

# «Ekulizumab Tedavi Sonuçları ve Gerçek Yaşam Deneyimleri»



Bülent Kara

Kocaeli Üniversitesi TF, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

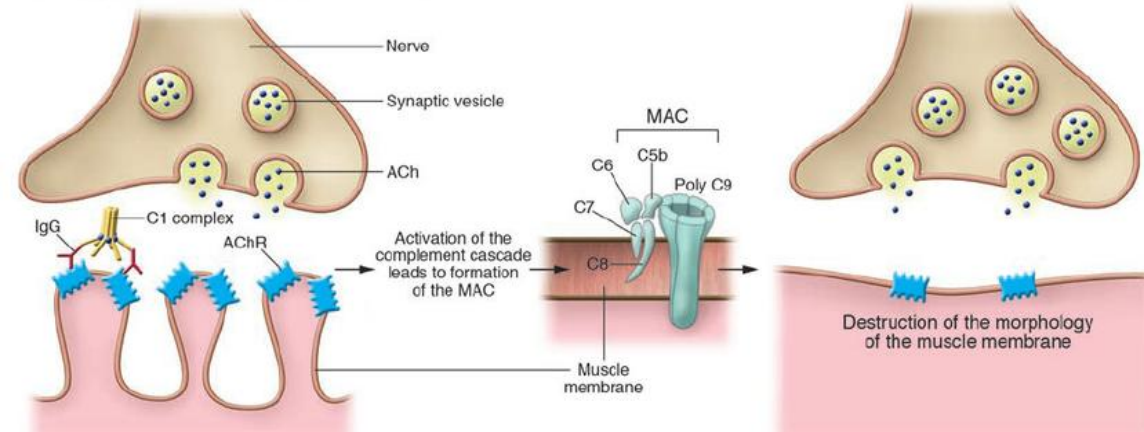
1 Mayıs 2026



# «anti-AChR MG ve patogenezi»

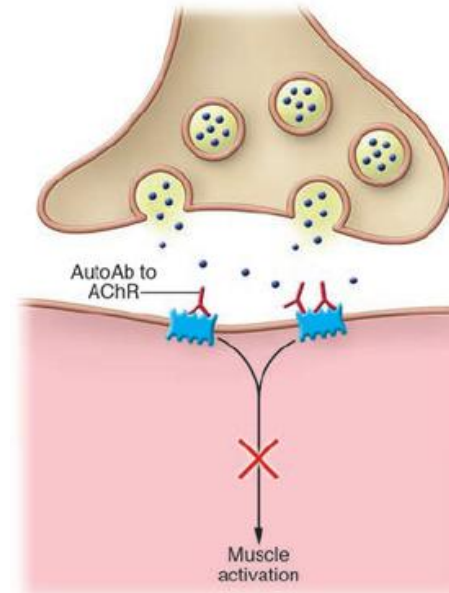
I

AChR antikorlarının C1Q fiksasyonu ve kompleman sistemin aktivasyonu ve MAK oluşumu  
«destrüksiyon»



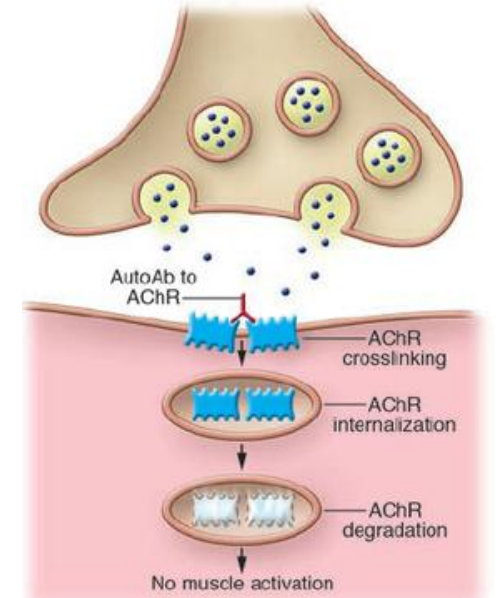
II

AChR antikorlarının AChR ile bağlanması ve ACh'nin reseptöre bağlanmasının engellenmesi  
«hedefe bağlanma kusuru»



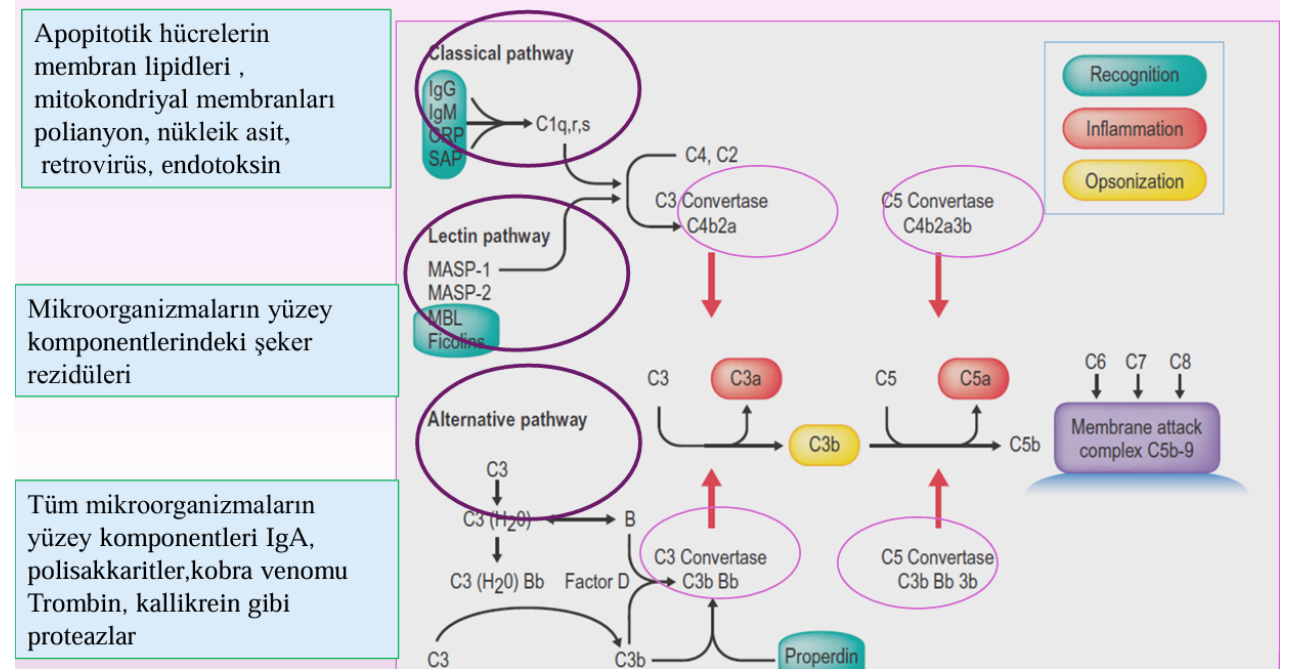
III

AChR antikorları aracılı «cross-linking» ve reseptörlerin endositozu  
«lizozomal degradasyon»



sonuç etki, postsinaptik bölgede fonksiyonel AChR sayısında azalma

AChR antikoru  
IgG1 ve IgG3 tipinde,  
özellikle **klasik kompleman yolunu**  
aktif ediyor



## lektin kompleman yolağının MG patogenezinde rolü yok

- AChR immünize MBL KO sıçanlarda EAMG oluşumu sıklığı WT sıçanlardan çok daha fazla
- serum MBL düzeyleri AChR antikoru pozitif jeneralize MG olgularıyla sağlıklı kontrol grubunda aynı

alterne kompleman yolağının MG patogenezinde rolü ?

«Kompleman inhibitörlerinin  
MG tedavisinde kullanılmasında  
öncül çalışmalar»

MG olgularında serum kompleman düzeylerinin düşük bulunması

- kompleman sisteminin aşırı tüketilmesi

postsinaptik NMK membran kıvrımlarında IgG, C3 ve C9 birikimi

**Nastuk VL**, et al. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med. 1960; 105:177-84

NMK membranında IgG ve kompleman birikiminin gösterilmesi ve birikimin NMK AChR içeriğiyle ters orantılı olduğu

**Sahashi K**, et al. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. J Neuropathol Exp Neurol. 1980;39:160-72.

**Engel AG**, et al. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. Mayo Clin Proc. 1977;52:267-80.

## deneysel otoimmün miyastenia gravis (EAMG) hayvan modeli

Christadoss, et al. *Animal models of myasthenia gravis*. Clin Immunol. 2000;94:75-87.

EAMG sıçan modelinde klasik (C1q) ve ortak (C3, C9) kompleman yolağı komponentlerinin IgG ile birlikte NMK'da birikimi

AchR antikorları hedef antijenlerine bağlandıktan sonra klasik kompleman yolağını aktive ediyor, kompleman yolağını aktifleyerek MAK oluşumu aracılı doku hasarına yol açıyor

Engel AG, et al. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. Mayo Clin Proc. 1977;52:267-80.

