

# Účinnosť a bezpečnostný profil efgartigimodu u pacientov s generalizovanou myasténiou gravis

Ivan Martinka

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika UN Bratislava a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

*Myasténiá gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotiľátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej juncie (NMJ), v dôsledku čoho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie. Súčasná konvenčná liečba generalizovanej MG (inhibítory acetylcholinesterázy, kortikoidy, nesteroidové imunosupresíva) má rôzne úskalia – neskorší nástup účinku niektorých prípravkov, výskyt nežiaducich účinkov (NÚ) limitujúcich samotnú liečbu ako aj kvalitu života pacienta, nedostatočná účinnosť konvenčnej imunoterapie u malej skupiny pacientov. V súčasnosti vyvíjané a klinicky skúšané prípravky v liečbe generalizovanej MG cielene ovplyvňujú časti imunitného systému, ktoré sú v jednoznačnej kauzálnej súvislosti s etiopatogéznou MG. Výhodou týchto liekov je ich vysoká účinnosť, priaznivý bezpečnostný profil a rýchly nástup účinku. Ako najslubnejšie terapeutické možnosti sa v súčasnosti javia inhibítory komplementu a inhibítory neonatálnych Fc receptorov (FcRn).*

*FcRn je multifunkčný atypický Fc gama receptor (FcyR). Štrukturálne sa zaraďuje do rodiny receptorov MHC triedy I. FcRn má dôležitú úlohu v obrate endogénnych IgG, vrátane autoprotiľátok. Väzbou IgG s FcRn sa zabraňuje ich predčasnej degradácii v lyzozómoch endotelových buniek. Blokádou tejto väzby dochádza k zníženiu hladín cirkulujúcich IgG protiľátok, čím je sprostredkovaný efekt FcRn inhibítorov na všetky subtypy MG. Prvý inhibítor FcRn schválený v liečbe MG je efgartigimod, ktorý bol uvedený na európsky trh v roku 2022. V našej práci popisujeme úlohu FcRn v organizme, jeho úlohu v etiopatogéze autoimunitných ochorení, mechanizmus účinku efgartigimodu a prezentujeme výsledky klinických štúdií.*

**KLÍŤOVÉ SLOVÁ:** neonatálny Fc receptor (FcRn), inhibítory FcRn, efgartigimod

## **Efficacy and safety profile of efgartigimod in the treatment of generalized myasthenia gravis**

*Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by autoantibodies damaging various structures of the postsynaptic part of the neuromuscular junction, resulting in a postsynaptic disorder of neuromuscular transmission. The current conventional treatment of generalized MG (acetylcholinesterase inhibitors, corticosteroids, nonsteroidal immunosuppressants) has various pitfalls – later onset of action of some drugs, occurrence of adverse effects limiting the treatment itself as well as the patient's quality of life, lack of conventional immunotherapy effectiveness in a small patients group. Currently developed and clinically tested drugs in the treatment of generalized MG target the parts of the immune system that are in a clear causal connection with the MG etiopathogenesis. The advantage of these drugs is their high efficiency, favorable safety profile and rapid onset of action. Currently, complement inhibitors and neonatal Fc receptor (FcRn) inhibitors appear to be the most promising therapeutic options.*

*FcRn is a multifunctional atypical Fc gamma receptor (FcyR). Structurally, it belongs to the MHC class I receptor family. FcRn has an important role in the turnover of endogenous IgG, including autoantibodies. Binding of IgG to FcRn prevents their premature degradation in the endothelial cells lysosomes. By blocking this connection, the levels of circulating IgG antibodies are reduced, which mediates the effect of FcRn inhibitors on all MG subtypes. The first FcRn inhibitor approved in the treatment of MG is efgartigimod, which was launched on the European market in 2022. In our work, we describe the role of FcRn in the body, its role in the etiopathogenesis of autoimmune diseases, the mechanism of action of efgartigimod, and present the results of clinical studies.*

**Keywords:** neonatal Fc receptor (FcRn), FcRn inhibitors, efgartigimod

Neurologia 2023; 18 (1): 21-26

## Úvod

Myasténiá gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotiľátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej juncie (NMJ), v dôsledku čoho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie<sup>(1,2)</sup>.

Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou a svalovou slabosťou kolísavej intenzity priečne pruhovaných svalov alebo svalových skupín<sup>(1,2)</sup>. MG je liečiteľné ochorenie. Súčasná štandardná liečba generalizovanej MG (inhibítory acetylcholinesterázy,

kortikosteroidy, nesteroidové imunosupresíva, v indikovaných prípadoch tymektómia, intravenózne imunoglobulín, plazmaferézy)<sup>(3-6)</sup> má však aj svoje obmedzenia – nedostatočná kompenzácia príznakov u malej časti pacientov, neskorší nástup imunosupresívneho účinku u niektorých liečebných prístupov, riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (NÚ) a liekových interakcií liečby, komorbidity neumožňujúce adekvátnu liečbu v plnej dávke<sup>(2,7)</sup>.

