



Kemajuan Uji Klinis Terdaftar Aktif pada Terapi Medikamentosa untuk Myasthenia Gravis 2024: Kajian Literatur

Ahmad Haris Setiawan

Rumah Sakit Palang Merah Indonesia, Bogor, Indonesia

Email: ahmadharis.jkt@gmail.com

ABSTRAK

Kata Kunci:

Myasthenia Gravis;
Obat Myasthenia Gravis;
Uji Klinis

Myasthenia Gravis adalah proses *autoimun* yang bermanifestasi pada kelemahan otot dengan tingkatan beragam., mulai dari kelemahan otot mata hingga otot pernafasan. Berdasarkan patofisiologinya, pengobatan medikamentosa ditargetkan pada sel imun atau secara simptomatik. Lini pengobatan yang tersedia telah mencapai lini kelima dan terus berkembang. Kajian literatur ini bertujuan untuk menelaah perkembangan uji klinis yang sedang berjalan hingga Februari 2024. Jenis studi yang di gunakan literature review berdasarkan data registrasi uji klinis yang terdaftar aktif (fase 1 hingga 3) pada *Clinicaltrial.gov* dengan partisipan dewasa diikutsertakan dalam pengamatan. Terdapat 25 agen obat yang sedang diuji klinis dengan berbagai mekanisme aksi dan tujuan uji. Uji klinis yang sedang dilaksanakan tergolong beragam dan menunjukkan perkembangan yang baik untuk terapi *myasthenia gravis*.

Keywords:

Myasthenia Gravis;
Myasthenia Gravis Drugs;
Clinical Trials

ABSTRACT

Myasthenia Gravis is an *autoimmune* process that manifests in muscle weakness of varying degrees., ranging from eye muscle weakness to respiratory muscle. Based on its pathophysiology, medicament treatment is targeted at immune cells or symptomatically. The available treatment line has reached the fifth line and continues to grow. This study aims to review the development of ongoing clinical trials until February 2024. Types of studies used in the literature review based on registration data clinical trials that were registered as active (phases 1 to 3) in *Clinicaltrial.gov* with adult participants were included in the observations. There are 25 drug agents that are being clinically tested with various mechanisms of action and test objectives. The clinical trials that are being carried out are classified as diverse and show good development for the treatment of *myasthenia gravis*

Corresponden Author: Ahmad Haris Setiawan

Email: ahmadharis.jkt@gmail.com

Artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi



Pendahuluan

Myasthenia gravis (MG) merupakan salah satu gangguan yang melibatkan *neuromuscular junction* (NMJ) diakibatkan karena proses *autoimun* ditandai dengan adanya kelemahan pada otot secara general (Dresser dkk., 2021; Rahman dkk., 2023). Proses terjadinya

MG dimediasi oleh antibodi dan termasuk ke reaksi hipersensitivitas tipe II, namun patofisiologinya bergantung pada jenis antibodi yang terdapat pada masing-masing individu (Suresh & Asuncion, 2023).

Antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) mendominasi kasus MG, di mana terdapat antibodi berupa immunoglobulin G (IgG) terhadap AChR. IgG1 dan IgG3 merupakan subkelas yang paling banyak ditemui pada kasus MG, subkelas IgG2 dan IgG4 juga dilaporkan namun jumlah kasus lebih sedikit. Mekanisme patologis pada antibodi terhadap AChR terjadi karena adanya pembentukan *membrane attack complex* (MAC) karena adanya aktivasi komplemen kaskade akibat pengikatan antibodi sehingga terjadi perusakan membran post-sinaps yang terdapat AChR dan protein lain di dalamnya (Dresser dkk., 2021; Kaminski dkk., 2024).

