

# Efgartigimod alfa – význam blokády FcRn v léčbě generalizované myasthenie gravis

## Efgartigimod alfa – the importance of FcRn blockade in the treatment of generalized myasthenia gravis

### Souhrn

Inhibitor neonatálních Fc receptorů (FcRn) efgartigimod alfa je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům (AChR). Protilátky IgG navázané na FcRn unikají lysozomální degradaci a vracejí se zpět do oběhu. Efgartigimod alfa je přirozený ligand FcRn upravený tak, aby se na něj vázal s vyšší afinitou. Po zablokování FcRn se koncentrace autoprotilátek IgG v séru snižuje, léčba neovlivňuje hladiny jiných imunoglobulinů (IgA, IgD, IgE nebo IgM) ani hladinu albuminu. V klinické studii ADAPT dosáhlo 68 % pacientů léčených efgartigimodem alfa primárního cíle, který byl definován jako snížení skóre MG-ADL týden po čtvrté infuzi min. o 2 body přetrvávající alespoň po dobu 4 po sobě jdoucích týdnů.

### Abstract

Inhibitor of neonatal Fc receptors (FcRn), efgartigimod alfa, is indicated as an adjunctive therapy to standard treatment for adult patients with generalized myasthenia gravis and positivity of antibodies against acetylcholine receptors (AChR). IgG antibodies bound to FcRn escape lysosomal degradation and return to circulation. Efgartigimod alfa is a naturally occurring FcRn ligand modified to bind to it with higher affinity. By blocking FcRn, the concentration of autoreactive IgG antibodies in serum decreases, while the treatment does not affect the levels of other immunoglobulins (IgA, IgD, IgE, or IgM) or albumin levels. In the ADAPT clinical trial, 68% of patients treated with efgartigimod alfa achieved the primary endpoint, which was defined as a reduction of at least 2 points in the MG-ADL score one week after the fourth infusion, which was sustained for at least 4 consecutive weeks.

**MUDr. Tomáš Božovský**  
Neurologická klinika  
LF UK a FN Plzeň

**doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN**  
Neurologická klinika FZS UP  
a Pardubické krajské  
nemocnice, a. s.

### Klíčová slova

generalizovaná myasthenia gravis –  
imunomodulace – protilátky IgG – neona-  
tální Fc receptory – efgartigimod alfa

### Key words

generalized myasthenia gravis – immuno-  
modulation – IgG antibodies – neonatal Fc  
receptors – efgartigimod alfa

Generalizovaná myasthenia gravis (MG) je vzácné chronické autoimunitní onemocnění, které způsobuje vysilující a potenciálně život ohrožující svalovou slabost ovlivňující oční motilitu, polykání, řeč, mobilitu a dýchací funkce, což může významně narušit nezávislost a kvalitu života [1].

Většina pacientů s generalizovanou MG (asi 85 %) má přítomné autoprotilátky IgG, nejčastěji proti nikotinovým acetylcholinovým receptorům (AChR) kosterního svalstva, méně často proti svalově specifické tyrozinkináze (muscle-specific tyrosine kinase; MuSK) a nízkodenzitnímu lipoproteinovému receptoru 4 (low-density lipoprotein receptor related protein 4; LRP4) [2,3]. Jen malá část pacientů nemá žádné identifikovatelné protilátky.

Přítomnost autoprotilátek u generalizované MG má za následek funkční blokádu,

zvýšenou internalizaci a degradaci AChR a aktivaci komplementu [4–7]. V důsledku toho se snižuje dostupnost funkčních AChR a dochází k narušení přenosu vzruchu mezi nervem a svalem v oblasti nervosvalové ploténky [4–7].

### Limity současné léčby

Stávající možnosti terapie MG zahrnují vedle režimových opatření symptomatickou léčbu inhibitory cholinesterázy, podávání imunomodulátorů, v klinicky odůvodněných případech i thymektomii [8]. V naléhavých situacích lze podat intravenózní imunoglobuliny a výměnnou plazmaferézu, pro zajištění dlouhodobých výsledků perorální imunosupresiva nebo biologickou léčbu [9].

Většina užívaných farmak vč. kortikosteoidů a nesteroidních imunosupresiv a imu-

nomodulátorů široce potlačuje imunitní systém a nezaměřuje se selektivně na autoprotilátky IgG, které jsou pro generalizovanou patofyziologii MG klíčové [7].

