

Rozanolixizumab v liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) – účinnosť, bezpečnostný profil

Ivan Martinka

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

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotilátkami 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 úskalía – 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 tie procesy a signálne cesty v imunitnom systéme, ktoré sú v jednoznačnej kauzálnej súvislosti s etiopatogéznou MG. Výhodou týchto liekov je ich vysoká účinnosť, veľmi dobrý bezpečnostný profil a v niektorých prípadoch aj 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 autoprotilátok. Väzbou IgG s FcRn sa zabraňuje ich predčasnej degradácii v lyzozómoch endotelových buniek. Blokádou tejto väzby dochádza k zníženiu hladín cirkulujúcich IgG protilátok, čím je sprostredkovaný efekt FcRn inhibítorov na všetky subtypy MG. Z tejto liekovej skupiny boli zatiaľ v liečbe generalizovanej MG schválené efgartigimod a rozanolixizumab. V našej práci popisujeme mechanizmus účinku rozanolixizumabu, prezentujeme výsledky klinických štúdií a liekový profil rozanolixizumabu.

KLúčové slová: neonatálny Fc receptor (FcRn), inhibítory FcRn, rozanolixizumab

Efficacy and safety profile of rozanolixizumab 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 efficacy, very good safety profile and, in some cases, 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. From this drug group, efgartigimod and rozanolixizumab have so far been approved for the treatment of generalized MG. In our work, we describe the mechanism of action of rozanolixizumab, present the results of clinical studies and the drug profile of rozanolixizumab.

Keywords: neonatal Fc receptor (FcRn), FcRn inhibitors, rozanolixizumab

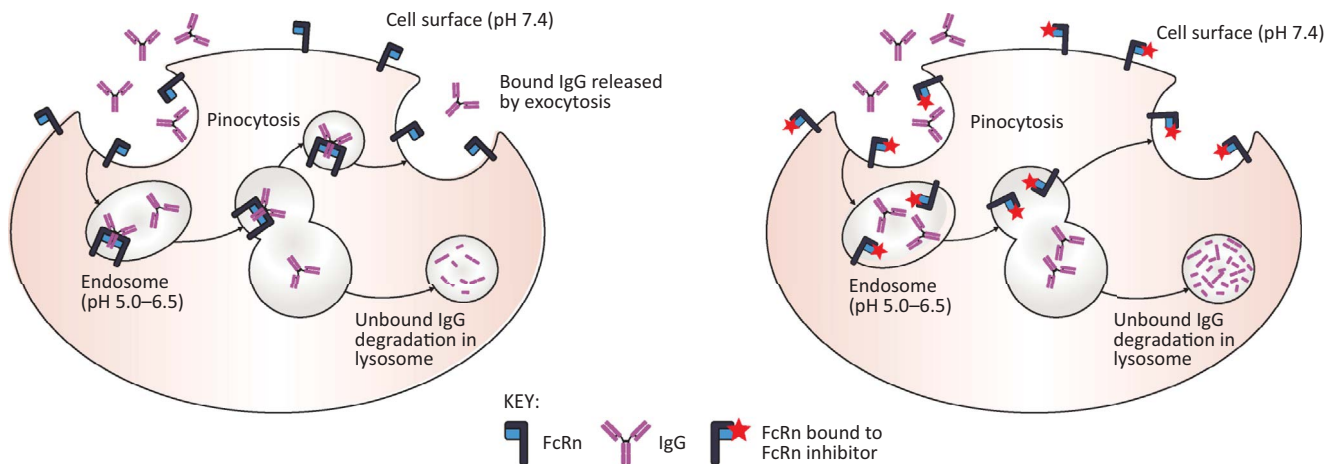
Neurológia; 2024 19(1): 57-61

Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotilátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej juncie (NMJ), v dôsledku čoho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie⁽¹⁾.

Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou a svalovou slabosťou kolísavej intenzity priečne pruhovaných svalov alebo svalových skupín¹. MG je liečiteľné ochorenie. Súčasná štandardná

liečba generalizovanej MG (inhibítory acetylcholinesterázy, kortikosteroidy, nesteroidové imunosupresíva, v indikovaných prípadoch tymecktómia, intravenózný imunoglobulín, plazmaferézy)⁽²⁻⁵⁾ 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⁽²⁻⁵⁾.