Erdem Tüzün, et al. Genetic evidence for involvement of classical complement pathway in induction of experimental autoimmune myasthenia gravis. J Immunol. 2003;171:3847-54.

kompleman sistemi MuSK antikoru ilişkili MG ve seronegatif  
MG olgularında daha geri planda

**Leite MI**, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in seronegative myasthenia gravis.  
Brain 2008;131:1940-52.

## NMK'da AChR kaybının kompleman sistemiyle ilişkisinin ilk kanıtları;

- doğuştan kompleman eksikliği veya çeşitli kompleman faktörlerinin ilaçlarla baskılandığı AChR antikoruyla indüklenen EAMG tanılı hayvanlarda miyasteni bulgularında düzelme

- AChR antikoru verilen C6 eksikliği olan sıçan
- AChR immünize C5 eksikliği olan sıçan
- AChR immünize C3 KO sıçan



EAMG sıklığı  
WT kontrollerden  
farklı değil

**Erdem Tüzün**, et al. Genetic evidence for involvement of classical complement pathway in induction of experimental autoimmune myasthenia gravis. J Immunol. 2003;171:3847-54.

**Christadoss P.** C5 gene influences the development of murine myasthenia gravis. J Immunol. 1988;140:2589-92.

**Chamberlein-Banoub J**, et al. Complement membrane attack is required for endplate damage and clinical disease in passive experimental myasthenia gravis in Lewis rats. Clin Exp Immunol. 2006;146:278-86.



Aktif AChR immünizasyonu veya AChR antikorlarının pasif transferiyle EAMG oluşturulan sıçanlara kompleman inhibitörlerinin verilmesiyle kas güçsüzlüğünde belirgin azalma olduğunun gözlenmesi

- kobra venom faktör (CVF)
- çözünebilir kompleman reseptör 1 (sCR1)
- anti-C6 antikor
- anti-C1q antikor
- C5-bağlayıcı protein
- **anti-C5 antikor**

NMK MAK depolanmasında azalma arasında anlamlı bir bağlantı

AChR antikorları kompleman sisteminin etkisi olmadan NMK hasarı yapmıyor

**Zhou Y, et al. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. J Immunol. 2007;179:8562-7.**

## «EAMG ve kompleman düzenleyicileri»

Kompleman inhibitörleri;

**DAF** ('decay accelerating factor') ve **CD59**

- *Daf1 KO ve Daf1/CD59 KO sıçanlarda EAMG daha ağır seyirli ve NMK'da kompleman birikimi artmış*
- *bu sıçanlara C5-antikoru verildiğinde kompleman birikiminin yoğunluğu azalır ve kas güçsüzlüğü hafifler*

Kaminski HJ, et al. Deficiency of decay accelerating factor and CD59 leads to crisis in experimental myasthenia. *Exp Neurol.* 2006;202:287-93.

Morgan BP, et al. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clin Exp Immunol.* 2006;146:294-302.

*Ekulizumab*

*humanize monoklonal antikorla  
yapılan klinik araştırmalar*

**Ekulizumab  
Faz 2 çalışma  
2013**

## **A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH REFRACTORY GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS**

JAMES F. HOWARD, Jr., MD,<sup>1</sup> RICHARD J. BAROHN, MD,<sup>2</sup> GARY R. CUTTER, PhD,<sup>3</sup> MIRIAM FREIMER, MD,<sup>4</sup>  
VERN C. JUEL, MD,<sup>5</sup> TAHSEEN MOZAFFAR, MD,<sup>6</sup> MICHELLE L. MELLION, MD,<sup>7</sup> MICHAEL G. BENATAR, MD, PhD,<sup>8</sup>  
MARIA ELENA FARRUGIA, DPhil, MD,<sup>9</sup> JING JING WANG, MD, MS,<sup>10</sup> SUNEIL S. MALHOTRA, PhD,<sup>10</sup> JOHN T. KISSEL, MD,<sup>4</sup>  
and the MG Study Group

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü  
Çok merkezli; 'crossover' çalışma

MGFA düzey IIa, IIb, IIIa, IVa  
Medyan QMG skoru 18(12-36)  
AChR antikoru + jMG olguları

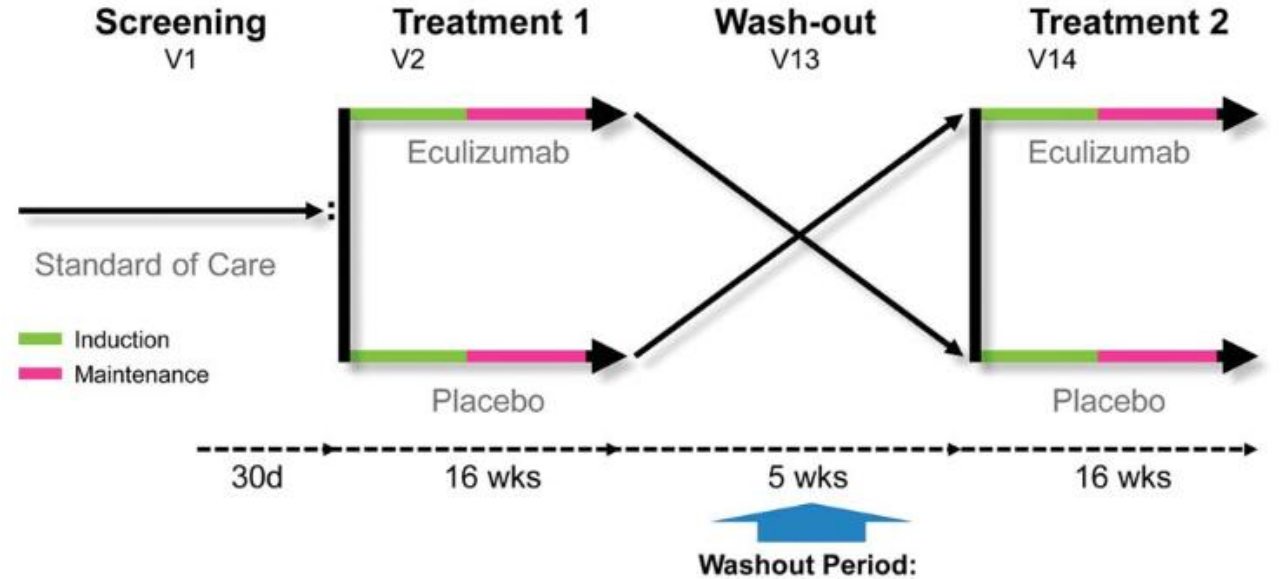
Toplam 14 olgu (8K, 6E; 30-72 yaş)

Birincil sonlanım noktası

- QMG skorunda 3 puan düşme

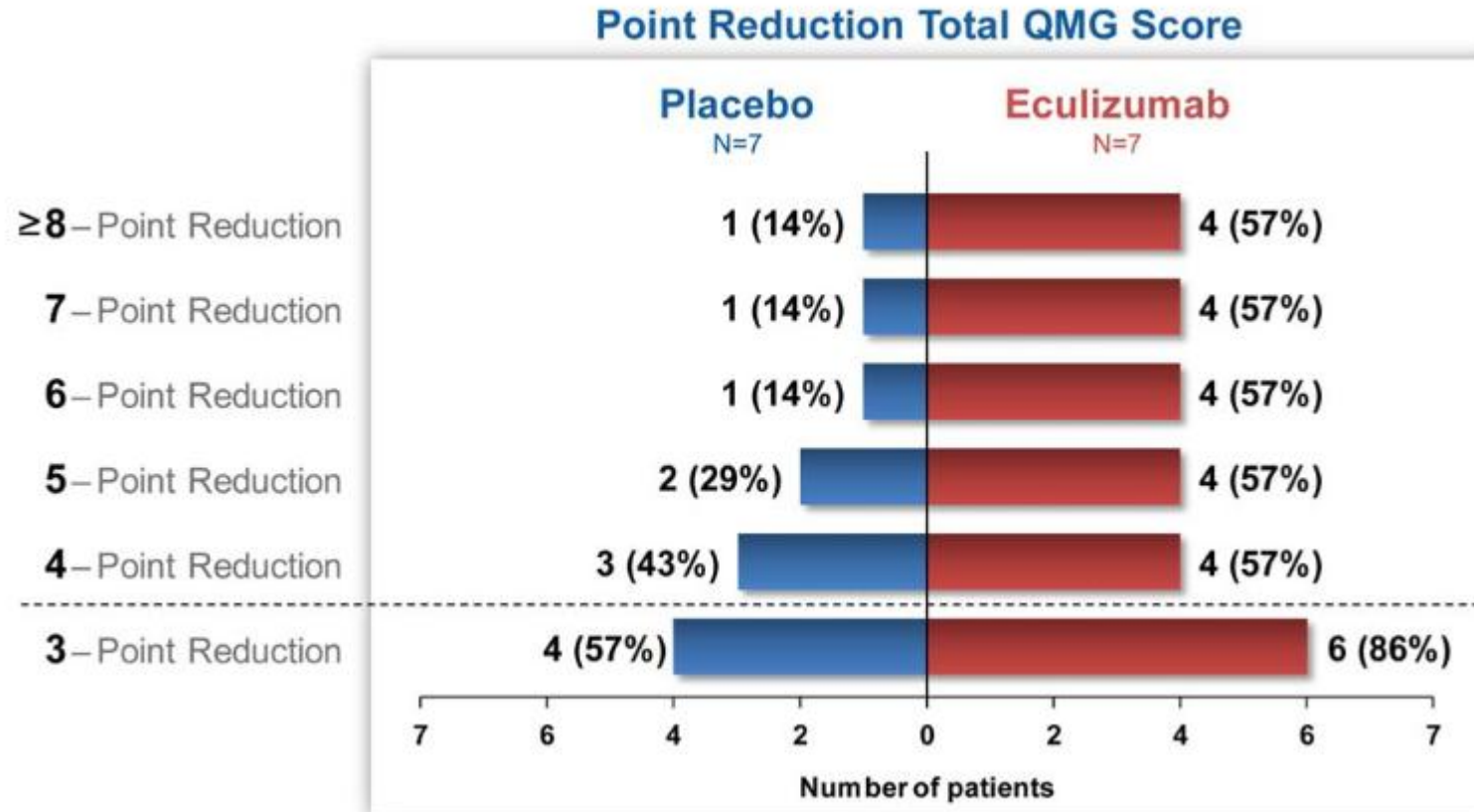
İkincil sonlanım noktaları;

