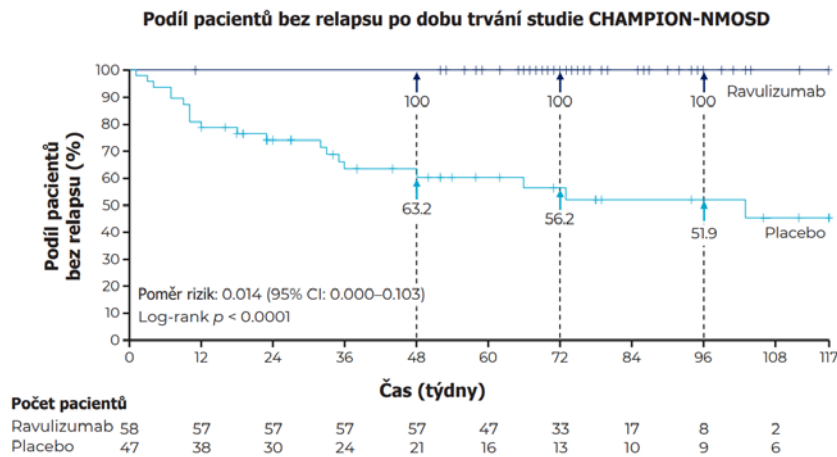


Obr. 2. Kaplan-Meierova křivka znázorňující poměr rizik pro primární cíl pro ravulizumab v porovnání s placebovou větví



na snížení rizika relapsu u pacientů s AQP4-IgG^{poz}NMOSD. Placebové větve z předchozí studie bylo možné využít pro analogický efekt ekulizumabu v inhibici C5 složky komplementu a vzhledem k faktu, že by bylo neetické designovat studii v placebem u pacientů, u kterých jediný relaps může vést k těžké invaliditě (Pittock et al., 2023). CHAMPION-NMOSD sestává ze čtyř částí: screeningové, primární léčebné periody, extenze a bezpečnostního sledování. Prezentována jsou data z primární periody, do které bylo zařazeno 58 pacientů. Byla povolena konkomitantní imunosupresivní léčba (Tab. 2), na monoterapii ravulizumabem bylo 30 pacientů. Dva pacienti ukončili účast ve studii před koncem primární části. Jeden pacient z důvodů meningokokové infekce a druhý pro diagnózu karcinomu prsu. Primární perioda skončila v okamžiku, kdy všichni pacienti naplnili 50 týdnů od zahájení léčby ravulizumabem, medián doby léčby byl 73,5 týdne. Žádný pacient ve skupině s ravulizumabem neměl pozorovaný relaps ve studii v průběhu 84,0 pacientoroků v porovnání s 20 pacienty s pozorovaným relapsem ve skupině s placebem ve studii PREVENT v průběhu 46,9 pacientoroků. Poměr rizik pro primární cíl pro ravulizumab v porovnání s placebem byl 0,014 (95% CI = 0,000–0,103), což představuje 98,6% redukcí rizika relapsu (logrank $p < 0,0001$) (Obr. 2). Lékařem determinovaný relaps se objevil u dvou pacientů ve skupině s ravulizumabem, ani jeden však nebyl potvrzen nezávislou komisí. Naproti tomu 29 pacientů ve skupině s placebem ve studii PREVENT mělo lékařem pozorovaný relaps, z nichž 20 bylo potvrzeno nezávislou komisí.

V předem specifikované analýze podskupin, pacienti užívající ravulizumab v monoterapii ($n = 30$; 44,0 pacientoroků) měli 97,9% redukcí relativního rizika relapsu v porovnání s pacienty užívajícími placebo bez konkomitantní imunosuprese (13; 11,1 pacientoroků, HR = 0,021, 95% CI = 0,000–0,76, log-rank $p < 0,001$). V předem specifikované explorativní analýze pacientů, kteří užívali rituximab v roce před screeningem, byla 93,7% redukcí relativního rizika relapsu u pacientů, kteří užívali ravulizumab ($n = 20$) v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($n = 17$; HR = 0,063; 95% CI = 0,000–0,562, log-rank $p = 0,0078$). U 89,7% pacientů nedošlo ke zhoršení EDSS skóre o ≥ 1 bod (Pittock et al., 2023).

