, problémy s chôdzou. Postupne nastupuje kolísavá svalová slabosť a únava, ktoré sú výraznejšie v popoludňajších hodinách a po námahe. U niektorých pacientov sa ochorenie môže prejavíť aj postihnutím dýchacích svalov a bránice, čo môže vyústiť až do myasténickej krízy. Ide o život ohrozujúci stav, kedy je nutné pacienta intubovať a zaistiť umelú pľúcnu ventiláciu^(2, 4).

2. Ako sa lieči myasténia gravis?

Liečbu prvej voľby predstavujú inhibítory acetylcholinesterázy (AChE). Ak je potrebná imunomodulačná liečba používajú sa steroidy alebo nesteroidné imunosupresíva (NSIST napr. azatioprin, metotrexát, cyklosporín, takrolimus, mykofenolát mofetil a cyklofosfamid). Pri refraktérnych formách možno použiť rituximab. Monoklonálna protilátka ekulizumab je indikovaná len na liečbu (AChR-Ab) pacientov s refraktérnou MG. Iné možnosti liečby, ako je krátkodobá imunitná terapia, plazmaferéza/výmena plazmy (PLEX) alebo intravenózne imunoglobulín (IVIg), sú indikované a používané pri refraktérnej MG a/alebo ťažkých akútnych exacerbáciách, kedy však nemôžno použiť efgartigimod alfa.

2.1. Čo je to efgartigimod alfa? Aký je jeho mechanizmus účinku?

Efgartigimod alfa je liečivo na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholinovým receptorom. Je indikovaný ako doplnok k štandardnej terapii na liečbu myasténie gravis, ktorá zahŕňa inhibítory acetylcholinesterázy (AChE), nesteroidnú imunosupresívnu terapiu (NSIST) alebo kortikosteroidy.

Efgartigimod alfa je dostupný ako koncentrát na roztok. Aplikuje sa intravenózne (10 mg/kg počas 1 hodinovej infúzie). Konečná dávka lieku závisí od hmotnosti pacienta. Podáva sa v cykloch raz týždenne počas 4 týždňov. O tom, koľko cyklov treba pacientovi podať, rozhodne lekár po zvážení reakcie pacienta na liečbu. V klinických štúdiách bol najskorší čas na začatie nového liečebného cyklu o 7 týždňov. Efgartigimod alfa je Fc fragment odvodený od ľudského rekombinantného imunoglobulínu G1 (IgG1) produkovaného v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA^(3, 7).

2.1 Aký je mechanizmus efgartigimodu alfa?

Efgartigimod alfa ovplyvňuje hladinu imunoglobulínu G. Imunoglobulín G je jedným z piatich typov ľudských protilátok (IgG, IgA, IgE, IgD a IgM). Pri generalizovanej myasténii gravis majú pacienti „zdravý IgG“ ako aj „chýbný IgG“, ktorý poškodzuje receptory pre acetylcholín. Efgartigimod alfa účinkuje tak, že sa naviaže na proteín nazývaný neonatálny Fc receptor (FcRn) imunoglobulínu G (Obr. 2). Tento receptor je zodpovedný za regeneráciu IgG. Naviazaním efgartigimodu alfa na Fc receptor dochádza k jeho blokáde. Podieľa sa tak na regulácii hladín protilátok proti acetylcholinovým receptorom v krvi. Blokovaním FcRn efgartigimod alfa znižuje hladinu autoprotilátok proti acetylcholinovým receptorom,

čím zlepšuje kontraktilitu kostrových svalov a zmiernuje symptómy ochorenia a ich vplyv na každodenné aktivity pacienta. Na druhej strane táto blokáda má za následok aj ubúdanie IgG protilátok a teda pokles obranyschopnosti liečeného jedinca (1, 3, 5).

2.2. Klinická štúdia

Klinická štúdia liečiva efgartigimod alfa bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, ktorej cieľom bolo zhodnotiť bezpečnosť a účinnosť efgartigimodu alfa u jedincov s generalizovanou MG. Štúdia trvala 26 týždňov a zahŕňala dve fázy: Prvou bolo hodnotenie bezpečnosti efgartigimodu alfa u zdravých dobrovoľníkov a druhou bolo hodnotenie jeho bezpečnosti a účinnosti u jedincov s generalizovanou MG. Výsledky sa hodnotili na základe zmiernenia symptómov MG, meraného škálovacími systémami vyvinutými špecificky pre MG (3).