Kromě toho tyto léky často neposkytují dostatečnou úlevu od symptomů a jejich užívání je spojeno s nežádoucími účinky typu intolerance glukózy, nárůstu hmotnosti, arteriální hypertenze, osteoporózy, gastrointestinálních obtíží, bradykardie či renální dysfunkce [7]. Obecně tak přetrvává potřeba účinných, cílených a dobře tolerovaných léků použitelných u široké populace pacientů s MG [10].

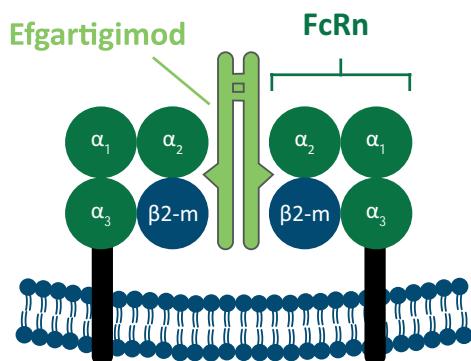
### Efgartigimod alfa – mechanismus účinku

Jednou z nových možností léčby MG je inhibice neonatálních Fc receptorů (FcRn), jež

## Efgartigimod

Efgartigimod je lidský IgG1 Fc-fragment, který byl upraven pro zvýšenou afinitu k FcRn receptoru

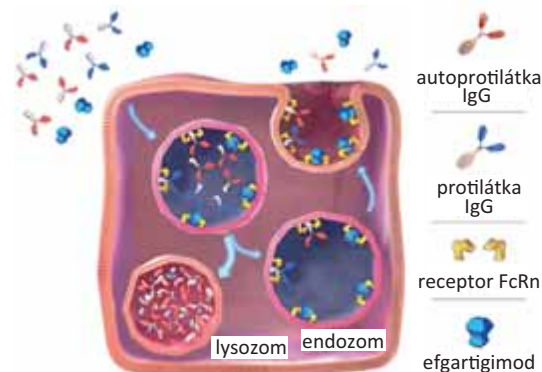
Efgartigimod se váže na FcRn na stejném místě jako endogenní IgG



Povaha vazby efgartigimodu na FcRn znamená, že efgartigimod neinterferuje s vazbou na albumin

V preklinických a klinických studiích nebylo u efgartigimodu pozorováno žádné snížení sérových hladin albumínu a cholesterolu a všechna zvýšení byla v normálním rozmezí a srovnatelná s placebem

Efgartigimod předběhne endogenní IgG ve vazbě na FcRn



Interakce mezi efgartigimodem a FcRn vedou k celkovému snížení hladin cirkulujícího IgG prostřednictvím lysozomální degradace nenavázaného IgG s podobným snížením pozorovaným u všech podtypů IgG a bez vlivu na hladiny IgA, IgD nebo IgM.

Obr. 1. Vazba efgartigimodu na FcRn. Upraveno podle [10,13–17].

FcRn – neonatální Fc receptor; Ig – imunoglobulin

Fig. 1. Binding of efgartigimod to FcRn. Modified by [10,13–17].

FcRn – neonatal Fc receptor; Ig – immunoglobulin

se podílejí na recyklaci protilátek IgG a prodlužují jejich poločas až čtyřnásobně oproti jiným imunoglobulinům, např. IgM nebo IgA. Protilátky IgG jsou pro vyloučení z cirkulace transportovány do endotelálních buněk. Pokud se v kyselém prostředí endozomu naváží na FcRn, vyhnou se lysozomální degradaci a komplex se vrací do oběhu, kde se protilátka IgG v prostředí s přirozeným pH opět uvolní. Tato recyklace tedy udržuje zvýšené hladiny protilátek IgG, a to i těch autoimunitních, v séru. Při zablokování FcRn podléhají autoprotilátky IgG lysozomální degradaci a jejich koncentrace v séru se snižuje [11].

Efgartigimod alfa je Fc fragment protilátky lidského imunoglobulinu IgG1. Jedná se o přirozený ligand FcRn upravený tak, aby se na něj vázal s vyšší afinitou [13,14].