- MGFA (PI), MG-ADL, SFT, MG-QOL15



## Sonuçlar;

- Her iki tedavi periyodu değerlendirildiğinde Ekulizumab alanlarda plasebo grubuna göre ortalama QMG skorlarında anlamlı düşme ( $p= 0,0144$ )
- QMG skorundaki düşme ilk 1 hafta içinde ve tüm çalışma boyunca devamlı
- Ekulizumab iyi tolere edilmiş
- En sık yan etkiler bulantı, baş ağrısı, nazofarenjit; çoğu hafif-orta düzeyde



## MG-ADL Skoru değişimi

**Ekulizumab** grubundaki 13 olgudan 9'unda  $\geq 2$  puan düzelme  
(1. periyodda 6/7)

**Plasebo** grubundaki 13 olgudan 3'ünde  $\geq 2$  puan düzelme  
(1. periyodda 4/7)

Ekulizumab  
Faz 3 çalışma  
2017

Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study

## «REGAIN çalışması»

*James F Howard Jr, Kimiaki Utsugisawa, Michael Benatar, Hiroyuki Murai, Richard J Barohn, Isabel Illa, Saiju Jacob, John Vissing, Ted M Burns, John T Kissel, Srikanth Muppidi, Richard J Nowak, Fanny O'Brien, Jing-Jing Wang, Renato Mantegazza, in collaboration with the REGAIN Study Group\**

plasebo kontrollü, randomize, çift kör, çok merkezli faz 3 çalışma

17 ülkeden (kuzey Amerika, latin Amerika, Asya, Avrupa), 76 hastane

>18 yaş, anti-AchR (+) refrakter jMG tanılı olgular (1:1);

- 62 olgu Ekulizumab grubu
- 63 olgu plasebo grubu

## Dahil etme kriterleri

>18 yaşı

MG tanısı konfirme (anti-AChR +)

En az 2 İS kullanımı veya 1 İS + 12 ay süreyle yılda en az 4 kez PE veya İVİG kullanımına karşın semptom kontrolü sağlanamaması

MG-ADL skoru  $\geq 6$

MGFA düzeyi II - IV

Meningokok aşılması yapılmış

Mevcut tedavilere devam; kurtarma tedavisine izin var

## Dışlama kriterleri

MGFA düzey I (izole oküler tutulum)

MGFA düzey V (miyastenik kriz)

Timoma veya timik neoplazi öyküsü

Timektomiden sonra 12 ay geçmemiş olgular

Son 4 hafta içinde PE veya İVİG öyküsü

Son 6 ay içinde ritüksimab öyküsü

## «REGAIN-tedavi»

1. gün, 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta 900 mg Ekulizumab yükleme
4. hafta 1200 mg; sonrasında 2 hafta arayla 1200 mg Ekulizumab idame

### birincil sonlanım noktası;

- *MG-ADL total skorun bazal ve 26 hafta sonundaki değişimi*

### sekonder sonlanım noktaları;

- *MGC ölçeği; QMG skoru ve MG-QOL15 anketi*



## «REGAIN-sonuçlar»

birincil sonlanım noktası (MG-ADL total skor)

- *Ekulizumab ve Plasebo grupları arasında fark yok ('worst rank analysis' etkisi)*

ölüm veya meningokok enfeksiyonu görülmemiş

en sık yan etkiler;

- baş ağrısı, nazofarenjit ve ÜSYE; **Ekulizumab** grubunda %16, **Plasebo** grubunda %19

**Ekulizumab** genellikle iyi tolere edilmiş

MG bulgularında alevlenme **Ekulizumab** grubunda %10, **Plasebo** grubunda %24

kurtarma tedavisi gereksinimi **Ekulizumab** grubunda %10, **Plasebo** grubunda %19

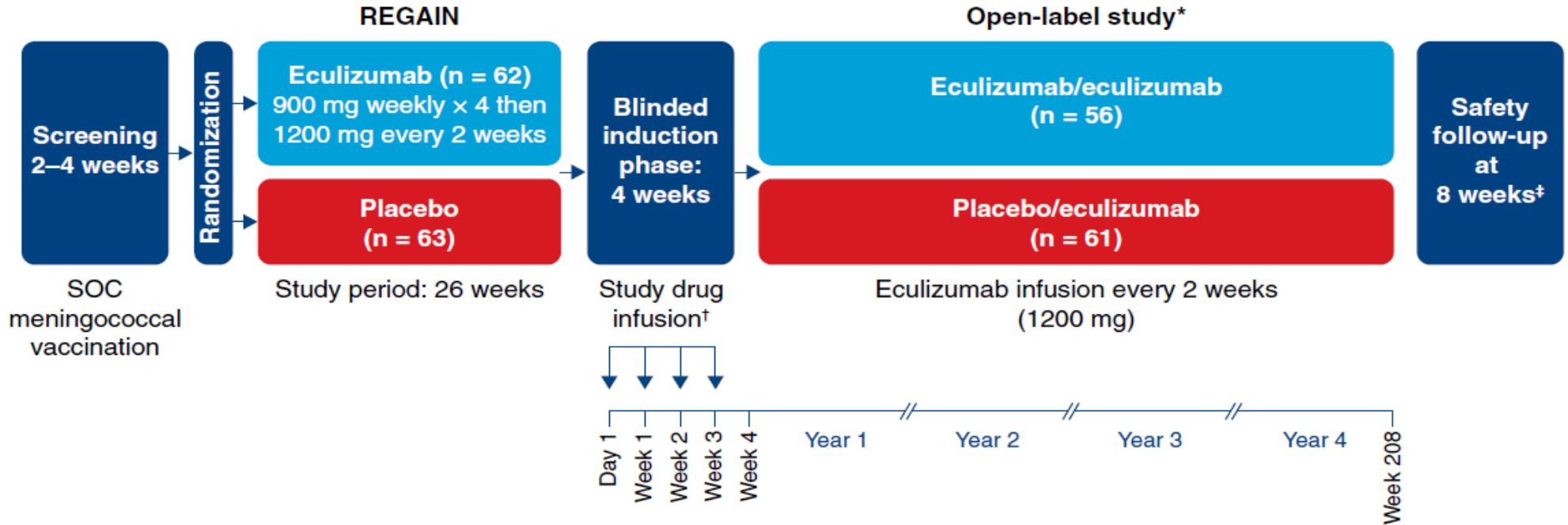
## «REGAIN- sonuçların yorumu»

anti—AChR antikoru pozitif dirençli erişkin MG olgularında Ekulizumab tedavisinin potansiyel yararı olduğu düşünülmüş ve ileride yapılacak çalışmalarla bu etkinliğin desteklenmesi gerektiği belirtilmiş