Obrázok 1. Mechanizmus účinku FcRn (A) a FcRn antagonistov (B) (prevzaté 7)

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 cieľajú na tie procesy a zložky imunitného systému, ktoré jednoznačne participujú na etiopatogenéze MG⁽⁶⁾. Ako sľubné cieľové miesto účinku sa potvrdil aj neonatálny Fc receptor (FcRn)⁽⁷⁾, na základe čoho bola vyvinutá skupina liekov označovaných ako antagonisti FcRn. Antagonisti FcRn sa využívajú v liečbe viacerých autoimunitných ochorení sprostredkovaných IgG, vrátane MG⁽⁸⁻¹⁰⁾. V súčasnosti sú zo skupiny FcRn inhibítorov schválenými v liečbe MG efgartigimod¹¹ a rozanolixizumab⁽¹²⁾.

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab je rekombinantná, humanizovaná imunoglobulínová monoklonálna protilátka proti FcRn produkovaná technológiou rekombinantnej DNA vo vaječníku čínskeho škrečka⁽¹³⁾.

Neonatálny Fc receptor (FcRn)

FcRn je multifunkčný atypický Fc gama receptor (FcγR)⁽⁷⁾. Štruktúrne sa zaraďuje do rodiny receptorov MHC triedy I⁽¹⁴⁾. Je tvorený ťažkým reťazcom, ktorý pozostáva z troch extracelulárnych α domén a transmembránovej domény^(7,14). Viaže sa s imunoglobulínmi triedy G (IgG) a albumínom, pričom v oboch prípadoch zohráva kľúčovú úlohu v regulácii ich obratu v organizme⁽¹⁵⁾. 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)^(7,14,15). FcRn sa výraznou mierou podieľa na predĺžení polčasu prežívania všetkých podtypov IgG, tým že zabraňuje ich predčasnému katabolizmu (**obrázok 1**)^(7,15). FcRn sa viaže s prirodzenými IgG len v ľahko kyslom prostredí (pH 5.0-6.5), aké sa nachádza vo vnútri endozómu^(7,15). Je exprimovaný na povrchu endotelových buniek^(7,15). Pri fyziologickom pH 7,4, aké je na bunkovom povrchu, k väzbe medzi FcRn a IgG nedochádza^(7,15). Pinocytózou sa do vnútra endotelovej bunky dostávajú z cirkulácie IgG, albumín a ďalšie plazmatické proteíny^(7,15). Súčasne dochádza k internalizácii FcRn, ktorý je súčasťou membrány^(7,15). Pri tvorbe endozómu dochádza k acidifikácii jeho vnútorného prostredia, a tým sa

umožňuje väzba medzi FcRn a IgG^(7,15). Tie molekuly, ktoré vytvárajú komplex s FcRn, ostávajú v endozóme a sú uchránené pred degradáciou^(7,15). Následne sa exocytózou dostávajú opäť do cirkulácie, kde sú pri fyziologickom pH uvoľnené z väzby s FcRn^(7,15). IgG, ktoré nevytvárajú komplex s FcRn, sú presunuté do lyzozómov, kde sú degradované⁽⁷⁾. Problémom však je, že FcRn sa viaže nešpecificky s IgG bez ohľadu na to, či sú to fyziologické protilátky sprostredkujúce normálne humorálne imunitné reakcie, alebo patologické autoprotiátky⁽¹⁶⁾. Značná časť systémových i orgánovo špecifických autoimunitných ochorení (vrátane MG) je spôsobená cirkulujúcimi IgG⁽¹⁶⁾. Predĺžením životnosti patologických IgG autoprotiátok sa FcRn nepriamo podieľa na udržiavaní autoimunitnej protilátkovej odpovede⁽¹⁶⁾. Keďže s FcRn reagujú všetky podtypy IgG, zohráva úlohu v patogenéze všetkých subtypov MG, bez ohľadu na to, či sú spôsobené IgG podtypy IgG 1 a 3 aktivujúcimi komplement alebo IgG podtypy 4⁽¹⁶⁾.