Antibodi *Muscle specific kinase* (MuSK) terdapat pada 7-10% kasus MG, di mana jika berikatan pada domain menyerupai Ig pada suatu protein akan mencegah fosforilasi, mengganggu sinyal pada *membran post-sinaps*, dan menurunkan densitas AChR pada membran post-sinaps. Mekanisme ini dapat terjadi akibat terganggunya mekanisme sinyal Agrin-Lrp4-MuSK-Dok-7 yang berfungsi sebagai aktivasi dari synaptogenesis (Dresser dkk., 2021). Double-Seronegative Generalized MG merupakan istilah untuk kelompok individu dengan MG yang memiliki hasil pemeriksaan antibodi AChR dan MuSK negatif pada pemeriksaan serologis, dan diperkirakan bahwa profil pasien dengan double seronegative generalized MG memiliki antibodi lain yang belum dapat diidentifikasi.

Low-density lipoprotein *receptor-related* protein 4 (Lrp4) merupakan reseptor postsinaps yang berikatan dengan agrin, untuk mengaktivasi MuSK dan menginisiasi kaskade agregasi AChR di NMJ. Antibodi terhadap Lrp4 didominasi immunoglobulin subkelas IgG1 dan IgG2, dan antibodi terhadap Lrp4 ini dapat mereduksi clustering AChR (Dresser dkk., 2021). Manifestasi klinis dari MG diklasifikasikan menjadi 5 tahapan menurut Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), berdasarkan gejala dan tingkat keparahannya (Jaretzki dkk., 2000).

Tabel 1 Klasifikasi Tingkat Keparahan Myasthenis Gravis Jaretzki dkk. (2000)

Kelas	Gejala Klinis
I	Kelemahan otot mata, kekuatan otot lain normal
II	Kelemahan ringan pada otot lain selain otot mata, dapat terjadi kelemahan otot mata pada tingkat keparahan apapun:
IIA	Predominan otot ekstremitas dan atau otot aksial. Mungkin terjadi keterlibatan otot orofaring pada tingkat yang lebih rendah
IIB	Predominan otot orofaring dan atau otot pernafasan. Mungkin terjadi keterlibatan otot ekstremitas dan atau otot aksial pada tingkat yang lebih rendah
III	Kelemahan sedang pada otot selain otot mata, dapat terjadi kelemahan otot mata pada tingkat keparahan apapun:
IIIA	Predominan otot ekstremitas dan atau otot aksial. Mungkin terjadi keterlibatan otot orofaring pada tingkat yang lebih rendah
IIIB	Predominan otot orofaring dan atau otot pernafasan. Mungkin terjadi keterlibatan otot ekstremitas dan atau otot aksial pada tingkat yang lebih rendah
IV	Kelemahan berat pada otot selain otot mata, dapat terjadi kelemahan otot mata pada tingkat keparahan apapun:
IVA	Predominan otot ekstremitas dan atau otot aksial. Mungkin terjadi keterlibatan otot orofaring pada

	tingkat yang lebih rendah
IVB	Predominan otot orofaring dan atau otot pernafasan. Mungkin terjadi keterlibatan otot ekstremitas dan atau otot aksial pada tingkat yang lebih
V	Melibatkan intubasi, dengan atau tanpa ventilasi mekanik, kecuali bila digunakan selama penatalaksanaan rutin pascaoperasi

Pengobatan MG saat ini berkembang pesat, regimen pengobatan pada MG sudah berada pada lini ke-5 (lima). Lini pertama terapi medikamentosa MG merupakan piridostigmin dan prednison. Piridostigmin merupakan inhibitor asetilkolinesterase yang bekerja meningkatkan interaksi asetilkolin dan reseptornya pada NMJ dengan cara menghambat hidrolisisnya pada celah sinaps. Prednison selain berfungsi sebagai kortikosteroid yang menghambat respon imun melalui reduksi adhesi endotelial leukosit dan mereduksi produksi sitokin proinflamasi, berguna juga untuk mencegah krisis miastenik dan mencegah perburukan gejala pada pasien (Farmakidis dkk., 2018).