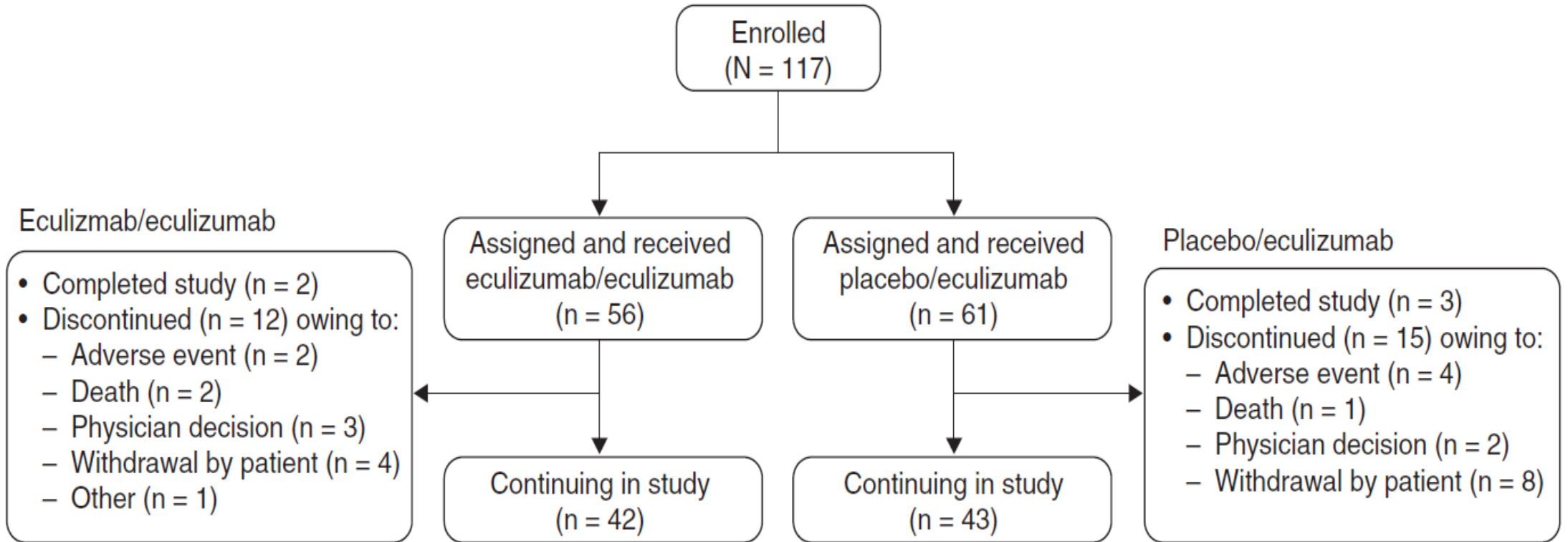
Ekulizumabın uzun dönem  
güvenirliği ve etkinliği  
2019

## LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS

SRIKANTH MUPPIDI, MD,<sup>1</sup> KIMI AKI UTSUGISAWA, MD, PhD,<sup>2</sup> MICHAEL BENATAR, MD, PhD,<sup>3</sup> HIROYUKI MURAI, MD, PhD,<sup>4</sup> RICHARD J. BAROHN, MD,<sup>5</sup> ISABEL ILLA, MD, PhD,<sup>6,7</sup> SAIJU JACOB, MD, DPhil,<sup>8</sup> JOHN VISSING, MD, DMSci,<sup>9</sup> TED M. BURNS, MD,<sup>10</sup> JOHN T. KISSEL, MD,<sup>11</sup> RICHARD J. NOWAK, MD,<sup>12</sup> HENNING ANDERSEN, MD, DMSci, PhD,<sup>13</sup> CARLOS CASASNOVAS, MD, PhD,<sup>7,14</sup> JAN L. DE BLEECKER, MD, PhD,<sup>15</sup> TUAN H. VU, MD,<sup>16</sup> RENATO MANTEGAZZA, MD,<sup>17</sup> FANNY L. O'BRIEN, PhD,<sup>18</sup> JING JING WANG, MD,<sup>18</sup> KENJI P. FUJITA, MD,<sup>18</sup> JAMES F. HOWARD Jr MD <sup>19</sup> and for the REGAIN STUDY GROUP



117 olguya, medyan 22,7 ay süreyle, 2 haftada bir 1200 mg Ekulizumab



### 3 ölüm olgusu

1- CMV enfeksiyonu ilişkili HLH; çoklu organ yetmezliği

2- Kriptojenik karaciğer sirozuna bağlı son dönem karaciğer yetmezliği

3- Sepsis, kardiyojenik şok tanısıyla izlenen bir olguda derin ven trombozuna bağlı pulmoner emboli

## Ekulizumab yan etki verileri

### «En sık görülen yan etkiler»

Baş ağrısı - 44 (%37,6)

Nazofarenjit - 37 (%31,6)

Diyare - 27 (%23,1)

ÜSVE - 27 (%23,1)

Diğer: artralji, bulantı, ekstremitte ağrısı, öksürük, halsizlik, ateş

### «Ağır yan etkiler»

MG bulgularında kötüleşme - 15 (%12,8)

Ölüm - 3 (%2,6)

Miyastenik kriz - 3 (%2,6)

Pnömoni - 3 (%2,6)

Sepsis - 3 (%2,6)

22 olguda enfeksiyon (%18)

meningokok enfeksiyonu (-)

## Ekulizumab etkinlik verileri

Miyastenik alevlenme sıklığı REGAIN öncesi döneme göre **%75** azalmış ( $p < 0,0001$ )

MG ilişkili hastane yatışında REGAIN öncesi yıla göre **%80** azalma

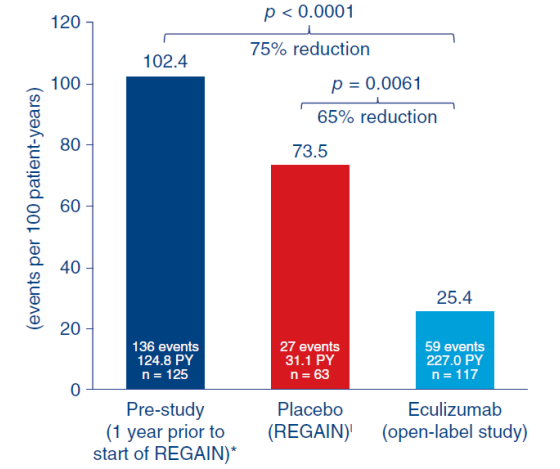
Kurtarma tedavisi kullanma sıklığı;

- açık etiketli çalışma döneminde 100 olgu-yıl başına **23,1** olay
- REGAIN plasebo grubunda 100 olgu-yıl başına **67,5** olay

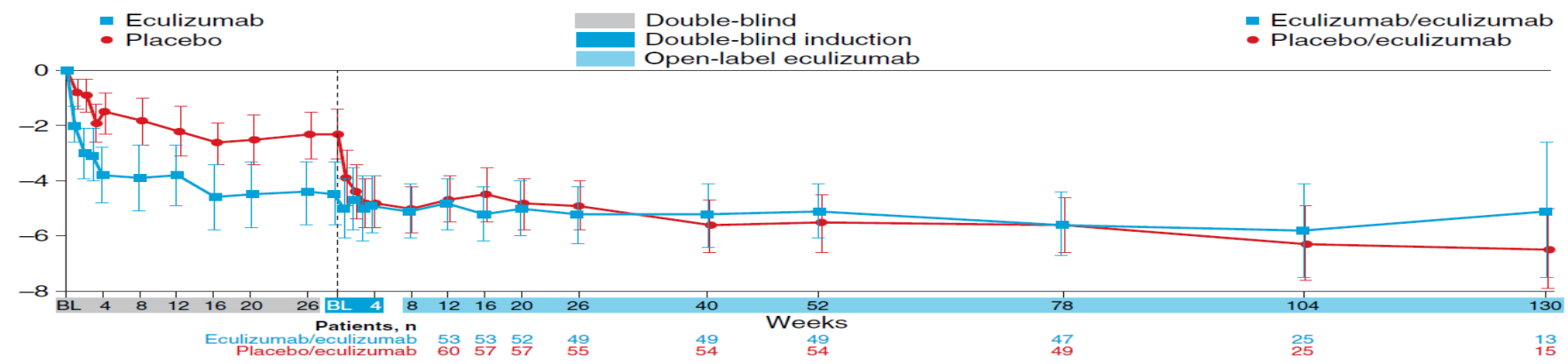
**%56** olguda MMS veya farmakolojik remisyon sağlanmış

REGAIN döneminde plasebo alan olgularda

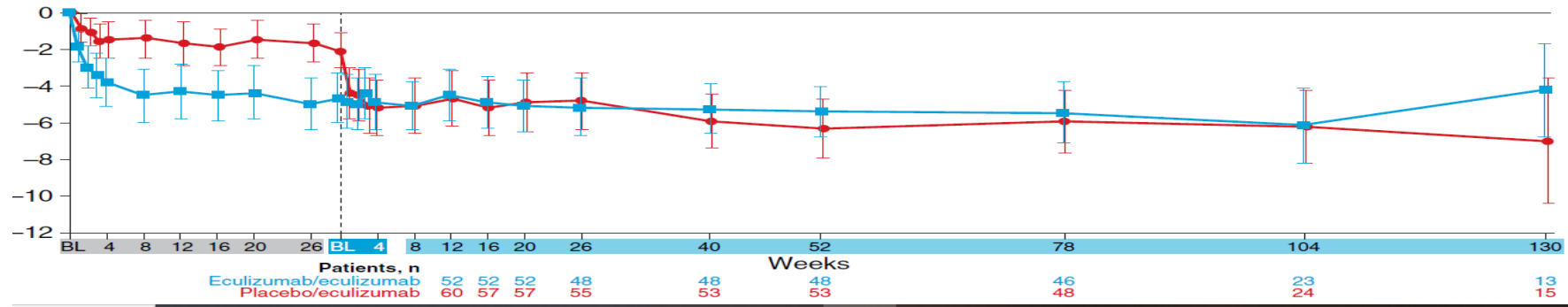
- 1. hafta sonunda MG-ADL skorunda - 1,6, OMG skorunda - 2,3, MGC skorunda - 3,
- 4. hafta sonunda MG-QOL15 skorunda - 5,4 puan düşme (tümünde  $p < 0,0001$ )