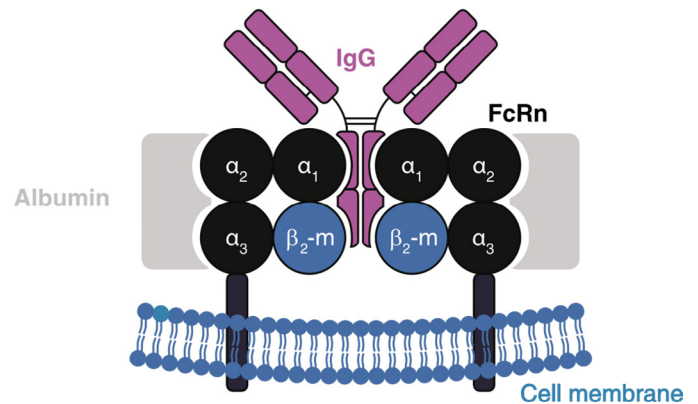
Preto sa v poslednom období intenzívne hľadali a hľadajú nové lieky a/alebo liečebné postupy, ktoré by boli maximálne efektívne v potlačení autoimunitnej humorálnej odpovede, s rýchlym nástupom imunosupresívneho účinku a pri minimálnom výskyte závažných NÚ znižujúcich kvalitu života pacienta s MG. Tieto nové terapie špecificky cieľia na tie časti imunitného systému, ktoré jednoznačne participujú na etiopatogenéze MG. Už viac ako dekádu sa v liečbe refraktérnej MG využíva chimerická monoklonálna anti-CD20 protilátka rituximab, ktorej cieľom je povrchový antigén B-lymfocytov<sup>(9)</sup>. Najvýraznejší efekt rituximabu bol zaznamenaný v liečbe refraktérnej MG s pozitívnymi protilátkami proti svalovo špecifickej kináze (muscle specific kinase – MuSK), v liečbe MG so séropozitívou protilátok proti acetylcholínovým receptorom (AChR) je efekt rituximabu kontroverzný<sup>(9)</sup>. Pozitívne skúsenosti s liečbou refraktérnej anti-MuSK pozitívnej MG máme aj na našom pracovisku. Ako ďalšie sľubné cieľové miesta účinku sa javia komplement a neonatálne Fc receptory (FcRn)<sup>(9)</sup>. O inhibítoroch komplementu a ich úlohu v liečbe MG sme písali v recentnom článku<sup>(10)</sup>.

### Neonatálny Fc receptor

Neonatálny Fc receptor je multifunkčný atypický Fc gama receptor (FcγR)<sup>(11)</sup>. Štruktúrne sa zaraďuje do rodiny receptorov MHC triedy I<sup>(12)</sup>. Je tvorený ťažkým reťazcom, ktorý pozostáva z troch extracelulárnych  $\alpha$  domén a transmembránovej domény (obrázok 1)<sup>(11)</sup>. FcRn sa nekovalentne asociuje s  $\beta$ -2-mikroglobulínom ( $\beta$ -2 m)<sup>(11)</sup>. Viaže sa s imunoglobulínmi triedy G (IgG) a albumínom<sup>(11)</sup>, pričom v oboch prípadoch zohráva kľúčovú úlohu v regulácii ich obratu v organizme. S albumínom sa viaže v pomere 1:1 (jeden FcRn viaže jednu molekulu albumínu), kým v prípade IgG je pomer 1:2 (na väzbu jednej molekuly IgG sú potrebné dva FcRn)<sup>(11)</sup>.

FcRn sa výraznou mierou podieľa na predĺžení polčasu prežívania všetkých podtried IgG tým, že zabraňuje ich predčasnému katabolizmu. FcRn sa viaže s prirodzenými IgG len v ľahko kyslom prostredí (pH 5,0–6,5), aké sa nachádza vo vnútri endozómu<sup>(11)</sup>. FcRn je exprimovaný na povrchu endotelových buniek. Pri fyziologickom pH 7,4, aké je na bunkovom povrchu, k väzbe medzi FcRn a IgG nedochádza<sup>(11,13)</sup>. Pinocytózou sa do vnútra endotelovej bunky dostávajú z cirkulácie IgG, albumín

Obrazok 1. Väzba neonatálneho Fc receptora (FcRn) s imunoglobulínom triedy G (IgG) a albumínom. FcRn je receptor z rodiny MHC I receptorov pozostávajúci z heterodiméru ťažkého reťazca (alfa-podjednotky  $\alpha$  1-3) a beta-2-mikroglobulínu. Albumín a IgG sa viažu na separátne miesta na alfa-podjednotkách FcRn na opačných stranách  $\alpha$ 1 a  $\alpha$ 2 podjednotky<sup>(11)</sup>.