Efgartigimod alfa se stejně jako protilátka IgG pinocytózou dostává z krevního oběhu do endotelové buňky, kde se váže na FcRn. Vazba je sice také závislá na kyselém prostředí endozomu (podobně jako vazba protilátky IgG), ale díky vyšší afinitě se efgartigimod alfa k FcRn váže přednostně [13,14]. Volně

protilátky IgG následně podléhají odbourání v lysozomech [13,14] (obr. 1) [10,13–17]. Efgartigimod alfa neovlivňuje hladiny jiných imunoglobulinů (IgA, IgD, IgE nebo IgM) ani hladinu albuminu [12].

### Studie ADAPT

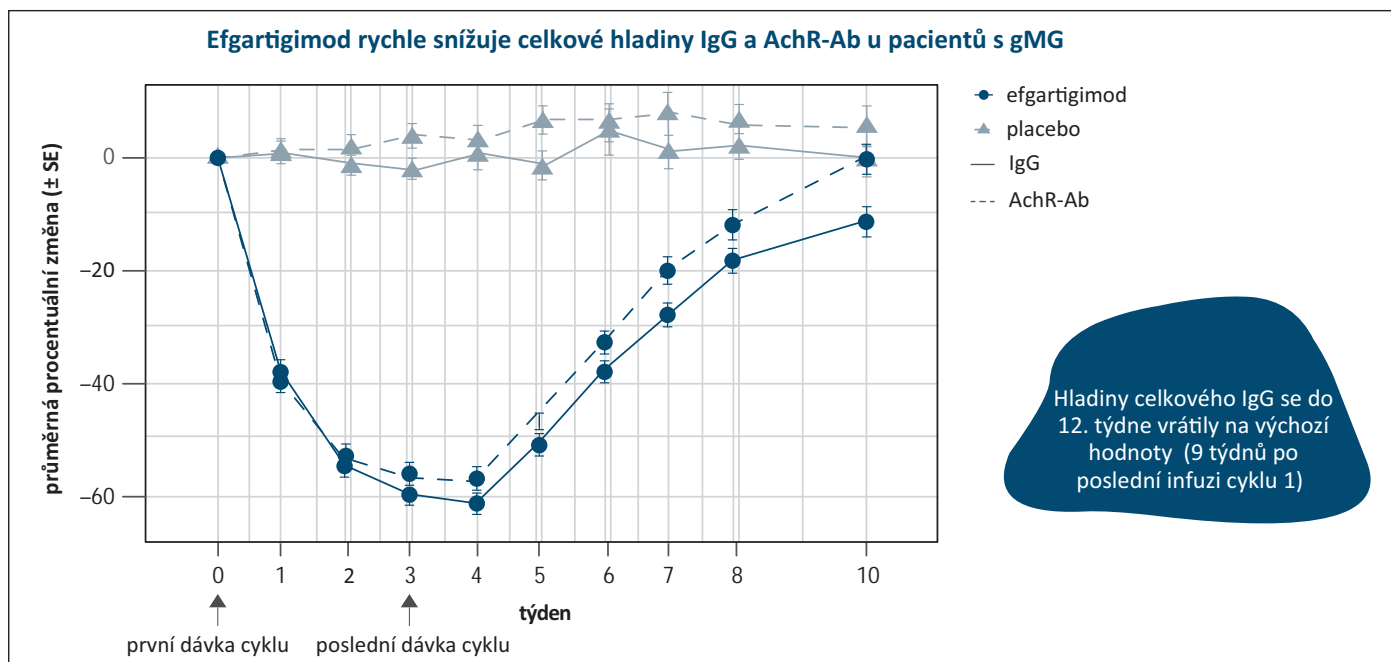
Efgartigimod alfa byl v léčbě dospělých pacientů s generalizovanou MG zkoušen v průběhu 26týdenní multicentrické randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrované studie ADAPT.

Zařazení mohli být pacienti s onemocněním třídy Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) II, III nebo IV a s celkovým skóre denních aktivit na škále Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)  $\geq 5$ , kteří byli před zařazením do studie alespoň na jedné stabilní terapii generalizované MG – konkrétně ve studii byli pacienti léčení inhibitory acetylcholinesterázy, kortikosteroidy nebo nesteroidní imunosupresivní terapií (NSIST – azathioprin, methotrexát, cyklosporin, takrolimus, mofetil-mykofenolát a cyklofosamid) buď v monoterapii, nebo

v kombinaci. Mohli mít pozitivní i negativní sérologické testy na protilátky proti AChR (AChR-Ab) [17].

