

Ravulizumab – slibný inhibitor složky C5 komplementu s prodlouženým účinkem pro léčbu pacientů s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem – klinická studie aHUS-311

Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al.; 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment.

Kidney Int 2020;97:1287–1296.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je vzácné onemocnění, které se prezentuje jako trombotická mikroangiopatie a je způsobeno poruchou regulace komplementu. Prognóza pacientů se významně zlepšila uvedením ekulizumabu, inhibitoru složky C5 komplementu, na trh. Ekulizumab byl schválen pro léčbu pacientů s aHUS v roce 2011. Léčba ekulizumabem se ukázala jako efektivní a relativně bezpečná. Nicméně standardní dávkovací režim je založen na pravidelném intravenózním podávání každé dva týdny u všech pacientů s hmotností nad 10 kg. Ravulizumab je humanizovaná monoklonální protilátka blokující složku C5 komplementu. Byl vytvořen z ekulizumabu, protilátka cílí na stejný epitop. Substitucí několika aminokyselin je dosaženo vysoké afinity a silné vazby na složku C5 komplementu vedoucí k déletrvající terminální blokádě komplementu a více než čtyřnásobně delšímu eliminačnímu poločasu oproti ekulizumabu. Cílem komentované studie bylo analyzovat účinnost a bezpečnost ravulizumabu u dospělých pacientů s aHUS.

Jde o jednoramennou multicentrickou studii fáze III, kdy pacientům s aHUS dosud neléčeným inhibitorem komplementu byl podáván ravulizumab po dobu 26 týdnů. Ravulizumab byl podáván intravenózní infuzí v dávce závislé na tělesné hmotnosti. Po nasycovací dávce 2 400 mg, 2 700 mg a 3 000 mg pro pacienty o hmotnosti 40–59 kg, 60–99 kg a 100 kg a více první den následovaly udržovací dávky 3 000 mg, 3 300 mg a 3 600 mg 15. den a dále každých osm týdnů. Po vstupním analyzovaném období (26 týdnů) byli pacienti dále sledováni po dobu až 4,5 roku. Vstupními kritérii byla přítomnost aktivní trombotické mikroangiopatie (TMA) – trombocytopenie, hemolýza, renální dysfunkce. Vyloučení byli pacienti s idiopatickou

trombocytopenickou purpurou a STEC-HUS (hemolyticko-uremický syndrom vyvolaný kmeny *Escherichia coli* produkujícími shiga toxin), léčbou výměnami plazmy (PE) nebo infuzemi plazmy (PI) před screeningem po dobu delší než 28 dní. PE a PI byly povoleny až do podání první dávky ravulizumabu. Pacienti s poporodní TMA nebo TMA po transplantaci ledviny mohli být do studie zahrnuti při vývoji časné po porodu nebo transplantaci nebo při anamnéze aHUS. Podmínkou léčby byla vakcinace proti meningokokovi s profylaktickou antibiotickou terapií od první dávky po dobu dvou týdnů od vakcinace. Do studie bylo zahrnuto 58 pacientů, dva byli vyloučeni po první dávce ravulizumabu pro pozitivitu STEC-HUS, jeden z nich následně zemřel (trombóza arteria cerebri). Z 56 pacientů zahrnutých do analýzy jich studii ukončilo 49, sedm pacientů bylo ze sledování předčasně vyřazeno (jeden pacient na základě lékařského rozhodnutí, jeden se současnou léčbou výměnami plazmy, tři pacienti s nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou – autoimunitní hemolytická anémie, intrakraniální krvácení vedoucí ke smrti pacienta, imunitní trombocytopenická purpura, dva pacienti zemřeli v důsledku komorbidit). Medián věku pacientů byl 40 (20–77) let, 66 % souboru tvořily ženy, u 14 % z nich se vyvinul aHUS bezprostředně po porodu, 14 % pacientů bylo po předchozí transplantaci ledviny. U 39 pacientů byla provedena genetická analýza, která u 21 % prokázala rizikovou mutaci pro aHUS nebo přítomnost protilátek proti faktoru komplementu; 83 % pacientů bylo před zahájením léčby ravulizumabem léčeno výměnami nebo infuzemi plazmy; 48 % pacientů vyžadovalo před zařazením do studie intenzivní péči (průměrná délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče deset dní); 93 % pacientů mělo