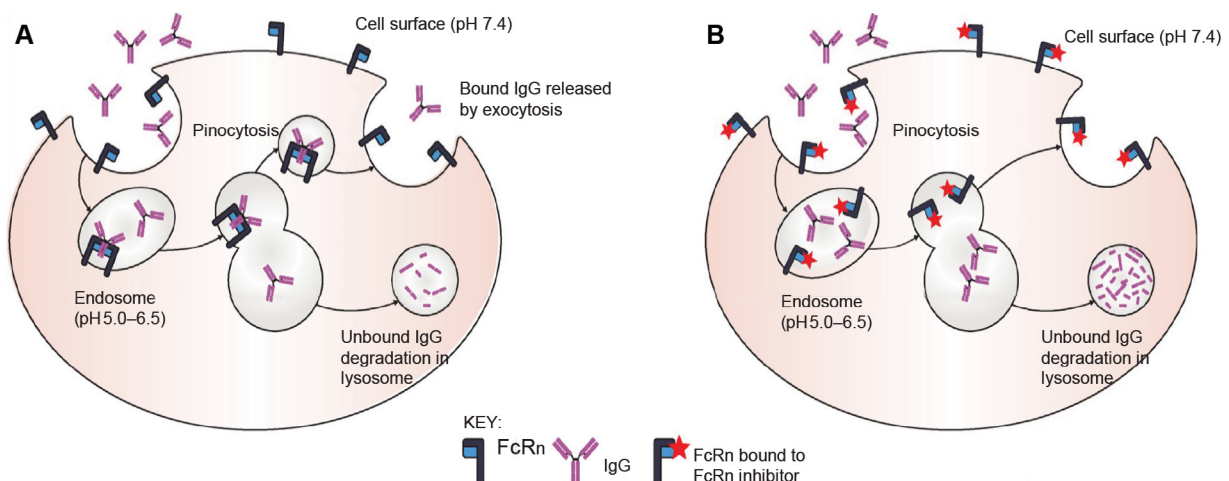


a ďalšie plazmatické proteíny<sup>(11)</sup> (obr. 11,13). Súčasne dochádza k internalizácii FcRn, ktorý je súčasťou membrány. Pri tvorbe endozómu dochádza k acidifikácii jeho vnútorného prostredia, a tým sa umožňuje väzba medzi FcRn a IgG<sup>(11,13)</sup> (obrázok 2). Tie molekuly, ktoré vytvárajú komplex s FcRn, ostávajú v endozóme a sú uchránené pred degradáciou<sup>(11,13)</sup>. Následne sa exocytózou dostávajú opäť do cirkulácie, kde sú pri fyziologickom pH uvoľnené z väzby s FcRn<sup>(11,13)</sup> (obrázok 2). IgG, ktoré nevytvárajú komplex s FcRn sú presunuté do lyzozómov, kde sú degradované<sup>(11,13)</sup> (obrázok 2).

Recentne sa zistilo, že FcRn zohráva dôležitú úlohu nielen v rámci cielej humorálnej imunity (tým, že sprostredkúva recykláciu monoméneho IgG), ale aj pri cielej imunitnej odpovedi sprostredkovanvej T-bunkami<sup>(14)</sup>. Podieľa sa na prezentácii antigénov na povrchu buniek prezentujúcich antigén (APC), napr. dendritické bunky a makrofágy<sup>(14)</sup>.

Tiež má významnú úlohu v transporte IgG cez polarizované bunkové bariéry (vrátane placenty, čreva, pľúc, centrálného nervového systému, obličiek)<sup>(15)</sup>. Tým podporuje imunitnú odpoveď v týchto orgánoch<sup>(15)</sup>.

Obrazok 2. Mechanizmus účinku FcRn (A) a FcRn inhibítorov (B)<sup>(11)</sup>.



Okrem významnej fyziologickej funkcie v rámci imunitného systému zohráva FcRn úlohu aj v patogenéze viacerých ochorení.

FcRn ako receptor pre echovírusy: Echovírusy sú celosvetovo bežnou príčinou aseptické meningitídy, ťažkých infekčných hepatítid, náhlej smrti novorodencov<sup>(11)</sup>. Častice echovírusu sa prichytia na povrch buniek hostiteľa priamou väzbou s FcRn, ktorý je receptorom nevyhnutným pre vstup echovírusov do buniek. FcRn je exprimovaný v miestach často postihnutých echovírusovou infekciou, ako napr. placenta, črevné enterocyty, hepatocyty a endotelové bunky, ktoré vystieľajú hematoencefalickú bariéru<sup>(11,16)</sup>.

