

**Tab. 2.** Štúdia CHAMPION – výsledky účinnosti – zmena sledovaných koncových parametrov oproti východiskovej hodnote v skupine s ravulizumabom a placebom

Sledované koncové parametre	Placebo (n = 89) LS priemer (SEM)	Ravulizumab (n = 86) LS priemer (SEM)	Účinnosť liečby – rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty (CI 95 %)	p-hodnota (použitie opakovaných meraní so zmiechaným účinkom)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	-1,6 (-2,6;-0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	-2,0 (-3,2;-0,8)	0,0009
MG-QoL-15	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	-1,7 (-3,4;-0,1)	0,0636
Neuro-QoL-únava	-4,87 (1,87)	-7,0 (1,92)	-2,2 (-6,9;-2,6)	0,3734

prehodnocuje efekt liečby (EMA, Soliris®, SPC). Ak je prítomná terapeutická odpoveď (MG-ADL > 2 body), pokračuje sa ďalej v liečbe.

## Ravulizumab

Inhibitor C5 zložky komplementu ravulizumab bol vyvinutý z humanizovanej monoklonálnej protilátky ekulizumab s cieľom dosiahnuť predĺžený polčas a trvanie účinku (Vu, Ortiz et al., 2023; Vu, Wiendl et al., 2023). Účinnosť a bezpečnosť ravulizumabu v liečbe generalizovanej MG bola hodnotená v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií fázy III Champion. Do štúdie boli zaradení pacienti s generalizovanou MG (II – IV podľa klasifikácie Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA) diagnostikovanou minimálne 6 mesiacov, s pozitívnym titrom protilátok proti acetylcholínovému receptoru (AChR), s MG-ADL ≥ 6 bodov (Vu, Meisel et al., 2023). Celkovo bolo do štúdie zaradených 175 pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie ravulizumabu (n = 86) alebo placebo (n = 89) (Vu, Meisel et al., 2023). Pacienti s imunosupresívnou liečbou (kortikosteroidy, azatioprín, cyklofosamid, cyklosporín, metotrexát, mykofenolát mofetil alebo takrolimus) mohli v tejto liečbe pokračovať počas celého trvania štúdie (Vu, Meisel et al., 2023). Okrem toho bola povolená záchranná terapia vrátane vysokých dávok kortikosteroidov, plazmaferézy (PLF) alebo i.v. imunoglobulínu (IVIg), ak u pacienta došlo k významnému klinickému zhoršeniu (Vu, Meisel et al., 2023). Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena celkového skóre MG-ADL od východiskovej hodnoty do 26. týždňa (Vu, Meisel et al., 2023). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zmenu v celko-

vom QMG skóre od východiskovej hodnoty po 26. týždeň, podiel respondérov v skóre QMG (zlepšenie o ≥ 5 a viac bodov) a MG-ADL skóre (zlepšenie o ≥ 3 a viac bodov) (Vu, Meisel et al., 2023). Štúdie sa zúčastnilo 175 pacientov, z toho 162 pacientov (92,6 %) štúdiu dokončilo. Priemerný vek na začiatku štúdie bol 56 rokov. Priemerný čas od diagnózy bol 10 rokov. Priemerné vstupné MG-ADL skóre bolo 8,9, resp. 9,1 bodu (placebo vs. ravulizumab) a priemerné QMG skóre bolo 14,5, resp. 14,8 bodu (placebo vs. ravulizumab) (Vu, Meisel et al., 2023). Zaznamenalo sa štatisticky signifikantné zlepšenie priemerného MG-ADL a QMG skóre v porovnaní s východiskovou hodnotou v ravulizumabovom ramene v porovnaní s placebom (tabuľka 2). Zároveň sa v ravulizumabovom ramene zistil štatisticky signifikantný rozdiel v počte respondérov v MG-ADL (56,7 % vs. 34,1 %; p = 0,0049) aj QMG skóre (30,0 % vs. 11,3 %; p = 0,0052) (Vu, Meisel et al., 2023). Podiel pacientov v oboch ramenách, u ktorých sa vyskytli vedľajšie účinky, bol podobný (Vu, Meisel et al., 2023). Vo väčšine prípadov boli vedľajšie účinky mierne. Najčastejšími vedľajšími účinkami boli bolesti hlavy, hnačka a nauzea a boli pozorované v podobnej frekvencii u pacientov v oboch liečebných skupinách (Vu, Meisel et al., 2023). Závažné nežiaduce udalosti (napr. život ohrožujúce udalosti alebo udalosti vedúce k hospitalizácii) boli hlásené u 20 pacientov (23 %) v skupine s ravulizumabom a u 14 pacientov (16 %) v skupine s placebom, považovali sa za súvisiace s liečbou u dvoch pacientov s ravulizumabom a štyroch pacientov s placebom (Vu, Meisel et al., 2023). Nevyskytli sa žiadne prípady meningokokovej infekcie (Vu, Meisel