Významnou otázkou je také bezpečnost léčby. Vzhledem ke známým rizikům museli všichni pacienti podstoupit vakcinaci proti *Neisseria meningitidis* před vstupem do studie podle lokálních doporučení. Většina nežádoucích událostí hlášených ve studii CHAMPION-NMOSD byla co se závažnosti týče mírná, případně střední, nebyla hlášena žádná úmrtí. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí události patřil COVID-19 (nutno brát v kontextu probíhající pandemii COVID-19 v průběhu studie), cefalea, bolest zad, artralgie a infekce močových cest. Jako závažné bylo hodnoceno 13 případů z celkových 328. Mezi závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě byla referována pneumonie, meningokoková sepsis a meningokoková encefalitida. I přes očkování jeden z pacientů na monoterapii ravulizumabem vyvinul meningokokovou infekci sérotypem W135 21. den po první dávce léčiva. Druhý pacient, který byl na konkomitantní

imunosupresivní léčbě mykofenolátem a prednisonem, rozvinul meningokokovou infekci (sérotyp B) 483 dnů od úvodní dávky, jeho předchozí medikace také zahrnovala rituximab s posledním podáním 13 měsíců před vstupem do studie a v době infekce byla hodnota CD19^{poz}B lymfocytů v periferní krvi výrazně pod normou ($0,04 \times 10^9/l$). U obou pacientů byla bezodkladně zahájena terapie antibiotiky a došlo k úpravě zdravotního stavu bez následků (Pittock et al., 2023). Ve studii PREVENT-NMO s ekulizumabem meningokokové infekce hlášeny nebyly. Bezpečnost ravulizumabu/ekulizumabu je také sledována u jiných onemocnění, u kterých se C5 inhibitory terapeuticky využívají (paroxyzmální noční hemoglobinurie – PNH, AChR-IgG^{poz} myasthenia gravis a atypický hemolyticko-uremický syndrom – aHUS). V kohortě dětských pacientů s PNH prokázal ravulizumab dobrý bezpečnostní profil, kdy nežádoucí účinky byly mírné nebo střední závažnosti a neliší se od dospělé kohorty (např. cefalea, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, únava, bolest zad apod.) (Chonat et al., 2024). Ve studiích pro pacienty s PNH a aHUS byla tvorba protilátek proti ravulizumabu referována u 0,57% pacientů. Údaje o bezpečnosti ravulizumabu během těhotenství nejsou známy a ženy ve fertilním věku musí využívat účinné metody antikoncepce a pokračovat osm měsíců po ukončení terapie ravulizumabem (SPC Ultomiris).

Bohužel nebyly designovány „head to head“ klinické studie porovnávající vzájemný efekt jednotlivých on-label léčiv v terapii AQP4-IgG^{poz}NMOSD. Jednotlivé klinické studie měly řady rozdílů, nicméně všechny byly strukturovány jako „time to event“ studie, tedy v NMOSD jako čas do relapsu a snížení rizika relapsů. Ve všech studiích byly dány podmínky pro hodnocení „on-trial“ relapsu a verifikovány studijní komisí. Clardy a kol. publikovali metaanalýzu zabývající se srovnáním efektu jednotlivých léčiv na redukcí rizika relapsu pomocí Bayesianské analýzy využívající data ze studií PREVENT, N-MOMentum (inebilizumab), SAKuraSky (satralizumab), SAKuraStar (satralizumab v monoterapii) a CHAMPION-NMOSD. Dle této metaanalýzy je monoterapie ravulizumabem asociována s nižším rizikem relapsu a roční frekvencí relapsů než monote-