Úloha FcRn v rámci autoimunity: Ako sme uviedli vyššie, FcRn zohráva kľúčovú úlohu pri predĺžení polčasu prežívania IgG bez ohľadu, či ide o fyziologické protilátky sprostredkujúce normálne humorálne imunitné reakcie, alebo či ide o autoprotilátky<sup>(11)</sup>. Značná časť autoimunitne podmienených systémových i orgánovo špecifických autoimunitných ochorení (vrátane MG) je spôsobená cirkulujúcimi IgG<sup>(11)</sup>. Predĺžením životnosti patologických IgG autoprotilátok sa FcRn nepriamo podieľa na udržiavaní autoimunitnej protilátkovej odpovede<sup>(11)</sup>. Keďže s FcRn reagujú všetky podtypy IgG, FcRn zohráva úlohu v patogenéze všetkých subtypov MG, bez ohľadu na to, či sú spôsobené IgG podtriedy IgG 1 a 3 aktivujúcimi komplement alebo IgG podtriedy 4, ktoré sa uplatňujú v patogenéze anti-MuSK pozitívnej MG<sup>(11)</sup>. Dve recentné štúdie odhalili, že pri niektorých autoimunitných ochoreniach spôsobených CIK obsahujúcimi IgG (napr. tzv. „warm“ autoimunitná hemolytická anémia, antifosfolipidový syndróm...) zohráva FcRn aj inú úlohu. CIK obsahujúce IgG sa môžu viazať v spolupráci s FcγRIIa (CD32a) na FcRn, čo má vplyv na expresiu tkanivového faktora a zvyšuje riziko rozvoja trombózy<sup>(17,18)</sup>. Keďže sú tieto stavy vysoko protrombotické, môže mať FcRn sprostredkovaná indukcia expresie tkanivového faktora klinickú relevanciu.

## Inhibítory FcRn

Vďaka svojej úlohe v kolobehu IgG protilátok v organizme sa stal predmetom záujmu v liečbe MG aj FcRn. Keďže liečebné metódy ako plazmaferéza a imunoabsorpcia sú účinné v liečbe IgG sprostredkovaných autoimunitných chorôb a ich účinok spočíva v odstránení cirkulujúcich IgG autoprotilátok z plazmy, predpokladalo sa, že blokáda väzby IgG a FcRn povedie k poklesu hladín cirkulujúcich IgG autoprotilátok a k potlačeniu IgG sprostredkovanej autoimunitnej odpovede<sup>(11)</sup>. Z tohto dôvodu bola intenzívne vyvíjaná a testovaná skupina molekúl označovaných ako inhibítory FcRn<sup>(19)</sup>. V klinickom vývoji je viacero molekúl líšiacich sa navzájom štruktúrou a fyzikálnymi vlastnosťami: Fc fragmenty, monoklonálne protilátky bivalentné protilátkové mimitiká<sup>(11)</sup>. Všetky FcRn inhibítory sa viažu s vysokou afinitou na FcRn aj pri fyziologickom pH 7,4. Tým blokujú väzbu endogénnych IgG (vrátane autoprotilátok) na FcRn, ktoré tak nie sú chránené pred degradáciou v lyzozomálnom kompartmente endotelových buniek<sup>(11)</sup>. Dochádza k zvýšeniu katabolizmu IgG v organizme a následnému konzistentnému a špecifickému poklesu hladín IgG v sére<sup>(11)</sup>. Redukcia IgG po podaní FcRn inhibítorov bola potvrdená in vitro, u rôznych experimentálnych živočíšnych modelov<sup>(20-22)</sup> ako aj u ľudí<sup>(23-28)</sup>. FcRn boli klinicky skúšané u viacerých autoimunitných ochorení sprostredkovaných IgG protilátkami: idiopatická trombocytopenická purpura<sup>(29)</sup>, pemphigus<sup>(30)</sup>, MG<sup>(28,31,32)</sup>. V súčasnosti je