et al., 2023). V skupine liečenej ravulizumabom došlo k dvom úmrtiam (k jednému v dôsledku infekcie COVID-19 a jednému pre krvácanie do mozgu), pričom obe sa nepovažovali za súvisiace s liečbou (Vu, Meisel et al., 2023).

V „open-label extenzii“ (OLE) štúdie CHAMPION pokračovalo 161 pacientov z predchádzajúcej štúdie. U pacientov aj predtým liečených ravulizumabom pretrvávalo klinicky relevantné zlepšenie MG-ADL aj QMG skóre, zatiaľ čo u pacientov predtým liečených placebom došlo k poklesu v oboch sledovaných parametroch na úroveň skupiny liečenej ravulizumabom po celý čas štúdie CHAMPION (Meisel, et al., 2023). U 28,0 % pacientov bolo možné znížiť dennú dávku kortikosteroidov a u 6,2 % pacientov sa liečba kortikosteroidmi ukončila. Bezpečnostný profil bol porovnateľný so zaslepenou časťou štúdie CHAMPION.

Na základe výsledkov štúdie CHAMPION je ravulizumab indikovaný ako doplnková liečba k štandardnej liečbe u dospelých pacientov s generalizovanou MG a pozitívnymi protilátkami proti AChR.

Pred liečbou ravulizumabom sú potrebné rovnaké opatrenia na zníženie rizika meningokokovej meningitídy, ako je to v prípade ekulizumabu. Oproti ekulizumabu má 4-krát dlhší polčas eliminácie, preto sa po nasycovacej dávke (v skupine pacientov s hmotnosťou 60–100 kg je to 2 700 mg) pokračuje s prvou udržiavacou dávkou (3 300 mg) o 2 týždne, následne sa dávky opakujú v 8-týždňových intervaloch (EMA, Ultomiris®, SPC).

## Záver

Ekulizumab a ravulizumab predstavujú účinné a bezpečné terapeutické alternatívy v liečbe vysokoaktívnej a refraktérnej anti-AChR séropozitívnej generalizovanej MG. Parciálnou nevýhodou ekulizumabu je nemožnosť pravidelného podávania v presne stanovených intervaloch každé dva týždne. Tento problém sa podarilo vyriešiť zavedením ravulizumabu do praxe, keďže sa predĺžil interval podávania udržiavacej dávky z dvoch týždňov na osem týždňov.

## LITERATÚRA

1. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al., REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res.* 2019;28(8):2247-2254. doi: 10.1007/s11136-019-02148-2.

2. Chamberlain JL, Huda S, Whittam DH, et al. Role of complement and potential of complement inhibitors in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief review. *J Neurol.* 2021;268(5):1643-1664. doi: 10.1007/s00415-019-09498-4.

3. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs.* 2018;78(3):367-376.

4. European Medicines Agency. Soliris® (eculizumab) Summary of Product Characteristics. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/summary-of-product-characteristics/Soliris>