

vá četnost odpovědí, konfirmovaná dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Dalším ukazatelem bylo trvání léčebné odpovědi, přežití bez progresu a celková přežití.

Výsledky klinického hodnocení prezentuje tabulka 2. Celková objektivní četnost léčebných odpovědí dosáhla 33%, avšak více než třetina pacientů (36,4%) vykázala progresivní onemocnění. Léčba avelumabem prokázala signifikantní schopnost udržení léčebných odpovědí, naprostá většina pacientů (93%) si udržela léčebný efekt po dobu více než 6 měsíců.

### Mechanismus účinku a farmakologické vlastnosti cemiplimabu a avelumabu

Cemiplimab i avelumab jsou plně humánní protilátky, které jsou vyráběny technologií rekombinantní DNA v suspenzní kultuře ovariálních buněk křečička čínského. Jejich rozdílností je cílový antigen. V případě cemiplimabu je to receptor PD-1 (Programmed cell Death protein 1), v případě avelumabu je to jeho ligand PD-L1. Oba léky tedy blokují tutéž signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Receptor PD-1 je exprimován na membráně různých subtypů T lymfocytů. Za normálních podmínek dochází při navázání receptoru PD-1 na jeho ligandy PD-L1 či PD-L2, exprimované na antigen prezentujících i nádorových buňkách, k inhibici funkce T lymfocytů. Při selektivní blokaci receptoru PD-1 či jeho ligandu PD-L1 monoklonální protilátkou je tento inhibiční signál přerušen a tím dochází k posílení protinádorové aktivity imunitního systému závislé na T lymfocytech. Posilována je jejich proliferace, cytotoxická aktivita a sekrece cytokinů.

V případě avelumabu byla navíc prokázána indukce přímého rozpadu nádorových buněk prostřednictvím NK buněk na podkladě buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) (7). Schémata účinku obou imunoterapeutik uvádí obrázky 1 a 2.

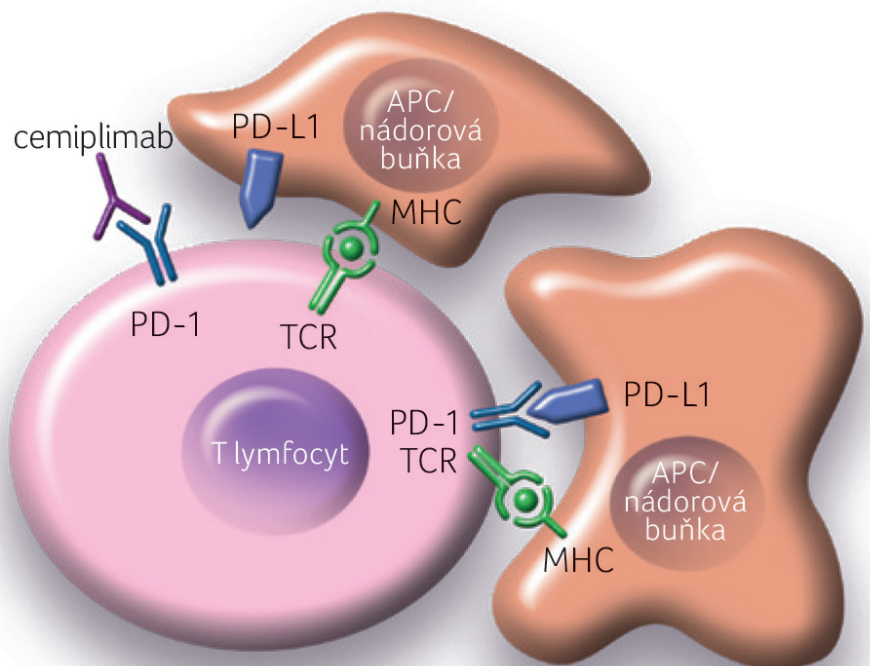
U části pacientů léčených cemiplimabem či avelumabem byl zjištěn vznik **imunogenicity**, tedy tvorby protilátek namířených proti konkrétní monoklonální protilátce. Imunogenita neovlivňovala v klinických hodnoceních léků farmakokinetické vlastnosti ani účinnost léčby (5, 7).

**Tab. 2.** Výsledky účinnosti avelumabu v klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200 (6)

Nejlepší celková odpověď	N = 88 procento (počet pacientů)
kompletní odpověď	11,4 % (10)
částečná odpověď	21,6 % (19)
stabilizace onemocnění	10,2 % (9)
progresivní onemocnění	36,4 % (32)
nehodnotitelné	20,5 % (18)
<b>Objektivní četnost odpovědí</b>	<b>33 %</b>
<b>Trvání odpovědi</b>	<b>n = 29</b>
medián (v měsících)	40,5
rozpětí (v měsících)	2,8–41,5
trvání ≥ 6 měsíců	93 %
trvání ≥ 1 rok	71 %
trvání ≥ 2 roky	67 %
trvání ≥ 3 roky	52 %

**Obr. 1.** Mechanismus účinku cemiplimabu

Monoklonální protilátka cemiplimab se selektivně váže na receptor PD-1 (Programmed cell Death 1), který je exprimován na membráně různých typů T lymfocytů. Interakce receptoru PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány zejména na antigen prezentujících buňkách a nádorových buňkách, způsobuje utlumení funkce T lymfocytů. Blokádou této interakce cemiplimabem dochází k posílení protinádorové imunitní odpovědi závislé na T lymfocytech (schéma převzato z (8) se svolením redakce)



APC – Antigen-Presenting Cell, MHC – Major Histocompatibility Complex, TCR – T-cell Receptor

Klinicky významné interakce imunoterapeutik s běžně užívanými léky nejsou známy, a to vzhledem k tomu, že imunoterapeutika nejsou metabolizována prostřednictvím cytochromu P450 tak, jako většina běžných xenobiotik.

Vzhledem k tomu, že pro efekt imunoterapie je nutná nealterovaná funkce imunitního systému, je obecně kontraindikována dlouhodobá systémová kortikoterapie či jiná imunosupresivní terapie v průběhu immuno-

terapie. SPC imunoterapeutik obvykle explicitně udává maximální toleranci dlouhodobé kortikoterapie v dávce 10 mg prednisonu denně či jeho ekvivalentu (tj. dexametasonu 1,5 mg denně či metylprednisolonu 8 mg denně). Stejná omezení platí pro cemiplimab a avelumab. Vyšší dávka systémového kortikosteroidu může snížit farmakodynamickou aktivitu imunoterapeutika a tím i jeho efekt. Indikována je však systémová kortikosteroidní či jiná systémová imunosupresivní terapie