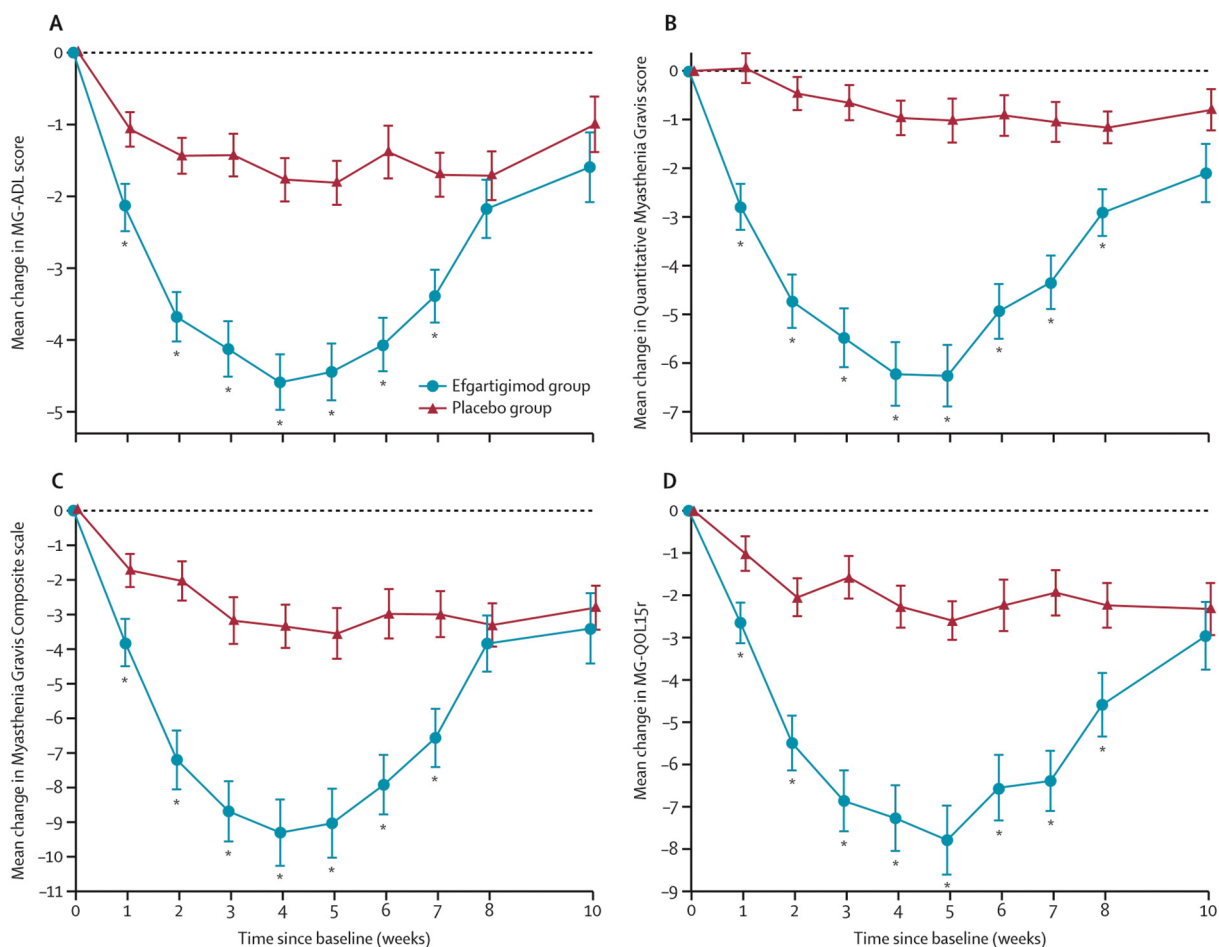
jediným prípravkom zo skupiny FcRn inhibítorov schváleným v liečbe MG efgartigimod<sup>(33)</sup>.

## Efgartigimod

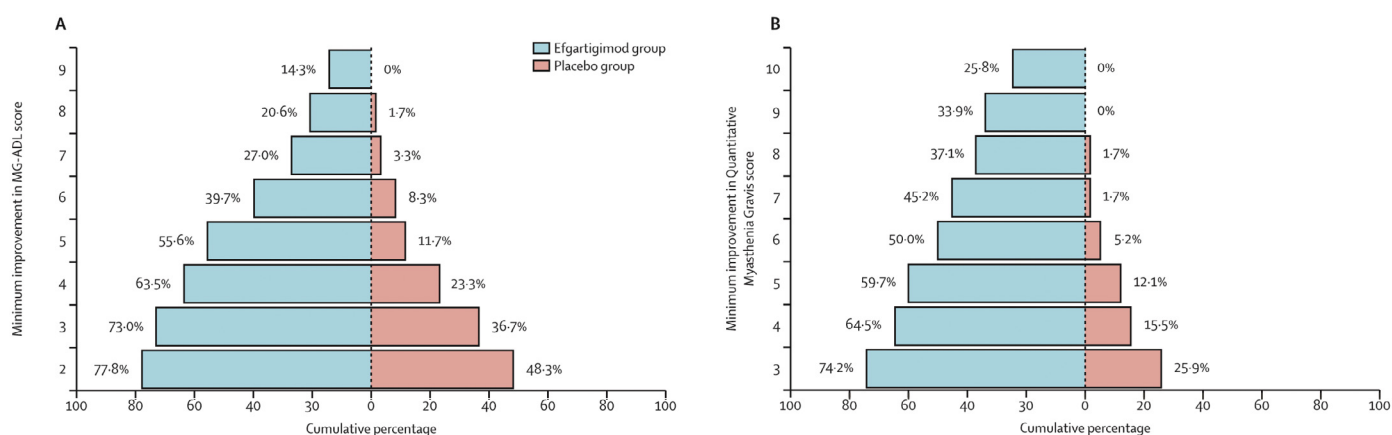
Efgartigimod je Fc-fragment ľudskej IgG protilátky viažuci sa na FcRn s vyššou afinitou ako endogénne IgG<sup>(24)</sup>. Výsledkom je zvýšený katabolizmus endogénnych IgG<sup>(24)</sup>. Intravenózne podávaný efgartigimod výrazne redukoval hladiny IgG protilátok u opíc<sup>(21)</sup> i myastenických myší<sup>(24)</sup>. V myšom modeli pre anti-MuSK MG došlo zároveň u efgartigimodom liečených myší k významnému poklesu svalovej slabosti a únavy v porovnaní s placebom<sup>(24)</sup>. U zdravých ľudských dobrovoľníkov v štúdiu fázy I efgartigimod rýchlo redukoval hladiny IgG o 50 % pri jednotlivom podaní a o 85 % po podaní opakovaných dávok so zvyšujúcou sa koncentráciou<sup>(24)</sup>. Pokles hladín IgG pretrvával asi 8 týždňov po podaní poslednej dávky<sup>(24)</sup>. Po podaní efgartigimodu nedošlo k redukcii hladín ostatných ostatných tried imunoglobulínov, koagulačných faktorov, ani klinicky relevantnému poklesu hladiny albumínu<sup>(24)</sup>.