2.2.1. Hlavné zaradovacie kritériá klinickej štúdie

Pre zaradenie do tejto štúdie museli pacienti pri skríningu spĺňať tieto hlavné kritériá:

- Klinická klasifikačná trieda II, III alebo IV podľa Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA);
- Pacienti buď s pozitívnymi, alebo negatívnymi sérologickými testami na protilátky proti AChR;
- Celkové skóre MG pre činnosti každodenného života (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL) ≥ 5 ; 8, Stupnica sa pohybuje od 0 do 24. Vyššie skóre naznačuje závažnejšie symptómy.
- Stabilizovaná liečba MG pred skríningom zaradenia do štúdie inhibítormi acetylcholinesterázy (AChE), steroidmi alebo nesteroidnými imunosupresívami (NSIST napr. azatioprín, metotrexát, cyklosporín, takrolimus, mykofenolát mofetil a cyklofosfamid), v kombinácii alebo samostatne;
- Hladiny IgG najmenej 6 g/l.

2.2.2. Pacienti

Do štúdie bolo zaradených celkovo 167 pacientov, ktorí boli randomizovaní buď do skupiny efgartigimod alfa (n = 84), alebo do skupiny placebo (n = 83). Základné charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné vrátane mediánu veku pri stanovení diagnózy [45 (19 – 81) rokov], pohlavia [väčšina boli ženy], rasy [väčšinu pacientov tvorili belosi] a mediánu času od stanovenia diagnózy [8,2 rokov (efgartigimod alfa) a 6,9 rokov (placebo)].

Väčšina pacientov (77 % v každej skupine) bola pozitívne testovaná na protilátky proti AChR (AChR-Ab) a 23 % pacientov bolo negatívne testovaných na protilátky proti AChR-Ab.

Pacienti boli liečení efgartigimodom alfa v odporúčanom dávkovacom režime a dostali maximálne 3 liečebné cykly (3).

2.2.3. Meranie účinnosti

Štúdia zahŕňajúca 129 pacientov s myasténiou gravis, ktorí mali autoprotilátky proti acetylcholínovému receptoru, ukázala, že efgartigimod alfa bol účinný pri zmiernovaní symptómov ochorenia. Po prvom liečebnom cykle malo približne 68 % pacientov liečených efgartigimodom alfa znížené skóre MG-ADL najmenej o 2 body v porovnaní s približne 30 % pacientov liečených placebo (7).

Účinnosť efgartigimodu alfa sa merala aj pomocou celkového Kvantitatívneho skóre myasténiou gravis (QMG – Qualitative myasthenia gravis score). Ide o systém hodnotenia, ktorý hodnotí svalovú slabosť s celkovým možným skóre od 0 do 39, pričom vyššie skóre indikuje závaž-

nejšie poškodenie. V tejto štúdii bol QMG respondér pacient s ≥ 3 -bodovým znížením celkového QMG v porovnaní s východiskovou hodnotou liečebného cyklu, a to najmenej 4 po sebe nasledujúce týždne, pričom prvé zníženie nastalo najneskôr 1 týždeň po poslednej infúzii cyklu (3).