Azathioprine dan *siklosporin* merupakan obat lini kedua pada kasus MG. *Azathioprine* termasuk ke dalam golongan *imunosupresan non kortikosteroid* dan termasuk ke dalam golongan antimetabolit sitotoksik sintesis purin yang menghambat sintesis DNA serta RNA sehingga menghambat sintesis sel *limfosit T* dan *limfosit B* (Alhaidar dkk., 2022). *Azathioprine* digunakan pada pasien *generalized MG* yang memiliki kondisi penyakit penyerta yang dikontraindikasikan menggunakan *kortikosteroid* atau pada pasien yang tidak merespon pada penggunaan kortikosteroid (Farmakidis dkk., 2018). *Siklosporin* merupakan inhibitor kalsineurin yang bekerja mirip dengan takrolimus dengan menghambat transkripsi gen pembentuk IL2 dan *interferon- γ* yang menekan aktivitas serta pembentukan dari sel T *helper* (Alhaidar dkk., 2022).

Metotreksat salah satu obat-obat lini ketiga selain mikofenolat mofetil dan plasmaferesis. Metotreksat merupakan antagonis asam folat yang bekerja sebagai immunosupresan yang meningkatkan apoptosis dari sel T dengan cara inhibisi dihidrofolat reduktase yang mencegah perubahan dihidrobiopterin menjadi tetrahidrobiopterin (Alhaidar dkk., 2022). Mikofenolat mofetil menghambat enzim inosin monofosfat dehidrogenase dan menghambat nukleotid guanosin yang dapat menghambat proliferasi limfosit T dan B (Alhaidar dkk., 2022; Farmakidis dkk., 2018). Pilihan lain berupa Plasmaferesis pada pasien MG yang digunakan untuk memfilter antibodi, yang berperan dalam patogenesis MG (Alhaidar et al., 2022).

Rituximab merupakan antibodi monoklonal yang direkayasa secara genetik yang melawan protein transmembran selektif yang ditemukan pada permukaan sel B limfosit normal dan maligna yaitu CD20, yang menyebabkan efek sitotoksik yang dimediasi komplemen sehingga terjadi depleksi dari sel CD-20+ yang menghambat aktivasi dan proliferasi sel B. Rituximab terbukti lebih baik bekerja pada MG dengan MuSK antibodi dibandingkan AChR antibodi (Alhaidar dkk., 2022; Farmakidis dkk., 2018).

Lini ke-5 dari terapi MG merupakan *eculizumab* dan *siklofosfamid*. *Eculizumab* merupakan antibodi *monoklonal* menargetkan protein C5 pada kaskade komplemen dan menghambat pembelahan dan mencegah pelepasan mediator *proinflamasi* serta pembentukan MAC, sehingga menghambat kerusakan NMJ. Siklofosfamid merupakan agen alkalasi *non-fase* spesifik yang berperan dalam menghambat pembentukan DNA pada sel, seperti sel limfosit T

dan B sehingga proliferasinya dapat ditekan di sumsum tulang (Alhaidar dkk., 2022; Farmakidis dkk., 2018). Perkembangan pilihan pengobatan dan perluasan ketersediaan jenis obat di berbagai negara tidak lepas dari uji klinis obat. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk meninjau perkembangan uji klinis global pada pengobatan *Myasthenia Gravis non-operatif*.

Metode Penelitian

Tinjauan literatur ini berdasarkan data registrasi penelitian klinis dari Perpustakaan Kedokteran Nasional Amerika Serikat (*National Institute of Health*) yang dapat diakses secara daring melalui *Clinicaltrials.gov*. Uji coba klinis yang terdaftar tidak hanya penelitian yang dijalankan di Amerika Serikat, namun penelitian global tidak semuanya terdaftar pada basis data tersebut. Pada basis data tersebut, tercantum pada setiap penelitian terdaftar berupa judul uji coba, obat dan pembanding yang digunakan, target obat, tanggal penelitian dimulai, fase penelitian, pemberi dana (industrial atau non-industrial), dan subjek penelitian/partisipan (Cummings dkk., 2024).