Aj u pacientov s MG vo fáze II klinického skúšania efgartigimod významne znížil koncentrácie všetkých podtypov IgG<sup>(28)</sup>. Táto redukcia hladín IgG bola spojená s klinicky významným zlepšením príznakov MG a zlepšením aktivít každodenného života<sup>(28)</sup>. Cieľom štúdie fázy III ADAPT bolo stanoviť účinnosť a bezpečnosť efgartigimodu u pacientov s generalizovanou MG<sup>(31)</sup>. Štúdie sa zúčastnilo 167 pacientov s generalizovanou MG, ktorí mali skóre aktivít denného života (Myasthenia Gravis Activities of Daily Life – MG-ADL)  $\geq 5$  bodov z celkovo 24 bodovej škály<sup>(31)</sup>. Z toho 129 pacientov (77 %) malo anti-AChR séropozitívnu MG, 38 pacientov (23 %) malo anti-AChR séronegatívnu MG, z toho šiesti pacienti (4 %) mali anti-MuSK pozitívnu MG<sup>(31)</sup>. V štúdiu bolo prípustné užívanie konvenčnej liečby generalizovanej MG (inhibítory acetylcholinesterázy, kortikoidy, nesteroidové imunosupresíva), pričom dávka liekov sa počas celej doby štúdie nemohla meniť<sup>(31)</sup>. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín (efgartigimod vs. placebo). Štúdia trvala 26 týždňov a pozostávala z viacerých liečebných cyklov (maximálne 3 liečebné cykly)<sup>(31)</sup>. Prvý cyklus absolvovali všetci pacienti. Mali podané štyri infúzie v týždňových intervaloch<sup>(31)</sup>. Po podaní nasledovala perióda v trvaní päť týždňov, počas ktorej boli pacienti sledovaní. Primárnym výstupom štúdie bol pomer počtu pacientov s AChR-séropozitívnu MG s klinicky relevantným zlepšením myastenickej symptomatiky na základe hodnotenia MG-ADL skóre (tzv. respondéri) na celkovom počte pacientov liečených v každom z oboch ramien štúdie<sup>(31)</sup>. Klinicky relevantné zlepšenie muselo pretrvávať minimálne štyri týždne, počítajúc od štvrtého týždňa po podaní prvej infúzie<sup>(31)</sup>. Dôležitým sekundárnym výstupom bolo klinicky relevantné zlepšenie v QMG skóre<sup>(31)</sup>. Za respondérov sa pokladali tí, u ktorých došlo k zlepšeniu v skóre MG-ADL  $\geq 2$  body a v skóre Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)  $\geq 3$  body počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov v prvom cykle<sup>(31)</sup>. Ak neboli pacienti po prvom cykle respondérmi, alebo ak u pôvodných respondérov došlo k postupnému zhoršeniu myastenickej symptomatiky počas sledovacej periódy (ak nepretrvávalo zlepšenie v MG-ADL  $\geq 2$  body a zároveň bolo MG-ADL skóre  $\geq 5$ ), mohol byť podaný ďalší cyklus liečby<sup>(31)</sup>. Keďže minimálny rozstup medzi cyklami bol 8 týždňov, mohli byť podané maximálne 3 cykly liečby<sup>(31)</sup>. Ak musela byť podaná intervenčná imunoterapia, boli pacienti zo štúdie vyradení<sup>(31)</sup>. Potvrdil sa štatisticky významne vyšší podiel respondérov

Obrázok 3. Zmeny v škálach počas cyklu 1 štúdie ADAPT u pacientov s anti-AChR séropozitívnou MG – porovnanie liečebného a placebového ramena: A) MG-ADL (Myasthenia gravis – Activities of Daily Living); B) Quantitative Myasthenia Gravis (QMG); C) MGC (Myasthenia Gravis Composite); D) MG-QoL15r (MG-Quality of Life)<sup>(31)</sup>.