Mechanizmus účinku rozanolixizumabu

Vďaka svojej úlohe v kolobehu IgG protilátok v organizme sa stal predmetom záujmu v liečbe MG aj FcRn. Keďže liečebné metódy ako plazmaferéza (PLF) a imunoabsorpcia sú účinné v liečbe IgG sprostredkovaných autoimunitných chorôb a ich účinnok spočíva v odstránení cirkulujúcich IgG autoprotiátok z plazmy, predpokladalo sa, že blokáda väzby IgG a FcRn povedie k poklesu hladín cirkulujúcich IgG autoprotiátok a k potlačeniu IgG sprostredkovanej autoimunitnej odpovede^(7,16,17). Z tohto dôvodu bola intenzívne vyvíjaná a testovaná skupina molekúl označovaných ako antagonisti FcRn, ktoré fungujú na princípe blokády väzby medzi FcRn a IgG^(16,17). Všetky FcRn inhibítory vrátane rozanolixizumabu sa viažu s vysokou afinitou na FcRn aj pri fyziologickom pH 7,4^(16,17). Tým blokujú väzbu endogénnych IgG (vrátane autoprotiátok) na FcRn, ktoré tak nie sú chránené pred degradáciou v lyzozomálnom kompartmente endotelových buniek (**obrázok 1**)^(16,17). Dochádza k zvýšeniu katabolizmu IgG v organizme a následnému konzistentnému a špecifickému poklesu hladín IgG v sére^(16,17). Redukcia IgG po podaní FcRn inhibítorov bola potvrdená u rôznych experimentálnych živočíšnych modelov^(18,19) ako aj u ľudí^(20,21).

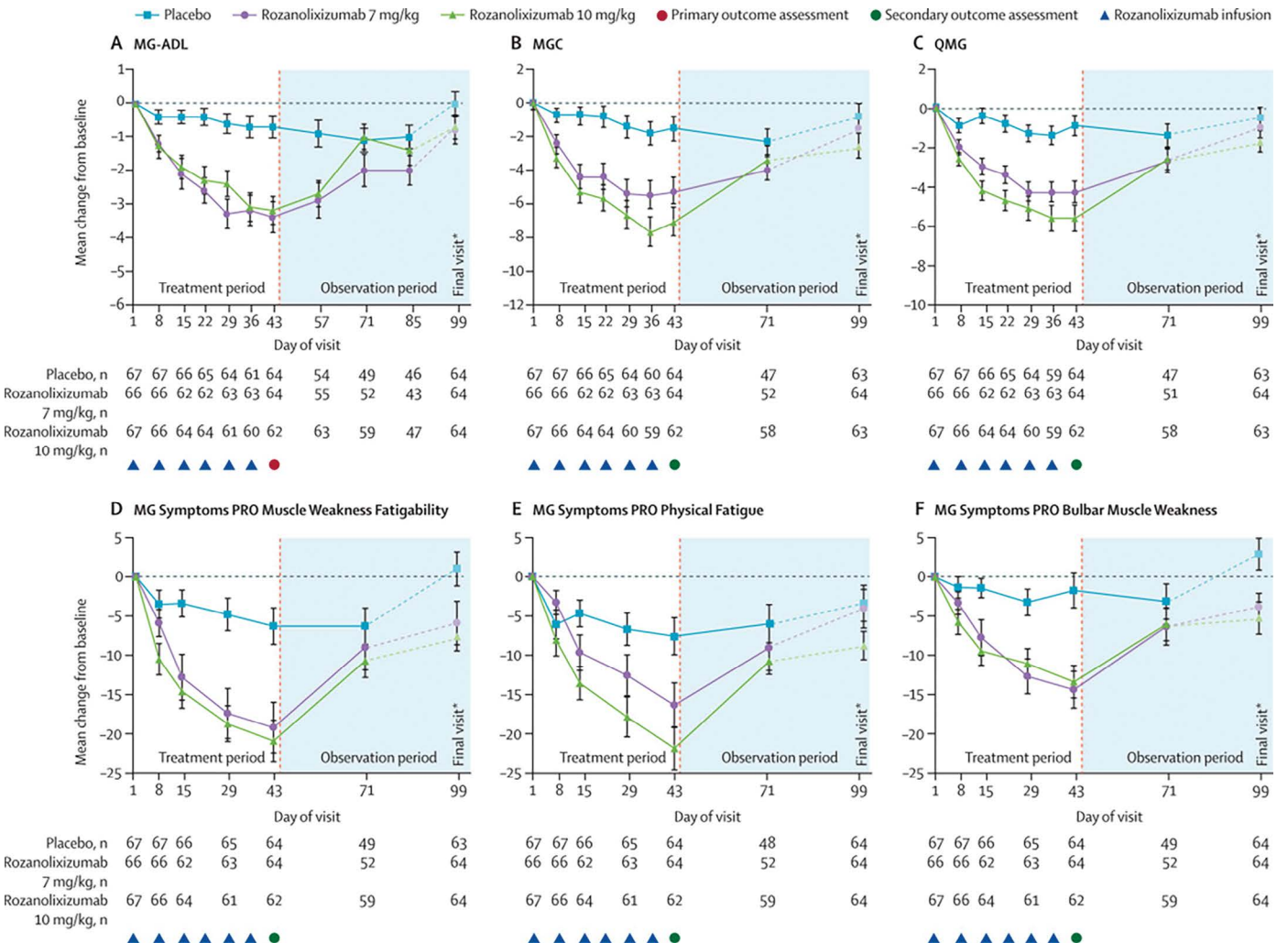
Rozanolixizumab v liečbe MG – klinické štúdie