2.2.4. Primárny koncový ukazovateľ a kľúčový sekundárny ukazovateľ

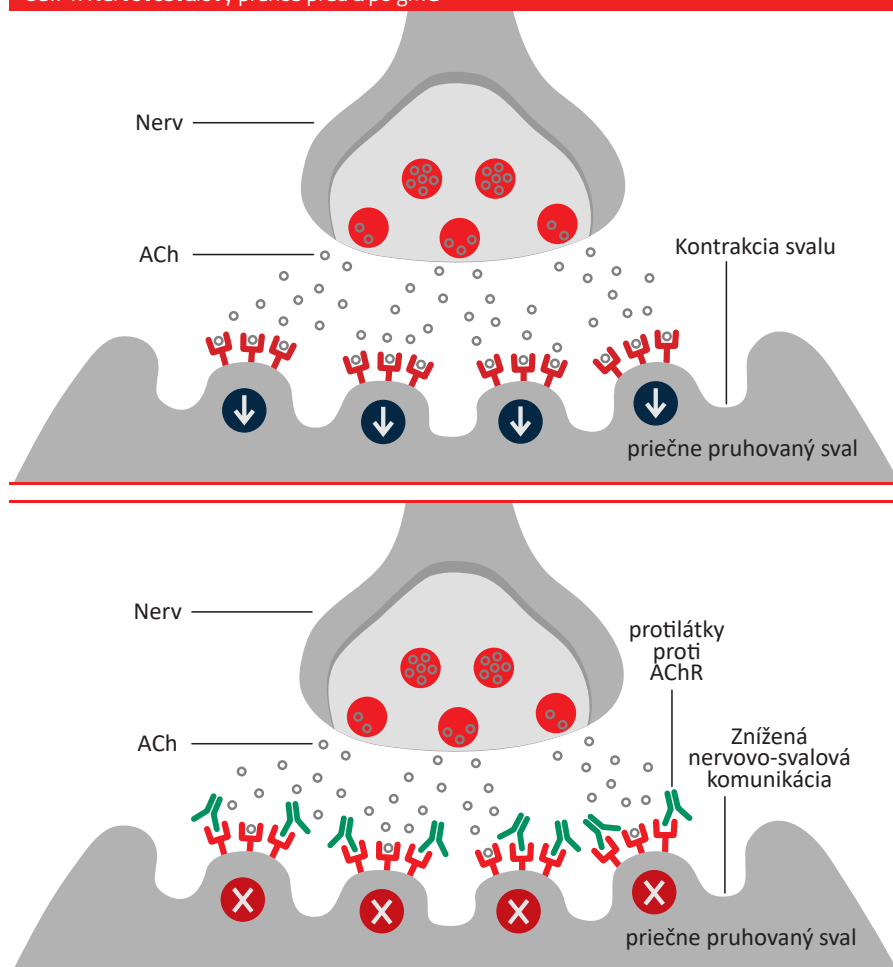
Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo porovnanie percenta MG-ADL respondérov počas prvého liečebného cyklu (C1) medzi liečebnými skupinami v AChR-Ab séropozitívnej populácii.

Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bolo porovnanie percenta QMG respondérov počas prvého liečebného cyklu (C1) medzi oboma liečebnými skupinami u AChR-Ab séropozitívnych pacientov.

2.2.5. Výsledky klinickej štúdie

Efgartigimod alfa preukázal vyššiu účinnosť ako prídavok k štandardnej liečbe zahŕňajúcej inhibítory AChE, NSIST a/alebo kortikosteroidy v porovnaní so štandardnou liečbou plus placebo u dospe-

Obr. 1: Nervosvalový prenos pred a po gMG (5)



gMG – generalizovaná myasténia gravis, ACh – acetylcholín, AChR – acetylcholínový receptor

lých séropozitívnych pacientov na AC-hR-Ab s generalizovanou MG.

Zlepšenia sa týkali nasledujúcich primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti:

- % respondentov na škále aktivít každodenného života s myasténiou gravis (MG-ADL),
- % respondentov na stupnici kvantitatívnej myasténiou gravis (QMG),
- % času klinicky významného zlepšenia (Time of Clinically Meaningful Improvement) v séropozitívnej populácii AChR-Ab.

Výbor COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) dospel k záveru, že to predstavuje klinicky významnú výhodu oproti v súčasnosti povoleným terapiám⁽¹⁾.

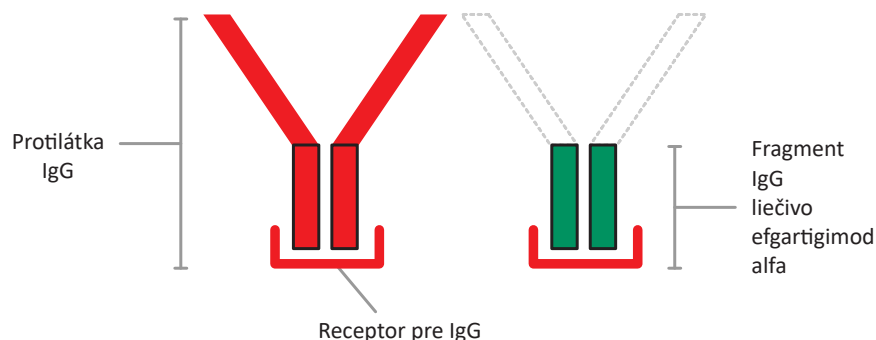
Údaje z klinickej štúdie ukazujú, že nástup odpovede bol pozorovaný do 2 týždňov od úvodnej infúzie u 37/44 (84 %) pacientov liečených efgartigimodom alfa z respondérov MG-ADL so séropozitívnymi AChR-Ab. Efgartigimod alfa znížil sérové hladiny IgG a hladiny autoprotilátok proti AChR. Maximálny priemerný percentuálny pokles celkových hladín IgG v porovnaní s východiskovou hodnotou dosiahol 61 % jeden týždeň po poslednej infúzii počiatočného liečebného cyklu a vrátil sa na východiskové hodnoty 9 týždňov po poslednej infúzii. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V reprodukčných štúdiách na potkanoch a králikoch nemalo intravenózne podanie efgartigimodu alfa nežiaduce účinky na ich fertilitu a graviditu, ani sa nepozorovali teratogénne účinky až do dávok zodpovedajúcich 11-násobku (potkany) a 56-násobku (králiky) expozície plochy pod krivkou pri maximálnej odporúčanej liečebnej dávke. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na hodnotenie karcinogénneho a genotoxického potenciálu efgartigimodu alfa⁽³⁾.