Obrázok 4. Minimálne zlepšenie pacientov s anti-AChR séropozitívnou MG v cykle 1 štúdie ADAPT v škálach: A) MG-ADL (Myasthenia gravis – Activities of Daily Living); B) Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) – porovnanie liečebného a placebového ramena<sup>(31)</sup>.



s AChR séropozitívnou MG po prvom cykle liečby v skupine s efgartigimodom (44 pac.; 68 %) v porovnaní s placebového ramena (19 pac.; 30 %) (obrázok 3)<sup>(31)</sup>. Podobne aj u škály QMG (obrázok 3) a u ostatných sledovaných dotazníkov a škál sa zistil štatisticky významný rozdiel medzi zastúpením respondérov v oboch ramenách<sup>(31)</sup>. Zároveň výrazné klinické zlepšenie (MG-ADL  $\geq$  5 bodov) dosiahlo v liečebnom ramene 50,0 %

respondérov, zatiaľ čo v placebovom ramene dosiahlo takéto zlepšenie len 1,7 % pacientov (obrázok 4)<sup>(31)</sup>. Súčasne v liečebnej skupine dosiahol štatisticky významne väčší počet pacientov minimálnu klinickú manifestáciu (MG-ADL 0 alebo 1)<sup>(35)</sup>. U respondérov v liečebnej skupine nastupovala klinická odpoveď rýchlejšie (u 84 % pacientov do dvoch týždňov). Klinicky významné zlepšenie pretrvávalo dlhšie v porovnaní s placebo,

asi u tretiny pacientov dokonca pretrvával efekt liečby dlhšie ako 12 týždňov po jednom cykle liečby<sup>(31)</sup>. Liečba efgartigimodom z dôvodu výrazného zhoršenia príznakov MG a nutnosti podania intervenčnej imunoterapie bola prerušená len u dvoch anti-AChR séropozitívnych pacientov<sup>(31)</sup>. Podobné výsledky boli dosiahnuté aj v druhom cykle liečby, pričom aj u pôvodne non-respondérov bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel v zastúpení respondérov u oboch ramien (9 zo 17 pacientov reagovalo na liečbu až po druhom cykle liečby)<sup>(31)</sup>. Veľký dôraz bol vzhľadom na mechanizmus účinku efgartigimodu (pokles hladín IgG) kladený na posudzovanie výskytu, typu a závažnosti NÚ. Nezistil sa štatisticky významný rozdiel medzi oboma ramenami vo výskytu NÚ, u oboch skupín dominovala ľahká až stredná intenzita príznakov<sup>(31)</sup>. Najčastejším nežiaducim účinkom bola bolesť hlavy, ďalej nauzea, hnačka, nazofaryngitída (ktoré boli častejšie u pacientov s placebo) a infekcie horného respiračného traktu a močových ciest (ktoré boli nesignifikantne častejšie u liečených pacientov)<sup>(31)</sup>. Tieto výsledky poukazujú, že liečba efgartigimodom vedie k významnému klinicky významnému zlepšeniu pacientov, má pretrvávajúci klinický prínos pre týchto pacientov, zároveň má dobrý bezpečnostný profil<sup>(31)</sup>. Na základe presvedčivých výsledkov bol efgartigimod schválený regulačnými orgánmi v liečbe MG (december 2021 FDA, január 2022 Japonsko, august 2022 EMA)<sup>(33-35)</sup>. V štúdiu ADAPT sa zistilo významné klinické zlepšenie aj u pacientov s AChR séronegatívnou MG (vrátane anti-MuSK pozitívnej MG), avšak vzhľadom na malý počet týchto pacientov v štúdiách sa zatiaľ v USA a Európe neodporúča na liečbu AChR séronegatívnej MG<sup>(35)</sup> a je potrebná ďalšia analýza<sup>(35)</sup>. Podľa rozhodnutia EMA je efgartigimod indikovaný ako doplnková liečba k štandardnej terapii na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou MG, ktorí majú pozitívitu protilátok proti AChR<sup>(35)</sup>. Odporúčaná dávka je 10 mg/kg ako hodinová intravenózna infúzia, ktorá sa má podávať v cykloch infúzií raz týždenne počas štyroch týždňov. Nasledujúce liečebné cykly sa aplikujú podľa zhodnotenia klinického stavu<sup>(35)</sup>. Frekvencia liečebných cyklov sa môže u jednotlivých pacientov líšiť<sup>(35)</sup>.