Target obat dikategorikan sesuai dengan penelusuran kepustakaan mengenai strategi terapi untuk *Myasthenia Gravis*, berupa inhibitor sel B langsung, inhibitor sel B tidak langsung, inhibitor komplemen, inhibitor *Fc-gamma receptor superfamily* (FcRn), inhibitor kolinesterase, dan *imunoglobulin* (Nair & Jacob, 2023; Sánchez-Tejerina dkk., 2022; Suresh & Asuncion, 2023). Kriteria inklusi untuk penelitian yang ditinjau berupa terdaftar pada *Clinicaltrials.gov* sebagai uji coba aktif (dengan label rekrutmen, merekrut dengan undangan, aktif namun tidak merekrut, dan belum merekrut). Uji coba dalam Fase 1, Fase 1-2, Fase 2, Fase 2-3, dan Fase 3 diikutseratakan.

Hasil dan Pembahasan

Terdapat 83 uji coba aktif dengan pencarian *index date* 10 Januari 2024 untuk subjek dewasa (bukan anak dan bukan wanita hamil). Berdasarkan Fase uji coba, maka terdapat 3 uji coba Fase 1, 2 uji coba fase 1-2, 7 Fase 2, 4 uji coba fase 2-3, dan 20 Fase 3 sehingga terdapat 36 uji coba aktif yang tinjau. 36 uji coba klinis aktif tersebut mencakup uji coba pada 25 obat. Target obat terbanyak adalah pada obat yang menginhibisi sel B secara langsung yaitu sebanyak 10 uji klinis.

Lokasi penelitian yang terdaftar adalah 58,3% di Amerika Serikat (US) (n = 21), 25% di luar Amerika Serikat (n = 9), dan 16,7% tidak tercatat (n = 6). Sebesar 25% (n = 9) uji coba klinis termasuk dalam uji coba *non-industrial* dan sebanyak 27 uji coba klinis lainnya bersifat industrial (75%). Jumlah partisipan uji berkisar dari 8 hingga 254 partisipan. Jumlah tersebut dapat terus bertambah pada setiap uji coba dan hasil penelitian belum dilaporkan dikarenakan uji coba dalam status aktif.

Tabel 2 Perkembangan Uji Klinis Obat Myasthenis Gravis (*Clinicaltrials.gov*, 2024)

Nomor Registrasi Uji Klinis	Agen Obat	Mekanisme Aksi Obat	Pendanaan	Fase	Lokasi Uji Klinis	Estimasi Kelengkapan Data Primer
NCT06463587	<i>Cladribine</i>	<i>inhibitor sel B langsung</i>	<i>Industrial</i>	3	US	Mei 2028
NCT06456580	<i>Telitacicept</i>	<i>inhibitor sel B tidak langsung</i>	<i>Industrial</i>	3	Tidak tercatat	April 2026
NCT06447597	<i>B007</i>	<i>Imunoglobulin</i>	<i>Industrial</i>	2-3	Non-US	Juni 2026