Jedným z ochorení, u ktorých boli rozanolixizumab aj iné antagonisti FcRn testované, je MG. V štúdií fázy 1 sa potvrdila

znášateľnosť a bezpečnosť rozanolixizumabu u ľudí, zároveň bol pozorovaný pozitívny efekt na znižovanie plazmatických hladín IgG⁽²²⁾. V štúdií fázy 2 výsledky naznačovali možnú účinnosť rozanolixizumabu v liečbe pacientov s gMG⁽²³⁾. Preto bola realizovaná dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (MycarinG)⁽²⁴⁾. V tejto štúdiu participovalo 200 pacientov počas maximálne 18 týždňov⁽²⁴⁾. Vstupnými kritériami bol vek nad 18 rokov, generalizovaná MG (MGFA status II – IV), pozitivita protilátok proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej kináze (MuSK – muscle specific kinase), MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) skóre ≥ 3 body (pri neočných príznakoch) a zároveň QMG skóre (Quantitative Myasthenia Gravis) viac ako 11 bodov⁽²⁴⁾. Exklúznymi kritériami bola závažná orofaryngeálna a respiračná slabosť, klinicky relevantná aktívna infekcia v dobe náboru, recentná závažná infekcia, celková plazmatická koncentrácia IgG menej ako 5,5 g/l, tehotenstvo, dojčenie⁽²⁴⁾. Pripúšťala sa konkomitantná liečba inhibítormi acetylcholinesterázy (IACHe), perorálnymi kortikosteroidmi (KS) a niektorými nesteroidovými imunosupresívami (azatioprin, cyklosporín A, metotrexát, mykofenolát mofetil, takrolimus)⁽²⁴⁾. Podmienkou bolo, že dávka KS musela byť stabilná minimálne štyri týždne pred náborom, dávka