současné extrarenální projevy aHUS. Co se týče renálních funkcí, medián koncentrace kreatininu v séru před podáním první dávky ravulizumabu byl 284 (51–1 027) $\mu\text{mol/l}$, medián odhadované glomerulární filtrace (eGFR) byl 0,17 (0,01–1,3) ml/s/1,73 m^2 . V kategorii eGFR G1–G2 bylo 5 % pacientů, v kategorii eGFR G3 5 % pacientů, eGFR G4 17 % a v kategorii eGFR G5 se nacházelo 71 % pacientů, eGFR nebyla známa u 2 % pacientů; 29 (52 %) pacientů bylo v období aplikace první dávky ravulizumabu dependentních na dialýze. Primárním cílovým ukazatelem bylo dosažení kompletní remise TMA definované normalizací hodnoty laktátdehydrogenázy (LDH), počtu trombocytů ($\geq 150 \times 10^9/l$) a $\geq 25\%$ poklesem koncentrace kreatininu v séru oproti vstupní hodnotě. Kompletní remise dosáhlo 54 % pacientů s mediánem léčby do dosažení kompletní remise 86 dní. K vzestupu počtu trombocytů do normálního rozmezí došlo u 84 % pacientů, normální hodnoty LDH bylo dosaženo u 77 % pacientů. U 71 % pacientů byl patrný vzestup hodnoty hemoglobinu minimálně o 20 g/l během sledovaného období. Nejdříve byl patrný vzestup počtu trombocytů (osmý den léčby), který byl následován vzestupem koncentrace hemoglobinu (15. den léčby). Pokles hodnoty LDH byl zřejmý již první týden po zahájení léčby ravulizumabem. Renální funkce se zlepšila za sledované období v trvání 26 týdnů o 0,5 (–0,2; 1,8) ml/s/1,73 m^2 . Dialýza mohla být ukončena u 17 z 29 pacientů (59 %), medián dialyzační léčby byl 30 dní. Z 27 pacientů, kteří při vstupu do studie nebyli dialyzováni, jich 6 (22 %) dospělo během sledování do selhání ledvin s nutností dialýzy. Zlepšení renální funkce se změnou kategorie eGFR bylo

patrné u 68 % pacientů. Ke klinicky významnému zlepšení stavu došlo u 84 % pacientů. Co se týče farmakokinetiky, koncentrace ravulizumabu byla stálá s dosažením bezprostřední inhibice terminálního komplexu komplementu definovaného jako koncentrace volné složky C5 nižší než 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Nebyla zaznamenána žádná rezistence k C5. U žádného z pacientů zařazených do studie nedošlo během celkové délky sledování 40 (0,5–81) měsíců k neočekávané nežádoucí reakci. Během studie se u všech pacientů vyvinula nejméně jedna nežádoucí reakce (AE). U 20 pacientů (35 %) souvisela s léčbou ravulizumabem, nejčastěji se jednalo o bolest hlavy, průjem, zvracení. K závažné nežádoucí reakci (SAE), nejčastěji hypertenzi, pneumonii, došlo u 30 (52 %) pacientů. U tří (5 %) pacientů musela být léčba ravulizumabem z důvodu SAE (autoimunitní hemolytická anémie, intrakraniální krvácení, imunitní trombocytopenická purpura) předčasně ukončena. Nebyly zaznamenány žádné meningokokové infekce. Čtyři pacienti během studie zemřeli (2× septický šok, 1× intrakraniální krvácení, 1× trombóza a. cerebri při STEC-HUS – tento pacient byl ze studie vyloučen). Dle autorů nebyla prokázána souvislost s léčbou ravulizumabem. Tři pacienti zemřeli během prvního měsíce léčby.

Autoři uzavírají, že tato prospektivní studie fáze III vyšetřující účinnost a bezpečnost léčby ravulizumabem u dospělých pacientů s aHUS ukázala rychlý efekt léčby na vymizení známek TMA při relativní bezpečnosti terapie. Polovina pacientů dosáhla kompletní hematologické odpovědi, u dvou třetin pacientů došlo ke zlepšení renální funkce o jednu kategorii.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Ravulizumab, humanizovaná monoklonální protilátka, představuje C5 inhibitor s dlouhodobým účinkem. Podobně jako C5 inhibitor první generace ekulizumab se ravulizumab specificky s velkou afinitou váže na protein C5 komplementu, čímž zablokuje tvorbu terminálního komplexu komplementu C5b-9 podílejícího se na buněčném poškození a rozpadu. V loňském roce byl schválen Evropskou unií pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), v letošním roce i pro léčbu aHUS. Komentovaná studie fáze III byla jednou z podpůrných studií pro schválení. Cílem komentované studie sponzorované výrobcem bylo zjistit účinnost léčby ravulizumabem u pacientů s akutní epizodou aHUS dosud neléčených inhibitorem komplementu. Ve studii je shrnuta analýza vstupních 26 týdnů léčby. Primárního cílového ukazatele, tj. kompletní remise TMA definované jako normalizace počtu trombocytů, hodnoty LDH a poklesu koncentrace kreatininu v séru o minimálně 25 % vstupní hodnoty, bylo dosaženo u více než poloviny pacientů léčených ravulizumabem. Během léčby se ve sledované skupině nevyskytla žádná meningokoková infekce. Přestože se nabízí úvaha, že úmrtí tří pacientů během studie (2× sepse,