NCT06435312	Zilucoplan	Inhibitor komplemen	Industrial	3	Tidak tercatat	Oktober 2027
NCT06414954	NMD670	inhibitor kolinesterase	Industrial	2	Tidak tercatat	November 2025
NCT06371040	CD-19-BCMA targeted CAR-T	inhibitor sel B langsung	Non-industri	1	Non-US	Maret 2025
NCT06359041	CABA-201	inhibitor sel B langsung	Industrial	1-2	US	September 2029
NCT06342544	Rituximab	inhibitor sel B langsung	Non-industri	3	Tidak tercatat	Juni 2028
NCT06298552	Efgartigimod	Inhibitor FcRn	Industrial	3	US	Juli 2025
NCT06282159	DNTH103	inhibitor kolinesterase	Industrial	2	US	Desember 2025
NCT06221501	Efgartigimod	Inhibitor FcRn	Non-industri	2	Tidak tercatat	Desember 2026
NCT06193889	KYV-101	inhibitor sel B langsung	Industrial	2	Tidak tercatat	Mei 2026
NCT06106672	CNP-106		Industrial	1-2	US	Juni 2026
NCT05919407	Pyridostigmine	inhibitor kolinesterase	Non-industri	3	Non-US	September 2024
NCT05868837	Rituximab	inhibitor sel B langsung	Non-industri	3	Non-US	Agustus 2025
NCT05828225	CD-19 CAR-T	inhibitor sel B langsung	Non-industri	1	Non-US	April 2026
NCT05737160	Telitacicept	inhibitor sel B tidak langsung	Industrial	3	Non-US	Desember 2026
NCT05716035	Tocilizumab	inhibitor sel B tidak langsung	Non-industri	2-3	Non-US	Juli 2024
NCT05644561	Ravulizumab	Inhibitor komplemen	Industrial	3	US	Juli 2026
NCT05556096	ALXN1720	Inhibitor komplemen	Industrial	3	US	Agustus 2025
NCT05514873	Zilucoplan	Inhibitor komplemen	Industrial	3	US	Maret 2024
NCT05451212	MuSK-CAART	inhibitor sel B langsung	Industrial	1	US	Oktober 2028
NCT05403541	Batoclimab	Inhibitor FcRn	Industrial	3	US	Maret 2024
NCT05374590	Efgartigimod	Inhibitor FcRn	Industrial	2-3	US	September 2028
NCT05332210	HBM9161	Inhibitor FcRn	Industrial	3	Non-US	September 2023
NCT05070858	Pozelimab dan Cemdisiran	Inhibitor komplemen	Industrial	3	US	Agustus 2025
NCT05067348	Tocilizumab	inhibitor sel B tidak langsung	Non-industri	2	Non-US	Maret 2024
NCT04980495	Efgartigimod	Inhibitor FcRn	Industrial	3	US	Agustus 2023
NCT04963270	Satralizumab	inhibitor sel B tidak langsung	Industrial	3	US	Januari 2024
NCT04951622	Nipocalimab	Inhibitor FcRn	Industrial	3	US	November 2023
NCT04833894	Efgartigimod	Inhibitor FcRn	Industrial	2-3	US	Agustus 2024
NCT04818671	Efgartigimod	Inhibitor FcRn	Industrial	3	US	Desember 2024
NCT04728425	SCIG dan IVIG	Imunoglobulin	Non-industri	2	US	Juni 2023
NCT04524273	Inebilizumab	inhibitor sel B langsung	Industrial	3	US	Mei 2024
NCT04225871	Zilucoplan	Inhibitor komplemen	Industrial	3	US	Juni 2026
NCT04146051	Descartes-08	inhibitor sel B langsung	Industrial	2	US	Maret 2025

Uji coba klinis yang sedang berjalan mencakup pada seluruh jenis mekanisme aksi, baik secara imunosupresif atau secara simptomatik seperti *menginhibisi kolinesterase* (Menon dkk., 2020). Uji coba terkontrol secara acak sendiri adalah sebuah baku emas percobaan

keamanan dan kegunaan dari sebuah produk medis, baik obat maupun intervensi. Obat-obatan pada sistem saraf termasuk dalam obat-obatan dengan frekuensi paparan berkepanjangan sehingga uji coba klinis pada obat tersebut perlu dilakukan dengan desain uji coba yang dapat menggambarkan keamanan dan khasiat pada aplikasi penggunaannya di masa depan. Data yang tersedia pada *Clinicaltrials.gov* tidak cukup untuk membuktikan karakterisasi rinci dari durasi penelitian pada tahap intervensi dan tahap lanjutan (observasi) walaupun jumlah penelitian terdaftar pada setiap fase tercatat (Yuan dkk., 2021).

Sesuai dengan fungsinya, maka uji klinis digunakan sebagai penemuan obat baru yang dapat digunakan pada suatu penyakit (*New Chemical Entity*), kemajuran kombinasi obat, agen obat lama untuk kondisi medis yang belum pernah ditangani dengan agen obat tersebut, dan percobaan pada agen obat lama di negara lain (Kandi & Vadakedath, 2023). Saat ini uji klinis terapi MG yang berjalan mencakup berbagai fungsi tersebut.