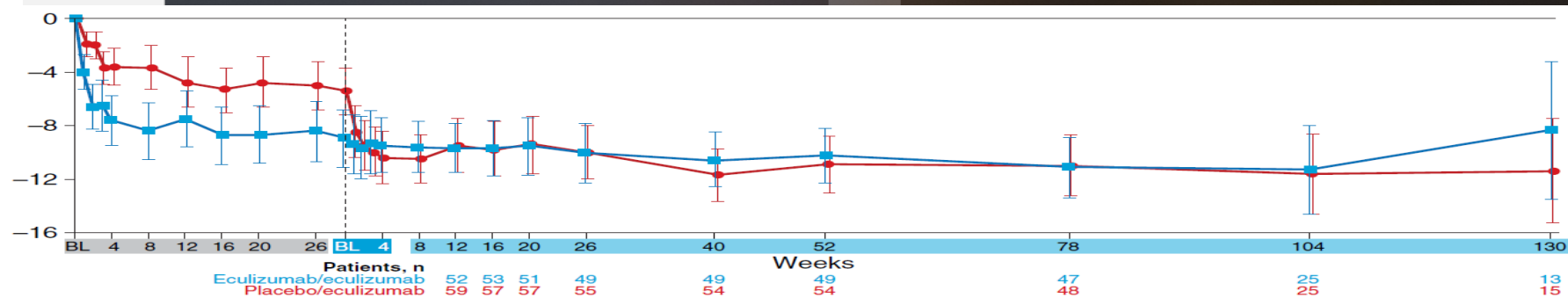
MG-ADL



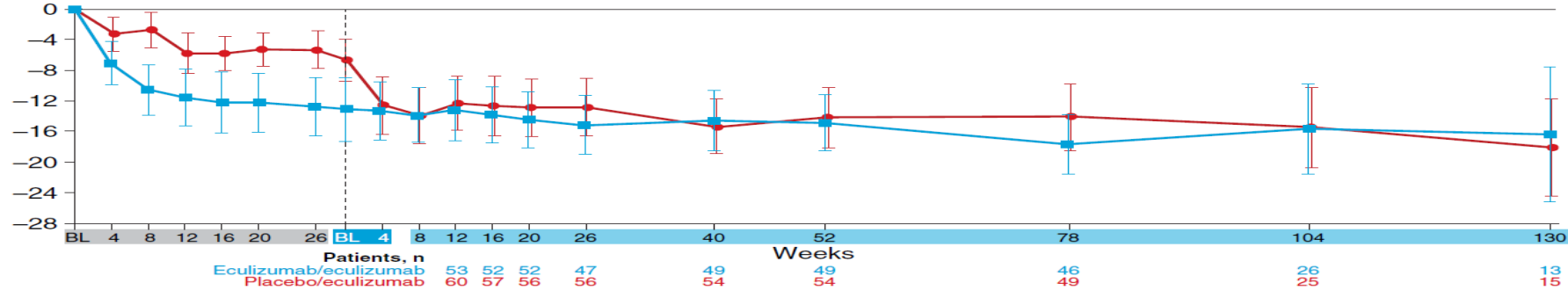
QMG



MGC



MG-QOL15



«dirençli jMG olgularında  
Ekulizumab uzun dönemde  
güvenli ve kalıcı etkinlikte»



**REGAIN ve açık etiketli uzatma döneminde  
uygulama sonrası durum  
2021**

REGAIN çalışmasını tamamlayan 117 olgu  
- 56 ekulizumab; 61 plasebo grubu

MGFA uygulama sonrası durum;  
*düzelmiş*  
*değişmemiş*  
*kötüleşmiş*  
*minimal manifestasyon (MM)*  
*farmakolojik remisyon (FR)*

ARTICLE OPEN ACCESS CLASS OF EVIDENCE

## Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension

Renato Mantegazza, MD, Gil I. Wolfe, MD, Srikanth Muppidi, MD, Heinz Wiendl, MD, Kenji P. Fujita, MD, Fanny L. O'Brien, PhD, Heather D.E. Booth, DPhil, and James F. Howard, Jr., MD, on behalf of the REGAIN Study Group

### Correspondence

Dr. Howard  
howardj@neurology.unc.edu

REGAIN 4, 12, 26. haftalar  
uzatma fazı 26, 40, 52, 78, 104 ve 130. haftalar

## «REGAIN ve açık etiketli uzatma döneminde uygulama sonrası durum-sonuçlar»

REGAIN 26. hafta;

- düzelme ekulizumab grubunda daha fazla (%60,7 vs %41,7)
- MM ekulizumab grubunda daha fazla (%25,0 vs %13,3)

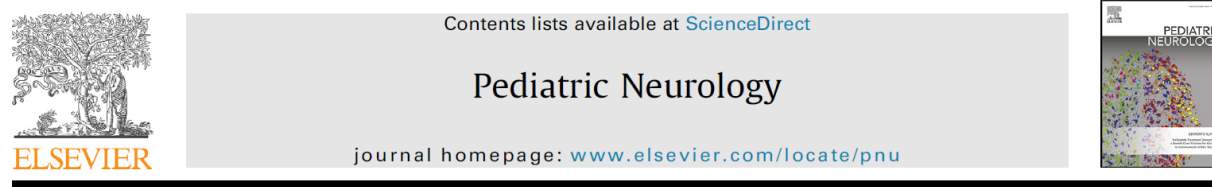
130 haftalık ekulizumab tedavisi sonrasında;

- **düzelme %88,0**
- **MM %57,3**

bulgular anti-AcHR antikoru +  
refrakter jMG olgularında  
Ekulizumab tedavisinin etkinliğini  
desteklemektedir

güvenlik verileri REGAIN çalışmasından farksız, yeni bir güvenlik uyarısı yok

# Ekulizumabın anti-AChR pozitif dirençli MG tanılı adolesanlarda faz 3 çalışması - 2024



Research Paper

## Ecilizumab in Adolescent Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study



John F. Brandsema, MD <sup>a</sup>, Matthew Ginsberg, MD <sup>b</sup>, Hideki Hoshino, MD <sup>c</sup>, Masakazu Mimaki, MD, PhD <sup>c</sup>, Satoru Nagata, MD <sup>d</sup>, Vamshi K. Rao, MD <sup>e</sup>, Katherine Ruzhansky, MD <sup>f</sup>, Niraja Suresh, MD <sup>g</sup>, Emmanuelle Tiongson, MD <sup>h</sup>, Hideo Yamanouchi, MD <sup>i</sup>, Glen Frick, MD, PhD <sup>j,\*</sup>, Eden Hicks, PhD <sup>j</sup>, Serena Liao, PhD <sup>j</sup>, James F. Howard Jr., MD <sup>k</sup>, for the MG 303 Study Group<sup>1</sup>

çok merkezli (3 merkez Japonya, 7 merkez ABD), tek kollu, açık etiketli çalışma

tarama periyodu 2-4 hafta

birincil değerlendirme periyodu 26 hafta

uzatma periyodu 208 haftaya kadar

## Dahil etme kriterleri

6-17 yaş

MG tanısı konfirme (Anti-AChR +)

Refrakter jeneralize MG (jMG)

H. inf. ve pnömokok aşıları yapılmış olgular

Meningokok aşısı son 3 yıl içinde yapılmış

MGFA II-IV; QMG skoru  $\geq 12$  olan olgular

Tarama öncesi stabil dozda MG tedavisi  
(>12 hafta)

## Dışlama kriterleri

Aktif veya tedavi edilmemiş timoma

Timektomiden sonra 12 ay geçmemiş olgular

Tedavi edilmemiş klinik olarak anlamlı enfeksiyonlar

**Son 4 hafta içinde PE öyküsü**

Son 6 ay içinde ritüksimab öyküsü

Daha önce ekulizumab veya başka bir kompleman inhibitörü kullanımı

## «Refrakter jMG»

- 1- Bir veya daha fazla immünsüpresan ilaca karşın 1 yıl veya daha fazla sürede yeterli yanıt alınamaması (KS, AZT, MMF, MTX, CYCL, TAKR, vb)
  - *persistan güçsüzlük ve günlük aktivitelerde kısıtlılık*
  - *akut alevlenmeler veya miyastenik krizlerin engellenememesi*
  - *immünsüpresanlara intolerans*
- 2- Düzenli PE veya İVİG gereksinimi
  - *son 12 ayda en azından 3 ayda bir*
- 3- Klinisyenin tedaviye karşın anlamlı fonksiyonel yarar gözlemediği kararı

## «tedavi şeması»

| Tartı        | İndüksiyon          | İdame                                                |
|--------------|---------------------|------------------------------------------------------|
| ≥ 40 kg      | 900 mg/hafta; 4 doz | 4. haftada 1200 mg; sonrasında 2 haftada bir sürekli |
| 30 - < 40 kg | 600 mg/hafta; 2 doz | 2. haftada 900 mg; sonrasında 2 haftada bir sürekli  |
| 20 - <30 kg  | 600 mg/hafta; 2 doz | 2. haftada 600 mg; sonrasında 2 haftada bir sürekli  |
| 10 - <20 kg  | 600 mg/hafta; 1 doz | 2. haftada 300 mg; sonrasında 2 haftada bir sürekli  |