nesteroidových imunosupresív aspoň dva mesiace pred náborom a doba ich užívania mala byť dlhšia ako šesť mesiacov⁽²⁴⁾. Dávku IACHe bolo možné meniť bez obmedzení⁽²⁴⁾. Pacienti však nemohli mesiac pred začatím liečby absolvovať liečbu PLF alebo intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) a ani nemohli užívať minimálne šesť mesiacov predtým monoklonálne protilátky (vrátane eculizumabu a rituximabu)⁽²⁴⁾. Pacienti boli v rovnakom pomere rozdelení do troch podskupín: 67 pacientov dostávalo placebo, 66 pacientov dostávalo rozanolixizumab v dávke 7 mg/kg a 67 pacientov rozanolixizumab v dávke 10 mg/kg⁽²⁴⁾. Počas prvých šiest týždňov mali pacienti podanú jedenkrát týždenne dávku liečiva, resp. placebo⁽²⁴⁾. Nasledovala observačná perióda v trvaní osem týždňov⁽²⁴⁾. Počas štúdie sa pripúšťala záchranná liečba PLF alebo IVIg v prípade akútnej exacerbácie⁽²⁴⁾. Primárnym výstupom bola priemerná zmena v ADL skóre na 43. deň oproti východiskovému stavu⁽²⁴⁾. Sekundárnymi hodnotenými výstupmi bola priemerná zmena v skóre QMG, MGC (Myasthenia Gravis Composite) a v tzv. PRO (patient reported outcomes) škálach myastenických symptómov (Svalová slabosť a unaviteľnosť – Muscle Weakness Fatigability; Fyzická únava – Physical Fatigue; Bulbárna svalová slabosť – Bulbar Muscle Weakness) tiež na 43. deň oproti východiskovému stavu⁽²⁴⁾.

Obrázok 2. Priemerná zmena skóre od baseline po deň 43 v škálach: A. MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Life); B. MGC (Myasthenia Gravis Composite); C. QMG (Quantitative Myasthenia Gravis); PRO (Patient Reported Outcomes) škály myastenických symptómov: D. Svalová slabosť a unaviteľnosť – Muscle Weakness Fatigability; E. Fyzická únava – Physical Fatigue; F. Bulbárna svalová slabosť – Bulbar Muscle Weakness^(prevzaté 24)



Hodnotilo sa aj zastúpenie respondérov v škálach MG-ADL (zlepšenie o ≥ 2 bodov) a v QMG a MGC skóre (zlepšenie o ≥ 3 bodov) v skupinách s placebom a rozanolixizumabom⁽²⁴⁾.

Z 200 pacientov zaradených do štúdie malo 179 pacientov (89 %) pozitívny titer protilátok proti AChR a 21 pacientov (11 %) malo pozitivitu anti-MuSK protilátok⁽²⁴⁾. V skupinách s rozanolixizumabom a placebom bol medián celkového skóre MG-ADL 8,0 a medián celkového skóre QMG 15,0⁽²⁴⁾. Došlo k splneniu primárneho aj sekundárnych cieľov štúdie (**obrázok 2**)⁽²⁴⁾. V skupinách s rozanolixizumabom došlo k štatisticky signifikantnej priemernej zmene v MG-ADL skóre (-3,37 u rozanolixizumabu v dávke 7 mg/kg; -3,40 u rozanolixizumabu v dávke 10 mg/kg) v porovnaní s placebom (-0,78)⁽²⁴⁾. K signifikantnej zmene v primárnom sledovanom parametre došlo rovnako v skupine anti-AChR – ako aj anti-MuSK – séropozitívnych pacientov⁽²⁴⁾. Tiež bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel v oboch skupinách s rozanolixizumabom oproti placebovému ramenu aj v prípade priemernej zmeny v QMG, MGC skóre a všetkých vyššie uvedených PRO škálach myastenických symptómov⁽²⁴⁾. Ku klinicky významnej zmene vo všetkých vyššie uvedených škálach došlo u pacientov liečených rozanolixizumabom v priemere už na ôsmy deň⁽²⁴⁾. Zastúpenie MG-ADL respondérov v oboch ramenách s rozanolixizumabom bolo výrazne vyššie v porovnaní s placebovou skupinou (72 %, resp. 69 % vs. 31 %)⁽²⁴⁾. Všetci anti-MuSK pozitívni pacienti liečení rozanolixizumabom boli MG-ADL respondéri v porovnaní s jedným pacientom (14 %) v placebovom ramene⁽²⁴⁾. Podobné zastúpenie respondérov vo všetkých troch ramenách sa zistilo aj v prípade QMG a MGC skóre⁽²⁴⁾. Rovnako aj proporcia pacientov s minimálnou expresiou symptómov bola jednoznačne vyššia u pacientov liečených rozanolixizumabom (26 %, resp. 28 %) v porovnaní s placebom (3 %)⁽²⁴⁾. U žiadneho pacienta v rozanolixizumabových ramenách nebola nutná záchranná liečba pre závažné zhoršenie symptómov⁽²⁴⁾.