#### Literatúra

1. Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(1): 7-24.
2. Vohánka S. Farmakoterapie myasthenia gravis. *Neurol. pro praxi*, 2010; 11(2): 95-99.
3. Špalek P. Imunopatogenetické formy myasténie gravis a základné princípy ich liečby. *Via practica* 2021; 18 (S1): 16-18.
4. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021 Jan 19; 96(3): 114-122.
5. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375(6): 511-522.
6. Špalek P. Intravenózne imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia* 2018; 13: 53-58.
7. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87: 419-425.
8. Bastakoti S, Kunwar S, Poudel S et al. Rituximab in the Management of Refractory Myasthenia Gravis and Variability of Its Efficacy in Anti-MuSK Positive and Anti-AChR Positive Myasthenia Gravis. *Cureus* 2021; 13(11): e19416.
9. Menon D, Barnett C, Brill V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 538.
10. Martinka I. Eculizumab – možnosti jeho využitia pri AChR pozitívnych refraktérnych generalizovaných myasténiách. *Neurológia* 2022; 17(1): 15-20.
11. Patel DD, Bussel JB. Neonatal Fc receptor in human immunity: Function and role in therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(3): 467-478.
12. Simister NE, Mostov KE. An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens. *Nature* 1989; 337(6203): 184-187.
13. Jungmans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(11): 5512-5516.

#### Záver

V súčasnosti v našej klinickej praxi chýba liek s vysokou účinnosťou, dobrým bezpečnostným profilom, rýchlym nástupom účinku a cielene vyvinutý na liečbu generalizovanej MG, ktorého ďalšia aplikácia je variabilná a prehodnocovaná na základe klinického stavu pacienta. Na základe dostupných informácií z klinických štúdií ako aj na základe narastajúcich údajov z reálnej praxe práve efgartigimod spĺňa tieto požiadavky. Zatiaľ však nemáme k dispozícii údaje o jeho účinnosti a bezpečnosti pri dlhodobej liečbe. Nie je napríklad jasné, ako bude opakované, resp. dlhodobé znižovanie hladín cirkulujúcich IgG vplývať na celkový zdravotný stav pacientov. Toto by však nemal byť dôvod na obmedzenie včasného prístupu k liečbe u indikovaných pacientov, nakoľko správne a včas ordinovalá liečba efgartigimodom môže u nich zabrániť ireverzibilným zmenám na nervovo-svalovej platničke, a tým aj ich trvalej invalidizácii.

Z nášho pohľadu je efgartigimod indikovaný hlavne u pacientov s nedostatočne kompenzovanou MG napriek plne vyťaženej liečbe a u kortikodependentných pacientov. Ako aj u pacientov, u ktorých sa rozvíjajú závažné nežiaduce účinky konvenčnej imunoterapie výrazne zhoršujúce kvalitu života a vyžadujúce redukcii dávok liekov a u pacientov, ktorí z dôvodu kontraindikácií a/alebo liekových interakcií nemôžu mať nasadenú konvenčnú liečbu MG v plnej dávke a nemajú dostatočne kompenzovanú MG.

#### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka  
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

24. Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest* 2018 Oct 1; 128(10): 4372-4386.
25. Kiessling P, Lledo-García R, Watanabe S, Langdon G et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: a randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaan1208.
26. Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, Bosje T et al. M281, an anti-FcRn antibody: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety across the full range of IgG reduction in a first-in-human study. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 1031-1039.
27. Collins J, Jones L, Snyder M, Sicard E et al. RVT-1401, a novel anti-FcRn monoclonal antibody, is well tolerated in healthy subjects and reduces plasma IgG following subcutaneous or intravenous administration. *Neurology* 2019; 92: P5.2-079.
28. Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, Mantegazza R et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019; 92: e2661-2673.
29. Newland AC, Sanchez-Gonzalez B, Rejto L, Egyed M et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2020; 95: 178-187.
30. Nelson CA, Tomayko MM. Targeting the FcRn: A Novel Approach to the Treatment of Pemphigus. *J Invest Dermatol* 2021; 141(12): 2777-2780.
31. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(7): 526-536.
32. Bril V, Benatar M, Andersen H, Vissing J et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology* 2021; 96(6): e853-e865.
33. Heo YA. Efgartigimod: First Approval. *Drugs* 2022; 82(3): 341-348.
34. Suzuki S, Uzawa A, Murai H. Efgartigimod for generalized myasthenia gravis with or without anti-acetylcholine receptor antibodies: a worldwide and Japanese perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Dec; 18(12): 1207-1215.
35. Vyvgart, INN: efgartigimod alfa. Príloha 1. Súhrna charakteristických vlastností lieku. Dostupné na internete: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_sk.pdf) (online).

*Článok podporený spoločnosťou  
Medison Pharma SK-MG-005-03/2023.*