Kolinesteraz inhibitörü, idame İVİG veya immünsüpresif tedavilere devam  
- idame İVİG tedavisi alan olgularda ek doz gereksinimi

İmmünsüpresan tedavi dozunun son 12 haftada değişmemiş olması gerekli

Tedavi sürecinde ritüksimab veya subkütan Ig kullanımı yasak

## birincil sonlanım noktası

- QMG skoru  
(bazal- 26 hafta sonu değişim)

## ikinci sonlanım noktaları

- MG-ADL total skoru
- MGC skoru
- girişim sonrası MGFA düzeyi
- EuroQoL 5-Dimensions (Youth) ve Neurological Quality-of-Life Pediatric Fatigue anket skorları

### QMG

- 13 maddeli; klinisyen değerlendirmesi
- 0-39

### MG-ADL

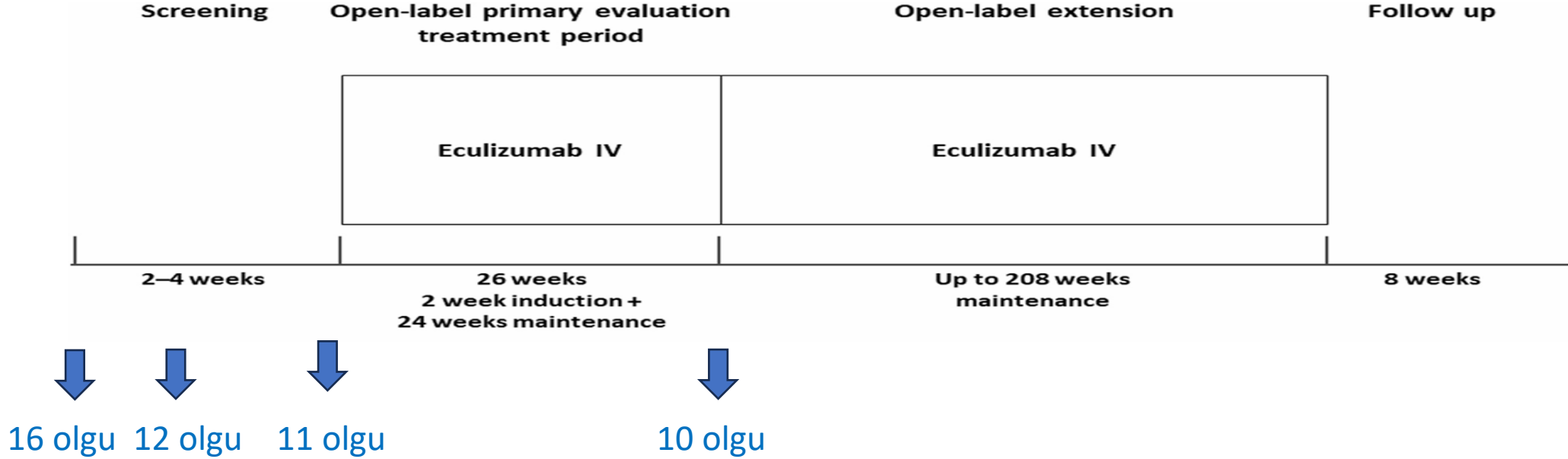
- 8 maddeli; olgu bildirimine dayalı
- 0-24

### MGC

- 10 maddeli; klinisyen değerlendirmesi
- 0-50

Tarama  
1. gün  
1. hafta  
2. hafta  
3. hafta  
4. hafta  
8. hafta  
12. hafta  
16. hafta  
20. hafta  
26. hafta

## «sonuçlar»



tüm olgular 12-17 yaş aralığında (ort. 14.8 yaş); 9 olgu kız

26. haftada 10 olgudan 7'sinde QMG skoru  $\geq 5$  puan; 5'inde MG-ADL skoru  $\geq 3$  puan düşmüş

26. haftada 10 olgunun tamamında MGFA düzeyinde düzelme saptanmış

26. haftada 7 olguda minimal manifestasyon durumu sağlanmış

26. haftada 3 olguda KS dozunda azaltma yapılabilmiş, diğer İS dozları değişmemiş



## «etkinlik»

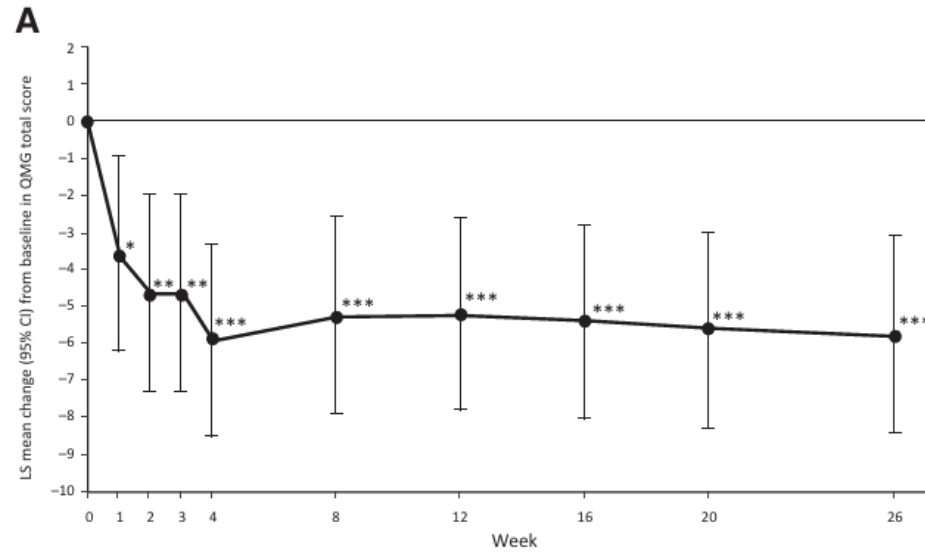
Summary of Changes From Baseline in the Primary and Secondary End Points at Weeks 1, 12, and 26

| End point                                | LS Mean Changes From Baseline (S.E.M.) <sup>*</sup> [95% CI] |                      |                            |                      |                            |                      |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
|                                          | Week 1                                                       | P Value <sup>†</sup> | Week 12                    | P Value <sup>†</sup> | Week 26                    | P Value <sup>†</sup> |
| Primary                                  |                                                              |                      |                            |                      |                            |                      |
| QMG total score                          | −3.6 (1.2) [−6.17, −0.94]                                    | 0.0116               | −5.2 (1.2) [−7.81, −2.57]  | 0.0009               | −5.8 (1.2) [−8.40, −3.13]  | 0.0004               |
| Secondary                                |                                                              |                      |                            |                      |                            |                      |
| QMG ≥5-point improvement <sup>*</sup>    | 3/11 (27.3%) [6.0, 61.0]                                     | 0.0003               | 6/11 (54.5%) [23.4, 83.3]  | <0.0001              | 7/10 (70.0%) [34.8, 93.3]  | <0.0001              |
| MG-ADL total score                       | −1.6 (0.6) [−2.92, −0.34]                                    | 0.0167               | −1.6 (0.6) [−2.92, −0.34]  | 0.0167               | −2.3 (0.6) [−3.63, −1.03]  | 0.0017               |
| MG-ADL ≥3-point improvement <sup>*</sup> | 2/11 (18.2%) [2.3, 51.8]                                     | 0.0104               | 4/11 (36.4%) [10.9, 69.2]  | <0.0001              | 5/10 (50%) [18.7, 81.3]    | <0.0001              |
| MGC total score                          | −4.8 (1.9) [−8.94, −0.73]                                    | 0.0252               | −8.2 (1.9) [−12.30, −4.10] | 0.0012               | −8.8 (1.9) [−12.93, −4.69] | 0.0007               |
|                                          | Week 4                                                       | P Value <sup>†</sup> | Week 12                    | P Value <sup>†</sup> | Week 26                    | P Value <sup>†</sup> |
| EQ-5D-Y VAS                              | 19.2 (4.8) [8.99, 29.47]                                     | 0.0011               | 23.7 (4.8) [13.45, 33.93]  | 0.0002               | 21.0 (4.9) [10.60, 31.39]  | 0.0005               |
| Neuro-QoL Pediatric Fatigue              | −4.6 (1.5) [−7.98, −1.30]                                    | 0.0103               | −6.5 (1.5) [−9.80, −3.11]  | 0.0011               | −7.7 (1.6) [−11.05, −4.31] | 0.0003               |