Hodnotená bola aj bezpečnosť lieku. Výskyt nežiaducich udalostí spojených s liečbou bolo porovnateľný vo všetkých troch ramenách, nesignifikantne mierne vyšší u skupín liečených rozanolixizumabom⁽²⁴⁾. Najčastejšie sa vyskytovali hnačky, zvýšená teplota a nauzea a najmä bolesť hlavy⁽²⁴⁾. Väčšina nežiaducich prejavov bola miernej (59 %) alebo strednej intenzity⁽²⁴⁾. Všetci pacienti aj so silnou intenzitou bolesti hlavy dobre reagovali na symptomatickú liečbu a nemali žiadne trvalé následky⁽²⁴⁾. K prerušeniu liečby kvôli bolesti hlavy došlo len u jedného pacienta⁽²⁴⁾. Dôležitým sledovaným faktorom vzhľadom na mechanizmus účinku bol aj výskyt infekcií, ktorý bol porovnateľný v ramene s rozanolixizumabom 7 mg/kg (16 %) a s placebom (19 %)⁽²⁴⁾. V ramene s vyššou dávkou rozanolixizumabu bol výskyt infekčných komplikácií vyšší (30 %)⁽²⁴⁾. Najčastejšie sa objavila nazofaryngitída a iné infekcie horných dýchacích ciest a orálny herpes⁽²⁴⁾. V ramenách s rozanolixizumabom sa nevykytli žiadne závažné alebo život ohrozujúce infekcie⁽²⁴⁾.

Rozanolixizumab – indikácie, dávkovanie, administrácia, nežiaduce účinky

Na základe týchto výsledkov, ktoré preukázali jeho účinnosť a bezpečnosť, bol rozanolixizumab schválený globálne ako doplnok k štandardnej liečbe gMG u dospelých pacientov s pozitívnymi protilátkami proti AChR alebo MuSK⁽¹³⁾.

Schéma podávania je rovnaká ako v štúdiu Mycarin-G⁽¹³⁾. Podáva sa formou subkutánnej infúzie infúznou pumpou

maximálnou rýchlosťou 20 ml/hod jedenkrát do týždňa šesť nasledujúcich týždňov za sebou⁽¹³⁾. Jednorazová dávka sa pohybuje podľa hmotnosti pacienta od 280 do 840 mg⁽¹³⁾. Minimálna hmotnosť pre podanie rozanolixizumabu je 35 kg⁽¹³⁾. Ak sa plánovaná infúzia vynechá, rozanolixizumab sa môže podať do štyroch dní po plánovanom časovom bode⁽¹³⁾. Potom sa má pokračovať v pôvodnom dávkovacom pláne až do dokončenia liečebného cyklu. Nie je nutné redukovať dávku u pacientov vyššieho veku, s narušenou funkciou obličiek alebo pečene⁽¹³⁾. Nasledujúce liečebné cykly sa majú podávať podľa klinického hodnotenia⁽¹³⁾. V programe klinického vývoja mala väčšina pacientov medzi cyklami intervaly bez liečby trvajúce 4 – 13 týždňov⁽¹³⁾. Približne 10 % pacientov malo interval bez liečby medzi cyklami kratší ako štyri týždne⁽¹³⁾.

Zatiaľ jedinou absolútnou kontraindikáciou rozanolixizumabu je precitlivenosť na liečivo alebo niektorú z pomocných látok. Liečba rozanolixizumabom sa nemá začínať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neustúpi alebo sa adekvátne nevyylieči. Počas liečby rozanolixizumabom sa majú monitorovať klinické prejavy a príznaky infekcií. Ak sa vyskytne klinicky významná aktívna infekcia, treba zvážiť vysadenie rozanolixizumabu až do ustúpenia infekcie⁽¹³⁾.