2.2.6. Aké sú nežiaduce účinky?

Infekcie

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli infekcie horných dýchacích ciest a infekcie močových ciest. Tieto infekcie boli mierne až stredne závažné u pacientov, ktorí dostávali efgartigimod alfa. Celkovo boli infekcie vyvolané liečbou hlásené u 46,4 % pacientov liečených efgartigimodom alfa a u 37,3 % pacientov liečených placebo. Medián času od začiatku

Obr. 2: Mechanizmus účinku liečiva efgartigimod alfa



liečby do objavenia sa infekcií bol 6 týždňov. Výskyt infekcií sa s nasledujúcimi liečebnými cyklami nezvýšil. K ukončeniu liečby alebo dočasnému prerušeniu liečby v dôsledku infekcie došlo u menej ako 2 % pacientov.

Bolesti hlavy spojené s liečbou

Bolesť hlavy spojená s liečbou bola hlásená u 4,8 % pacientov liečených efgartigimodom alfa a u 1,2 % pacientov liečených placebo. Bolesť hlavy spojená s liečbou bola hlásená, keď sa usúdilo, že bolesť hlavy je dočasne spojená s intravenóznou infúziou efgartigimodu alfa. Všetky typy bolesti hlavy boli mierne alebo stredne závažné okrem jednej udalosti, ktorá bola hlásená ako závažná (stupeň 3).

Všetky ostatné nežiaduce reakcie boli mierne alebo stredne závažné s výnimkou jedného prípadu myalgie. Postinfúzne reakcie sa prejavovali ako vyrážka, alebo pruritus. U žiadneho pacienta v klinickej skúške nebolo potrebné prerušiť alebo ukončiť terapiu v dôsledku postinfúznej reakcie.

Očkovanie

Očkovanie sa u pacientov liečených efgartigimodom alfa neskúmalo. Odporúča sa podať všetky vakcíny podľa imunizačnej schémy najmenej 4 mesiace pred začatím liečby. U liečených pacien-

tov sa neodporúča očkovanie živými alebo živými oslabenými vakcínami. Všetky ostatné vakcíny sa majú podať najmenej 2 týždne po poslednej infúzii liečebného cyklu a 4 týždne pred začatím ďalšieho cyklu⁽³⁾.

3. Záver

Súčasná liečba myasténiou gravis ponúka viacero liečebných možností. Nové liečivo efgartigimod alfa je určené pre pacientov s generalizovanou formou myasténiou gravis, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru v kombinovanej liečbe s už zaužívanými liečebnými možnosťami. Ide o prvú liečebnú možnosť, ktorá vo svojom mechanizme využíva fragment IgG protilátok – Fc fragment.

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK v LS 2022/2023. Projekt je podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.

Zoznam bibliografických odkazov je dostupný v redakcii.

*Laura Baksová,
Ivana Križovenská,
3. ročník na FaF, UK v Bratislave
PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD
Katedra farmakológie a toxikológie
FaF, UK v Bratislave*

Názov lieku	Vyvgart
Liečivo	Efgartigimod alfa
ATC	L04AA58
Dátum registrácie	10. 8. 2022
Dátum kategorizácie	Nie je kategorizovaný v SR
Ďalšie monitorovanie –▲	Áno
Typ registrácie	ORPHAN – Podmienečná registrácia