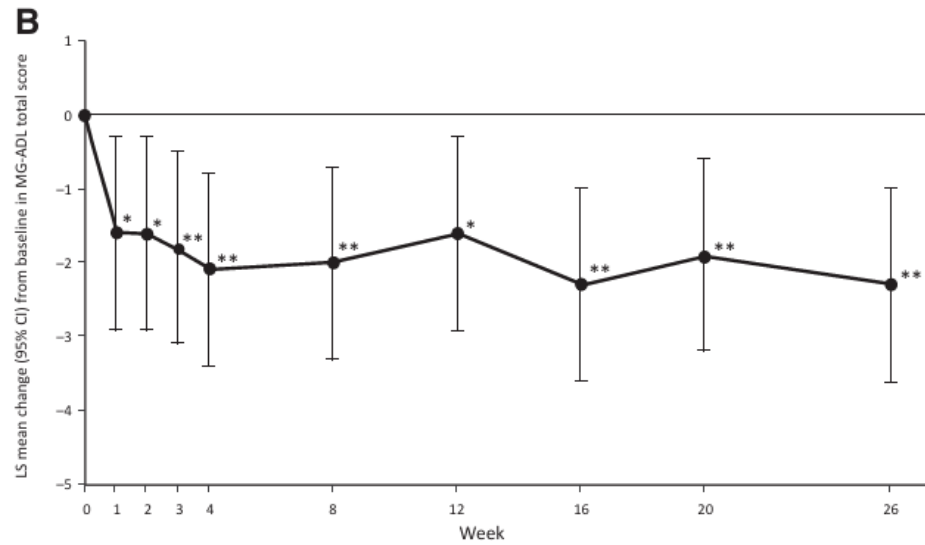
**Primer sonlanım noktası olan QMG skorunda 1, 12 ve 26. haftalarda anlamlı düzelme**

**Tüm sekonder sonlanım noktalarında 1, 12 ve 26. haftalarda anlamlı düzelme**

**QMG** skorunda  
düzeltilmiş ortalama düşüş



**MG-ADL** skorunda  
düzeltilmiş ortalama düşüş



## «güvenlik»

çoğu yan etki hafif-orta düzeyde ve ekulizumabla ilişkisi şüpheli çalışmadan çıkarılmayı gerektirecek düzeyde yan etki olmamış

en sık yan etkiler;

- başağrısı (4 olguda 12 atak)
- nazofarenjit (4 olguda 5 kez)

ağır yan etkiler;

- 1 olguda miyastenik bulgularda kötüleşmeyle giden 3 atak
- 1 olguda 1 miyastenik kriz
- 1 olguda peritonsiller abse
- 1 olguda yüksek ateş

«ölüm veya meningokok enfeksiyonu yok»

«anti-Ekulizumab antikor gelişimi gözlenmemiş»

## «farmakokinetik ve farmakodinamik»

terapötik sınır **116 µg/ml**;

- sadece 2 ölçümde düşük (biri 1. hafta, diğeri 12. hafta dozu öncesinde)
- *İVIG* alan grupta da sınırın üstünde

serbest C5 konsantrasyonu terapötik yanıt sınırı **<0.5 µg/ml**;

- tüm ölçümlerde sağlanmış

kompleman fonksiyonel aktivitesi;

- tavuk eritrositleri hemolitik aktivite 'assay' ile ölçülmüş
- tüm ölçümlerde kompleman ilişkili hemoliz baskılı bulunmuş (<%20)

## «sonuç»

Ekulizumab AChR antikoru (+) jMG olgularında;  
*hastalık yükünü azaltmada*  
*hem hekim hem de hasta değerlendirmesine dayalı*  
*ölçekler kullanıldığında etkili bulunmuş*

Ekulizumab iyi tolere edilmektedir;  
*güvenlik verileri erişkin çalışmalarına benzerdir*

**Ekulizumab ve  
Ravalizumabın gerçek  
yaşam verisi  
2025- ABD-Kanada**

First analysis of the Myasthenia Gravis SPOTLIGHT Registry: outcomes with eculizumab and ravulizumab

James F. Howard Jr<sup>a,\*</sup>, Dubravka Dodig<sup>b</sup>, Lida Zeinali<sup>c</sup>, Samir P. Macwan<sup>d</sup>, Ashley Yegin<sup>e</sup>, Michael T. Pulley<sup>f</sup>, Ema Rodrigues<sup>e</sup>, Pushpa Narayanaswami<sup>g</sup>

Geçmişte veya güncel olarak Ekulizumab kullanan 189 olgu (ortalama tedavi süresi 18 ay)

MG-ADL skorunda ortalama 4,2 puan düşme (n= 110)

MG-QoL15r skorunda ortalama 7,5 puan düşme (n= 40)

Ekulizumab öncesi MGFA düzey 0-II olgular 45/103 (%43,7);  
Ekulizumab sonrası ilk değerlendirmede 89/103 (%86,4)

Meningokok enfeksiyonu yok  
**Ekulizumab** grubunda  
1 Aspergillus enfeksiyonu,  
1 MSS yan etkisi  
**Ravalizumab** grubunda  
1 anafilaktik reaksiyon

|                                                                                 |       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|
| MG-ADL Ekulizumab öncesi, süresince/sonrası, Ravalizumab süresince/sonrası      | n= 37 |
| MGFA düzeyi Ekulizumab öncesi, süresince/sonrası, Ravalizumab süresince/sonrası | n= 34 |
| MG-QoL15r Ekulizumab öncesi, süresince/sonrası, Ravalizumab süresince/sonrası   | n= 14 |



tüm parametrelerde Ekulizumab dönemine göre korunma

**17.10.2025 TARİHLİ- 33050 SAYILI RESMİ GAZETE**  
**SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ**

- **Pediyatrik Jeneralize Miyastenia Gravis (6 yaş ve üzeri) tedavisinde; aşağıda yer alan kriterleri birlikte sağlayan hastalarda tedaviye başlanması ve üçüncü basamak sağlık hizmeti sunucularında en az bir pediyatrik nöroloji uzman hekiminin yer aldığı ve aşağıdaki durumların belirtildiği en fazla 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna istinaden pediyatrik nöroloji uzman hekimleri tarafından birer aylık dozda reçete edilmesi halinde bedelleri Kurumca karşılanır.**
- a) Asetilkolin Reseptör (AChR) antikorları serolojik olarak pozitif,
- b) Amerika Miyastenia Gravis Vakfı (MGFA) klinik sınıflandırma derecesi II - IV olan,
- c) Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) toplam skoru  $\geq 6$  olan,
- ç) İki ya da daha fazla immünosüpresan tedavi (ya kombinasyon halinde ya da monoterapi olarak) ile en az bir yıl başarısız tedavi veya en az bir immünosupresif tedavi ile başarısız olmuş ve semptom kontrolü için kronik plazma değişimi veya IVIg gerektirmiş (önceki 12 ay içerisinde en az 3 ayda bir kas güçsüzlüğü kontrolü için düzenli plazma değişimi veya IVIg tedavisi almış)
- d) Plazma değişimi yapılan hastalarda yanıt değerlendirilmesi için en az 1 ay beklenmesi, Rituksumab kullanılan olgularda da yanıt değerlendirilmesi için son dozdan sonra en az 6 ay geçmiş olması
- **Pediyatrik Jeneralize Miyastenia Gravis hastalarında 26 haftalık ilaç kullanım süresi sonunda MG-ADL toplam skorunda iyileşmenin 2 veya üstünde olduğunun yeni düzenlenecek rapor ile gösterilmesi halinde tedaviye devam edilir.**

|                       | <u>Anti-AChR MG</u> | <u>Anti-MuSK MG</u> | <u>Anti-LRP4 MG</u> |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Sıklık                | %75-80              | %5-8                | <%1                 |
| Kompleman aktivasyonu | +                   | -                   | ?                   |
| Kİ yanıtı             | +                   | -                   | ?                   |



%10- 15 immün tedavilere iyi yanıt vermeyen olgular



## Ekulizumab;

Anti-AChR pozitif jMG olgularında 6 yaş üzerinde

- etkindir
- güvenlidir
- aşıllı olgularda meningokok enfeksiyonu riski çok düşüktür

Anti-MuSK pozitif MG olgularında önerilmemektedir

Anti-LRP4 pozitif MG olgularında öneri yoktur

## Ekulizumab;

izole oküler MG olgularında tercih edilmemelidir

MGFA II-IV düzey olgularda

- *klasik İS tedavilere güçlü bir alternatiftir*

miyastenik kriz olgularında onay almamıştır

- *etki başlangıcı hızlı olduğundan ?*



güzel günler...