Všetky vakcíny sa majú podávať v súlade s pokynmi na imunizáciu a najmenej štyri týždne pred začatím liečby. U pacientov užívajúcich liečbu sa neodporúča vakcinácia živými alebo oslabenými živými vakcínami. V prípade všetkých ostatných vakcín sa musí dodržať najmenej dvojtýždňový časový odstup od podania predchádzajúcej infúzie v rámci liečebného cyklu a štvortýždňový časový odstup pred začatím ďalšieho cyklu⁽¹³⁾.

Keďže rozanolixizumab interferuje s recyklačným mechanizmom IgG, očakáva sa, že sérové koncentrácie liekov na báze IgG (napr. monoklonálnych protilátok a IVIg) a Fc-peptidových fúzyčných proteínov budú znížené, ak sa podávajú súbežne alebo do dvoch týždňov od podania rozanolixizumabu. Tieto liečby sa odporúča začať dva týždne po podaní rozanolixizumabu. Liečba IVIg, resp. subkutánnymi Ig, PLF a imunoabsorpciou môžu znížiť cirkulujúce hladiny rozanolixizumabu⁽¹³⁾.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Liečba gravidných žien rozanolixizumabom sa má zvážiť len v prípade, ak klinický prínos preváži nad rizikami⁽¹³⁾. Keďže sa očakáva, že rozanolixizumab zníži hladiny materských protilátok a bude inhibovať prenos materských protilátok na plod, predpokladá sa zníženie pasívnej ochrany novorodenca. Preto treba zvážiť riziká a prínosy podávania živých/živých oslabených vakcín dojčatám vystaveným rozanolixizumabu prenatálne⁽¹³⁾.

Nie je známe, či sa rozanolixizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že materský IgG sa počas niekoľkých prvých dní od pôrodu vylučuje do materského mlieka, pričom koncentrácie následne rýchlo klesajú, preto počas tohto krátkeho obdobia nemožno vylúčiť riziko pre dojčené deti. Následne sa môže zvážiť použitie rozanolixizumabu počas dojčenia, iba ak klinický prínos prevažuje nad rizikami⁽¹³⁾.

Výskyt nežiaducich účinkov je podobný ako v štúdiu Mycarin-G a objavujú sa v súvislosti s podaním infúzie. Vyskytuje sa bolesť hlavy, hnačky, zvýšená teplota, artralgie, lokálne reakcie v mieste podania⁽¹³⁾. Ako vážnejší nežiaduci účinok po liečbe rozanolixizumabom vo vyššej dávke bola hlásená aseptická meningitída s následným vyliečením bez následkov po vysadení.

Ak sa vyskytnú príznaky zodpovedajúce aseptickéj meningitíde (bolesť hlavy, pyrexia, stuhnutosť šije, nevoľnosť, vracanie), má sa uskutočniť diagnostické vyšetrenie a začať liečba podľa štandardnej starostlivosti. Môžu sa vyskytnúť aj alergické reakcie súvisiace s infúziou, ako je vyrážka alebo angioedém. Pacienti majú byť počas liečby rozanolixizumabom a 15 minút po ukončení podávania sledovaní, či sa u nich neobjavia klinické prejavy a príznaky reakcií z precitlivenosti. Ak sa počas podávania vyskytne reakcia z precitlivenosti, infúzia rozanolixizumabu sa má prerušiť a v prípade potreby treba prijať náležité opatrenia. Keď ustúpia, podávanie lieku možno obnoviť⁽¹³⁾.