1× intrakraniální krvácení) by mohly být v příčinné souvislosti s léčbou, dle dostupných informací tomu tak nebylo. Léčba ravulizumabem se zdá být bezpečná a účinná.

Dosud byl lékem volby u pacientů s aHUS ekulizumab, molekula podobné struktury, nicméně s dobou účinku kratší o čtvrtinu (aplikace nutná jednou za dva týdny). Ekulizumab patří mezi nejdražší léky na světě, náklady na léčbu ravulizumabem by měly být u pacientů léčených pro atypický hemolyticko-uremický syndrom přibližně o 20 % nižší. Ravulizumab se tak zdá být slibnou alternativou ekulizumabu. Vystává tedy otázka, zda je léčba oběma přípravky srovnatelná.

Data porovnávací účinnost ekulizumabu s ravulizumabem u aHUS zatím nejsou k dispozici. Ve studii PNH-302 byli pacienti s paroxysmální noční hemoglobinurií randomizováni v poměru 1 : 1 k 26týdenní intravenózní léčbě ekulizumabem či ravulizumabem v běžném dávkovacím režimu. Po 26 týdnech bylo u pacientů léčených ravulizumabem pokračováno v léčbě a pacienti léčení ekulizumabem byli převedeni na léčbu ravulizumabem do celkové doby sledování dva roky. U 191 pacientů s PNH byl prokázán srovnatelný efekt obou inhibitorů na he-

matologické parametry. U obou léků byla nejčastější nežádoucí reakcí bolest hlavy (27 % u ravulizumabu, 17 % u ekulizumabu). Nejblíže se uspořádání komentované studie podobají studie s ekulizumabem C08-002 a C10-004. V obou studiích je hodnoceno 26týdenní období léčby. Remise TMA definované podobně jako v komentované studii dosáhlo 59 % pacientů se střední dobou dosažení remise 57 dní. Množství pacientů s dosaženou remisí je zde srovnatelné (53 %), nicméně medián doby k dosažení remise je při léčbě ravulizumabem delší (86 dní). Při léčbě ekulizumabem mohla být dialýza ukončena u 80 % pacientů, v této studii u 58 % pacientů, což je výrazně méně. Zlepšení renální funkce bylo v případě obou inhibitorů srovnatelné. Je otázkou, zda je rozdíl v počtu pacientů, u nichž se při léčbě C5 inhibitory obnovila funkce s možností ukončení dialyzační léčby, dán odlišnostmi ve studované populaci. Pacientů se selháním ledvin závislých na dialýze bylo ve studii

s ravulizumabem více (52 % vs. 40 %). Mohlo jít o pacienty s těžším průběhem TMA. Podíl pacientů s genetickým vyšetřením a s prokázanou rizikovou mutací byl ve studii s ravulizumabem výrazně nízký (21 % vs. 57 %). Tak mohli být zařazeni i pacienti se sekundární TMA, kdy klinický průběh a odpověď na léčbu mohly být modifikovány základním onemocněním. Nedostatečnou odpověď na léčbu měli v komentované studii pacienti, u nichž byla léčba ravulizumabem zahájena čtyři týdny po manifestaci TMA. Je známo, že včasnost zahájení léčby ekulizumabem představuje významný prediktivní faktor odpovědi, zvláště co se týče obnovení renální funkce.

Z výše uvedeného lze shrnout, že ravulizumab se zdá být srovnatelnou alternativou k ekulizumabu při léčbě atypického hemolyticko-uremického syndromu. Zda je vhodný jako lék první linie, nebo jako udržovací léčba po zvládnutí akutní fáze aHUS ekulizumabem, nám však ukáže budoucnost.

LITERATURA

1. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.
2. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68:84–93.
3. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019;133:540–549.