Vyloučení byli pacienti s generalizovanou MG třídy MGFA V a ti, kteří byli léčeni výměnnou plazmaferézou či intravenózními imunoglobuliny v průběhu předcházejícího měsíce nebo kteří užívali monoklonální protilátky v průběhu uplynulého půl roku. Do studie nebyli zařazeni ani pacienti s nedostatečnou klinickou odpovědí na výměnnou plazmaferézu v minulosti, s aktivní (akutní nebo chronickou) infekcí hepatitidou B, séropozitivitou na hepatitidu C a diagnózou AIDS [17].

Celkem bylo do studie ADAPT zařazeno 167 pacientů, kteří byli randomizováni buď do skupiny léčené efgartigimodem ( $n = 84$ ), nebo do skupiny dostávající placebo ( $n = 83$ ). Výchozí charakteristiky byly ve skupině s efgartigimodem a s placebem podobné, vč. mediánu věku při diagnóze (46 vs. 48 let), pohlaví (75 vs. 66 % žen) a mediánu doby od diagnózy (10 vs. 9 let). Většina pacientů (77 % v každé skupině) měla pozitivní test na protilátky proti AChR (AChR-Ab<sup>+</sup>). Medián celkového skóre MG-ADL



Obr. 2. Snižování hladiny IgG a AchR-Ab u pacientů s myasthenií gravis. Upraveno podle [17].

AchR-Ab – protilátky proti acetylcholinovým receptorům; gMG – generalizovaná myasthenia gravis; Ig – imunoglobulin; SE – standardní chyba

Fig. 2. Decreased levels of IgG and AchR-Ab in patients with myasthenia gravis. Modified by [17].

AchR-Ab – acetylcholine receptor antibody; gMG – generalized myasthenia gravis; Ig – immunoglobulin; SE – standard error

byl 9 bodů v obou léčebných skupinách, medián celkového kvantitativního skóre Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) byl 17 bodů ve skupině s efgartigimodem a 16 bodů ve skupině s placebem [17].

V průběhu studie více než 80 % pacientů konkomitantně užívalo v každé skupině inhibitory cholinesterázy, více než 70 % kortikosteroidy a přibližně 60 % NSIST ve stabilních dávkách. Při vstupu do studie nebylo přibližně 30 % pacientů z každé léčebné skupiny v minulosti NSIST exponováno. [17]

Všichni pacienti absolvovali úvodní 4týdenní léčebný cyklus a poté individuální léčebné cykly (až 3 během 26 týdnů) – interval mezi nimi závisel na délce klinicky smysluplného zlepšení. [17]

V celkové skupině pacientů byla průměrná doba do druhého léčebného cyklu ve skupině léčené efgartigimodem 13 týdnů (standardní odchylka  $\pm 5,5$  týdnů) a medián byl 10 týdnů (8–26 týdnů) od počáteční infuze prvního léčebného cyklu [12].

### Účinnosti výsledky efgartigimodu alfa ve studii ADAPT

Primárním účinnostním cílem studie byl podíl pacientů AChR-Ab<sup>+</sup>, kteří v prvním léčebném cyklu dosáhli odpovědi podle MG-ADL. Ta byla definována jako snížení skóre MG-ADL ve 4. týdnu cyklu (týden po čtvrté

infuzi) min. o 2 body přetrvávající alespoň po dobu 4 po sobě jdoucích týdnů. Tohoto cíle dosáhlo 68 % pacientů léčených efgartigimodem oproti 30 % pacientů užívajících placebo ( $p < 0,0001$ ) [17].

Ze 44 pacientů léčených efgartigimodem s odpovědí podle MG-ADL v cyklu 1 jich 32 absolvovalo i další cyklus léčby, 90 % z nich opět dosáhlo odpovědi [17].

Z 21 pacientů léčených efgartigimodem bez odpovědi podle MG-ADL v cyklu 1 absolvovalo další cyklus 19 pacientů; 7 (37 %) z nich mělo odpověď podle MG-ADL v cyklu 2. Celkem na léčbu efgartigimodem v cyklech 1 a 2 odpovědělo podle MG-ADL 78,5 % pacientů [17].