## «ekulizumab ve efgartigimod karşılaştırılması»

### A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients

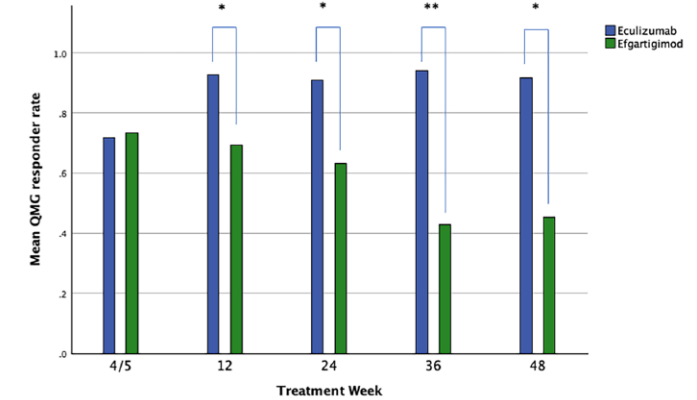
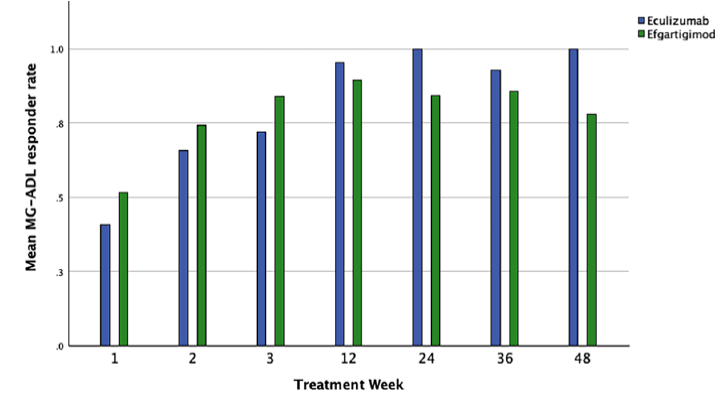
Chiara Pane<sup>1</sup> · Vincenzo Di Stefano<sup>2</sup> · Nunzia Cuomo<sup>1</sup> · Alessio Sarnataro<sup>1</sup> · Claudia Vinciguerra<sup>3</sup> · Liliana Bevilacqua<sup>3</sup> · Filippo Brighina<sup>2</sup> · Nicasio Rini<sup>2</sup> · Giorgia Puorro<sup>1</sup> · Angela Marsili<sup>1</sup> · Matteo Garibaldi<sup>4,5</sup> · Laura Fionda<sup>5</sup> · Francesco Saccà<sup>1,6</sup> 

32 Ekulizumab 31 Efgartigimod alan jMG tanılı olgular

MG-ADL skorunda düşme açısından fark yok

QMG skorunda düşme Ekulizumab grubunda daha belirgin

Steroid dozunu azaltabilme açısından Ekulizumab daha etkin



Ravalizumab  
Etkinlik ve güvenliği  
CHAMPION, faz III çalışma  
2022

# Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis

Tuan Vu, M.D.,<sup>1</sup> Andreas Meisel, M.D.,<sup>2</sup> Renato Mantegazza, M.D.,<sup>3</sup> Djillali Annane, M.D.,<sup>4</sup> Masahisa Katsuno, M.D.,<sup>5</sup> Rasha Aguzzi, M.S.,<sup>6</sup> Ahmed Enayetallah, M.D., Ph.D.,<sup>6</sup> Kathleen N. Beasley, Pharm.D.,<sup>6</sup> Nishi Rampal, M.D.,<sup>6</sup> James F. Howard, Jr., M.D.,<sup>7</sup> for the CHAMPION MG Study Group\*

anti-AChR+ erişkin jMG olgularında İV Ravalizumab ve Plasebo  
1:1; 26 haftalık, randomize, plasebo kontrollü çift kör, çok uluslu çalışma

1. gün yükleme, 15. gün idame, daha sonra 8 hafta arayla idame

birincil sonlanım noktası MG-ADL skoru; ikinci sonlanım noktası QMG toplam skoru

Bazal-26. hafta sonu MG-ADL skorunda ortalama değişim

- *Ravalizumab grubunda - 3,1; Plasebo grubunda - 1,4 ( $p < 0,001$ )*

Bazal-26. hafta sonu QMG skorunda ortalama değişim

- *Ravalizumab grubunda - 2,8; Plasebo grubunda - 0,8 ( $p < 0,001$ )*

**SONUÇ:** Ölçümlerdeki düzelmeler ilk hafta içinde başlamış ve 26 hafta boyunca devam etmiş  
İki grup arasında anlamlı yan etki farkı yok

**Ravalizumabın erişkin jMG olgularında uzun dönem etkinlik ve güvenlik verileri 2025**

## **Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension**

Tuan H. Vu<sup>1</sup> | Renato Mantegazza<sup>2</sup> | Djillali Annane<sup>3</sup> | Masahisa Katsuno<sup>4</sup>  | Andreas Meisel<sup>5</sup>  | Michael W. Nicolle<sup>6</sup> | Vera Bril<sup>7</sup>  | Rasha Aguzzi<sup>8</sup> | Glen Frick<sup>8</sup> | James F. Howard Jr<sup>9</sup>  | the CHAMPION MG Study Group

CHAMPION faz 3 çalışmasını tamamlayan olgular 4 yıla kadar OLE tedavisine alınmış

**Ravalizumab/Ravalizumab 78 olgu      Plasebo/Ravalizumab 83 olgu**

R/R grubunda MG-ADL skorunun RCP bazalinden 164. haftaya değişimi - **4,0 puan**

P/R grubunda MG-ADL skorunun OLE bazalinden 128. haftaya değişimi - **2,1 puan**

OLE tedavi periyodunda 160 olgudan 141'inde (%88,1) MG-ADL skorunda  $\geq 2$  puan değişim  
141 olgudan 59'unda MG-ADL skoru 0 veya 1, 32/59 olguda (%54,2) bu etki kalıcı

QMG, MG-QoL15r ve Neurological QoL Fatigue skorlarında da benzer anlamlı iyileşme

**Ravalizumab erişkin jMG olgularında klinik anlamlı-süregen etkinlik ve güvenliğe sahiptir**

Ekulizumab gerçek yaşam  
verileri ve ravazilumabla  
deęiřiminin etkisi  
2025-Japonya

## Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis

Daiki Tokuyasu<sup>1</sup>, Shigeaki Suzuki<sup>1</sup> , Akiyuki Uzawa<sup>2</sup> , Yuriko Nagane<sup>3</sup>, Masayuki Masuda<sup>4</sup>, Shingo Konno<sup>5</sup>, Tomoya Kubota<sup>6</sup>, Makoto Samukawa<sup>7</sup>, Takamichi Sugimoto<sup>8</sup>, Kei Ishizuchi<sup>1</sup>, Munenori Oyama<sup>1</sup>, Manato Yasuda<sup>2</sup>, Hiroyuki Akamine<sup>2</sup>, Yosuke Onishi<sup>2</sup>, Yasushi Suzuki<sup>9</sup>, Naoki Kawaguchi<sup>10</sup>, Naoya Minami<sup>11</sup>, Takashi Kimura<sup>12</sup>, Masanori P. Takahashi<sup>6</sup>, Hiroyuki Murai<sup>13</sup> & Kimiaki Utsugisawa<sup>3</sup>

Anti-AChR+ 1,106 dirençli jMG olgusu

### 36 Ekulizumab kullanan olgu (ağır ve dirençli olgular)

- Ekulizumab kullanımı ortalama 35 ay
- MG-ADL skorunda en az 3 puan dūřme 25/36 olgu (%70)
- 20 olguda (%56) steroid dozu azaltılabilmif
- Ekulizumab uygulaması sonrası durum belirgin dūzelme
- erken başlangıçlı MG'de daha etkili

### 15 Ekulizumabtan Ravalizumaba geçiř yapan olgu

- Ekulizumabla saęlanan etkinlik ve tolerasyon devam etmiş
- anket uygulanan olgular ağırlıklı olarak Ravalizumabı tercih etmiş

## «JMG tedavisi»

### amaç;

#### minimal manifestasyon durumu veya daha iyi

- *olguda hiç semptom ve işlev kısıtlılığı yok*
- *kas gücü muayenesinde bazı kaslarda kas gücü azalmış bulunabilir*

#### minimal yan etki veya hiç yan etki olmaması

- *asemptomatik veya müdahale gerektirmeyen yan etkiler*

#### remisyon

- *olguda MG ilişkili semptom veya bulgu yok*
- *gözkapağının kapanmasında hafif güçsüzlük olabilir, ancak diğer kaslarda güçsüzlük saptanmaması gerekir*
- *düzenli kolinesteraz inhibitörü kullananlar bu kategoriye sokulamaz*



## «REGAIN açık etiketli, uzatma çalışması- yorum»

anti-AcHR antikoru pozitif refrakter jMG olgularında ekulizumab tedavisinin etkisi hızlı ve kalıcıdır

bulgular anti-AcHR antikoru pozitif refrakter jMG olgularında Ekulizumab tedavisinin etkinliğini desteklemektedir

## MuSK antikoru (+) MG

- genellikle IgG4 tipi antikorlar, kompleman yolağını aktive etmezler

## Oküler MG

- kompleman regülatörleri (DAF, CD59) ekstraoküler kaslarda iskelet kaslarına göre daha düşük düzeylerde
- C5-antikor aracılı kompleman inhibisyonu ekstraoküler kaslarda kompleman birikimini azaltmıyor

## Seronegatif MG

## **Kompleman inhibisyonu yapılan EAMG hayvan örneklerinde klinik düzelme;**

- *NMK MAK depolanmasında azalma arasında anlamlı bir bağlantı*
- *NMK'da IgG depolanması olmasına karşın kas AChR içeriği normal*
- *AChR antikorları kompleman sisteminin etkisi olmadan NMK hasarı yapmıyor*
- *İVIG veya PLEX sonrası EAMG bulgularında düzelme serum C3 ve/veya C4 düzeyindeki düşüşle birlikte*