Výhodou všetkých antagonistov FcRn oproti inhibítorom komplementu je, že nevyžadujú vakcináciu proti meningokokom alebo profylaktickú antibiotickú liečbu. V porovnaní s efgartigimodom má rozanolixizumab nevýhodnejšiu schému podávania. Rozanolixizumab sa podáva šesť po sebe nasledujúcich týždňov, efgartigimod len štyri. To môže byť mierna nevýhoda z hľadiska dostupnosti a mobility pacientov. Otázne je, či podanie formou subkutánnej infúzie je výhodnejšie oproti intravenóznemu podaniu, ako je to pri efgartigimode. Oproti všetkým ostatným biologickým liečivám schváleným v liečbe gMG má rozanolixizumab tú výhodu, že je schválený regulačnými orgánmi aj na liečbu anti-MuSK séropozitívnej MG.

Záver

V súčasnosti v našej klinickej praxi chýbajú lieky s vysokou účinnosťou, dobrým bezpečnostným profilom, rýchlym nástupom účinku, cielene vyvinuté na liečbu generalizovanej

MG, ktorého ďalšia aplikácia je variabilná a prehodnocovaná na základe klinického stavu pacienta. Na základe dostupných informácií z klinických štúdií rozanolixizumab 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 vplyvať na celkový zdravotný stav pacientov. Toto by však nemal byť dôvod na obmedzenie včasného prístupu k liečbe u indikovaných pacientov, nakoľko správne a včas ordinovaná liečba rozanolixizumabom môže u nich zabrániť ireverzibilným zmenám na nervovo-svalovej platničke, a tým aj ich trvalej invalidizácii. Z nášho pohľadu je rozanolixizumab 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 redukciu 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, PhD.
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia,
Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

Literatúra

- Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N*. 2008; 71/104(1): 7-24
- Voháňka S. Farmakoterapie myasthenia gravis. *Neurol pro praxi*. 2010; 11(2): 95-99.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI et al. International Consensus Guideline for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021; 96(3): 114-122.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375(6): 511-522.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia*. 2018; 13: 53-58.
- Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020; 11: 538.
- Patel DD, Bussell JB. Neonatal Fc receptor in human immunity: Function and role in therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(3): 467-478.
- Newland AC, Sanchez-Gonzalez B, Rejto L 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.
- Nelson CA, Tomayko MM. Targeting the FcRn: A Novel Approach to the Treatment of Pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2021; 141(12): 2777-2780.
- 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.
- Heo YA. Efgartigimod: First Approval. *Drugs*. 2022; 82(3): 341-348.
- Hoy SM. Rozanolixizumab: First Approval. *Drugs*. 2023; 83(14): 1341-1347.
- Rystigmo, INN: rozanolixizumab-noli. Príloha 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné na internete: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rystigmo-epar-product-information_sk.pdf (online)
- Simister NE, Mostov KE. An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens. *Nature*. 1989; 337(6203): 184-187.
- Junghans 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.
- Ward ES, Gelinis D, Dreesen E et al. Clinical Significance of Serum Albumin and Implications of FcRn Inhibitor Treatment in IgG-Mediated Autoimmune Disorders. *Front Immunol*. 2022; 13: 892534.
- Nelke C, Spatola M, Schroeter CB, Wiendl H, Lünemann JD. Neonatal Fc Receptor-Targeted Therapies in Neurology. *Neurotherapeutics*. 2022; 19(3): 729-740.
- Liu L, Garcia AM, Santoro H et al. Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by neonatal FcR blockade. *J Immunol*. 2007; 178: 5390-5398.
- Huijbers MG, Plomp JJ, van Es IE et al. Efgartigimod improves muscle weakness in a mouse model for muscle-specific kinase myasthenia gravis. *Exp Neurol*. 2019; 317: 133-143.
- Blumberg LJ, Humphries JE, Jones SD et al. Blocking FcRn in humans reduces circulating IgG levels and inhibits IgG immune complex-mediated immune responses. *Sci Adv*. 2019; 5: eaax9586.
- Ulrichts P, Guglietta A, Dreier Tet et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest*. 2018 Oct 1; 128(10): 4372-4386.
- Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: a randomized phase 1 study. *Sci Transl Med*. 2017; 9: eaan1208.
- Bril V, Benatar M, Andersen H 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.
- Bril V, Druždž A, Grosskreutz J et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023; 22(5): 383-394.

Redakciou nerecenzovaný text.