Sekundární cíle byly hodnoceny hierarchicky v následujícím pořadí:

- Podíl pacientů AChR-Ab<sup>+</sup> s odpovědí podle skóre QMG (zlepšení o  $\geq 3$  body v celkovém skóre QMG po dobu  $\geq 4$  po sobě jdoucích týdnů, přičemž první zlepšení nastalo ve 4. týdnu prvního cyklu) – efgartigimod vs. placebo 63 vs. 14 % ( $p < 0,0001$ ) [17].
- Podíl respondérů podle skóre MG-ADL v cyklu 1 v celkové populaci (tj. u pacientů s pozitivitou i negativitou protilátek proti AChR) – efgartigimod vs. placebo 68 vs. 37 % ( $p < 0,0001$ ) [17].
- Podíl doby do 126. dne sledování, po kterou pacienti AChR-Ab<sup>+</sup> vykazovali klinicky významné zlepšení skóre MG-

-ADL – efgartigimod vs. placebo, 48,7 vs. 26,6 % ( $p < 0,0001$ ) [15].

- Čas od 28. dne léčby (týden po čtvrté infuzi v 1. cyklu) do doby, kdy nebylo pozorováno klinicky významné zlepšení v populaci pacientů AChR-Ab<sup>+</sup> – efgartigimod vs. placebo medián 35 vs. 8 dnů (bez statistické významnosti) [17].
- Podíl časných MG-ADL respondérů v cyklu 1 (s prvním zlepšením skóre MG-ADL o  $\geq 2$  body do týdne 2) v populaci pacientů AChR-Ab<sup>+</sup> – efgartigimod vs. placebo 57 vs. 25 % (statistická významnost nebyla hodnocena, protože v předchozím hierarchickém kroku nebylo dosaženo signifikance) [17].

Pacienti AChR-Ab<sup>+</sup> měli při léčbě efgartigimodem celkově vyšší průměrná zlepšení MG-ADL a QMG v cyklu 1. Statisticky významné rozdíly oproti hodnotě při zahájení léčby byly zjištěny od týdne 1 a trvaly do týdne 7 (MG-ADL), resp. týdne 8 (QMG). K maximálnímu zlepšení MG-ADL i QMG došlo v týdnu 4 [17].

Post-hoc analýza pacientů s negativními protilátkami proti AChR ukázala, že odpovědi podle MG-ADL i QMG dosáhlo 47 % v rameni s efgartigimodem vs. 21 % v placebovém rameni. Mezi pacienty s negativními protilátkami proti AChR bylo 6 pozitivních na přítomnost protilátek proti MUSK – po třech

v každé léčebné skupině. Všichni dosáhli odpovědi podle MG-ADL v cyklu 1 [17].

Léčba efgartigimodem příznivě ovlivnila i další ukazatele. Na kompozitní škále Myasthenia Gravis Composite (MGC) došlo od týdne 1 ke statisticky významnému zlepšení oproti hodnotě při zahájení léčby, které přetrvalo až do týdne 7 [17].

Efgartigimod zlepšil i kvalitu života pacientů hodnocenou podle revidované verze 15položkového dotazníku MG-QoL15r – k maximálnímu zlepšení oproti výchozímu stavu došlo v týdnu 5 a přetrvalo až do týdne 8 [17].

Studie ADAPT měla i výzkumné cíle. Jedním z nich bylo zastoupení pacientů s minimální příznakovostí (minimal symptom expression; MSE) 0 nebo 1 kdykoli během cyklu – efgartigimod vs. placebo 40 vs. 11 % [17]. Druhým výzkumným cílem byla u pacientů AChR-Ab<sup>+</sup> léčených efgartigimodem délka trvání odpovědi podle MG-ADL dosažené v cyklu 1: 12 týdnů a déle (34 %), 8–11 týdnů (23 %), 6–7 týdnů (32 %) a od 4 do méně než 6 týdnů (11 %) [17].

### Farmakodynamické výsledky efgartigimodu alfa ve studii ADAPT

U pacientů efgartigimod snižoval sérové hladiny IgG a hladiny protilátek proti AChR. Maximální průměrné procentuální snížení celkových hladin IgG ve srovnání s výchozí hodnotou dosáhlo 61 % jeden týden po poslední infuzi v počátečním léčebném cyklu a vrátilo se k výchozím hladinám 9 týdnů po poslední infuzi. Podobné účinky byly pozorovány také u všech podtypů IgG [17].

Pokles hladin autoprotiátek proti AChR měl podobný časový průběh s maximálním průměrným procentuálním poklesem o 58 % jeden týden po poslední infuzi a návratem k výchozím hladinám 7 týdnů po poslední infuzi (obr. 2).

Během druhého cyklu léčby byly pozorovány podobné změny IgG i AChR-Ab. Hladiny albuminu nebyly léčbou ovlivněny [17].