Sebagai perbandingan, penelitian serupa milik Li dkk. (2024) yang menggunakan data 2007 – 2023 dari *Clinicaltrials.gov*, uji coba juga didominasi dengan sponsor industrial dan uji klinis fase 3. Perbedaan terdapat pada mekanisme kerja, di mana pada penelitian tersebut didominasi oleh *inhibitor FcRn* sedangkan studi ini menemukan lebih banyak inhibitor sel B langsung.

Kesimpulan

Sebanyak 36 uji klinis aktif pada partisipan dewasa dilaksanakan untuk terapi medikamentosa MG. Uji didominasi pada Fase 3, didanai secara industrial, dan menargetkan inhibisi sel B secara langsung. Keragaman dalam fungsi uji klinis yang dilaksanakan dan mekanisme aksi dari agen obat tergolong beragam. Data ini telah membuka prespektif perkembangan yang baik untuk penemuan rejimen obat pada MG. Penelitian lebih lanjut untuk meninjau hasil setiap uji klinis perlu dilakukan untuk melihat hasil/luaran perkembangan uji klinis yang ada saat ini. Pengembangan informasi karakteristik uji coba yang dicantumkan pada basis data juga harus dilakukan untuk memberikan informasi yang lebih rinci.

Bibliography

- Alhaidar, M. K., Abumurad, S., Soliven, B., & Rezanía, K. (2022). Current Treatment of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(6), 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
- Cummings, J., Zhou, Y., Lee, G., Zhong, K., Fonseca, J., & Cheng, F. (2024). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *10*(2). <https://doi.org/10.1002/trc2.12465>
- Dresser, L., Wlodarski, R., Rezanía, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(11), 2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
- Farmakidis, C., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2018). Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*, *36*(2), 311–337. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.011>
- Jaretzki, A., Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keeseey, J. C., Penn, A. S., & Sanders, D. B. (2000). Myasthenia gravis. *Neurology*, *55*(1), 16–23. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.1.16>

- Kaminski, H. J., Sikorski, P., Coronel, S. I., & Kusner, L. L. (2024). Myasthenia gravis: the future is here. *Journal of Clinical Investigation*, *134*(12). <https://doi.org/10.1172/JCI179742>
- Kandi, V., & Vadakedath, S. (2023). Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.35077>
- Li, X., Chen, J., Wang, Y., Zheng, S., Wan, K., & Liu, X. (2024). Registered trials on novel therapies for myasthenia gravis: a cross-sectional study on ClinicalTrials.gov. *Scientific Reports*, *14*(1), 2067. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52539-w>
- Menon, D., Barnett, C., & Bril, V. (2020). Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00538>
- Nair, S. S., & Jacob, S. (2023). Novel Immunotherapies for Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets and Therapy*, *Volume 12*, 25–45. <https://doi.org/10.2147/ITT.S377056>
- Rahman, Md. M., Islam, Md. R., & Dhar, P. S. (2023). Myasthenia gravis in current status: epidemiology, types, etiology, pathophysiology, symptoms, diagnostic tests, prevention, treatment, and complications – correspondence. *International Journal of Surgery*, *109*(2), 178–180. <https://doi.org/10.1097/JS9.000000000000164>
- Sánchez-Tejerina, D., Sotoca, J., Llaurodo, A., López-Diego, V., Juntas-Morales, R., & Salvado, M. (2022). New Targeted Agents in Myasthenia Gravis and Future Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(21), 6394. <https://doi.org/10.3390/jcm11216394>
- Suresh, A. B., & Asuncion, R. M. D. (2023). *Myasthenia Gravis*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>
- Yuan, C., Ryan, P. B., Ta, C. N., Kim, J. H., Li, Z., & Weng, C. (2021). From clinical trials to clinical practice: How long are drugs tested and then used by patients? *Journal of the American Medical Informatics Association*, *28*(11), 2456–2460. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocab164>