### Bezpečnostní výsledky efgartigimodu alfa ve studii ADAPT

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce, mezi nimi nejvíce infekce horních cest dýchacích (10,7 % s efgartigimodem vs. 4,8 % s placebem) a infekce močových cest (9,5 vs. 4,8 %). Tyto infekce u pacientů, kteří dostávali efgartigimod, byly mírné až středně těžké ( $\leq 2$ . stupně podle

obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky) [12].

Celkově byly infekce při léčbě hlášeny u 46,4 % pacientů léčených efgartigimodem a u 37,3 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Medián doby od zahájení léčby do výskytu infekcí byl 6 týdnů. Incidence infekcí se s následnými léčebnými cykly nezvyšovala. K vysazení nebo dočasnému přerušení léčby z důvodu infekce došlo u méně než 2 % pacientů [12].

Bolest hlavy spojená s podáním léčby byla hlášena u 4,8 % pacientů léčených efgartigimodem a u 1,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Všechny případy byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jedné příhody, která byla hlášena jako závažná (stupně 3) [12].

Pro nežádoucí účinky léčbu ukončilo po 4 % pacientů v každém rameni. V průběhu studie v žádném rameni nedošlo k úmrtí [17].

### Terapeutická indikace a dávkování

Efgartigimod alfa je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou MG, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti AChR.

Efgartigimod alfa smí být podáván zdravotníkem a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s neuromuskulárními poruchami [12].

Doporučená dávka efgartigimodu alfa je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučena dávka 1 200 mg. V případě infuzní reakce může být infuze buď dočasně přerušena, nebo zpomalena [12].

Následující léčebné cykly se podávají podle hodnocení klinického stavu, jejich frekvence se může u jednotlivých pacientů lišit. V programu klinického vývoje byla nejkratší doba pro zahájení dalšího léčebného cyklu 7 týdnů od první infuze v předchozím cyklu. Bezpečnost zahájení následujících cyklů dříve než 7 týdnů od začátku předchozího léčebného cyklu není jistá [12].

Pokud dojde k vynechání dávky (podání plánované infuze není možné), léčba může být podána až 3 dny před plánovaným datem nebo po něm. Poté se má pokračovat v původním dávkovacím schématu až do dokončení léčebného cyklu. Pokud je třeba dávku odložit o více než 3 dny, nemá být podána, aby bylo zajištěno, že budou dvě po sobě jdoucí dávky podány s odstupem nejméně 3 dnů [12].

Pokud během léčby efgartigimodem alfa dojde ke zredukování nebo vysazení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění [12].

### Konflikt zájmů

Autor prohlašuje, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

### Literatura

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1023–1036. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
3. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014; 52: 139–145. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.004.
4. Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST et al. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. *J Physiol* 2010; 588(Pt 17): 3217–3229. doi: 10.1113/jphysiol.2010.190298.
5. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF et al. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982; 307(13): 769–775. doi: 10.1056/NEJM198209233071301.
6. Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 326–332. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51301.x.
7. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17(7): 893–902. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
8. Howard JF Jr, Bril V, Burns TM et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019; 92(23): e2661–e2673. doi: 10.1212/WNL.00000000000007600.
9. Kuo TT, Baker K, Yoshida M et al. Neonatal Fc receptor: from immunity to therapeutics. *J Clin Immunol* 2010; 30(6): 777–789. doi: 10.1007/s10875-010-9468-4.
10. Souhrn údajů o přípravku Vygart. [online]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vygart-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vygart-epar-product-information_cs.pdf).
11. Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ et al. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. *Nat Biotech* 2005; 23(10): 1283–1288. doi: 10.1038/nbt1143.
12. Ullrichs P, Guglietta A, Dreier T et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest* 2018; 128(10): 4372–4386. doi: 10.1172/JCI97911.
13. Gable KL, Guptill JT. Antagonism of the neonatal Fc receptor as an emerging treatment for myasthenia gravis. *Front Immunol* 2020; 10: 3052. doi: 10.3389/fimmu.2019.03052.
14. Nelke C, Spatola M, Schroeter CB et al. Neonatal Fc receptor-targeted therapies in neurology. *Neurotherapeutics* 2022; 19(3): 729–740. doi: 10.1007/s13311-021-01175-7.
15. Howard JF, Bril V, Vu T et al. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9.