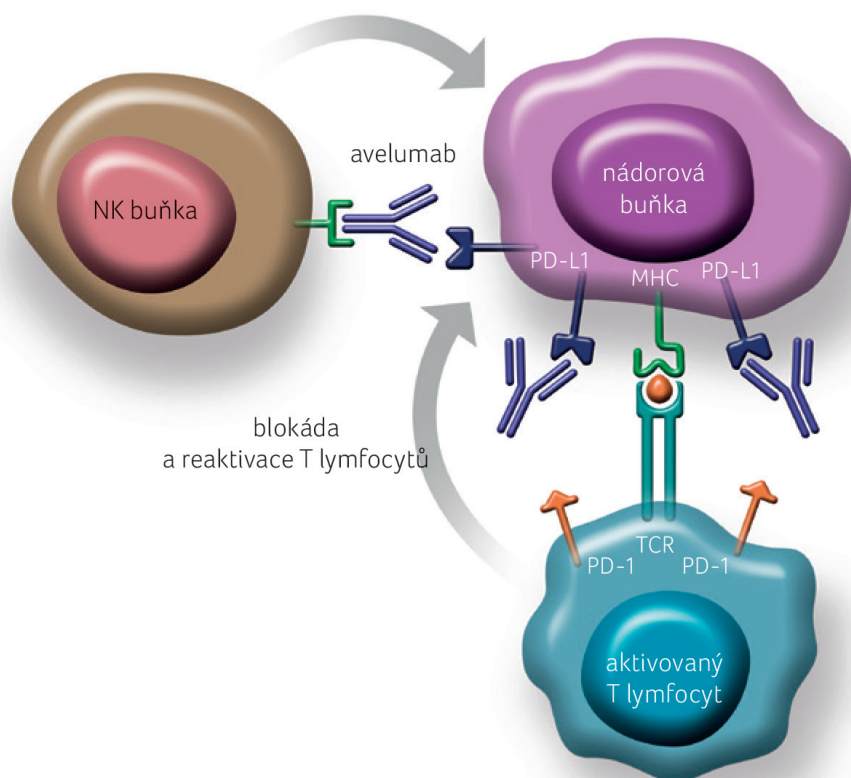


Obr. 2. Mechanismus účinku avelumabu

Monoklonální protilátka avelumab se selektivně váže na ligand receptoru PD-1 (tzn. PD-L1 – Programmed cell Death Ligand 1), který je exprimován na membráně antigen prezentujících i nádorových buněk. Efekt blokády této signální dráhy avelumabem je analogický efektu cemiplimabu. V případě avelumabu se však zároveň uplatňuje přímý cytotoxický efekt NK buněk na podkladě ADCC (schéma převzato z (9) se svolením redakce)



ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, MHC – Major Histocompatibility Complex, NK – Natural Killer, TCR – T-cell Receptor

v průběhu imunoterapie ke zvládnutí imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (viz dále) (5, 7).

Nežádoucí účinky cemiplimabu a avelumabu

Nežádoucí účinky cemiplimabu a avelumabu jsou imunitně zprostředkovanými (immune-related Adverse Events, irAEs) a svým charakterem se v principu neliší od nežádou-

cích účinků jiných imunoterapeutik inhibujících signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Jejich grading a management se zakládá na kritériích CTCAEv5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0) z roku 2017. Hodnocení je pětistupňové, přičemž stupeň 5 značí fatální AE.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků **cemiplimabu** byla hodnocena v nekontrolovaných klinických studiích u 591 pacientů.

Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků cemiplimabu shrnuje tabulka 3 (5).

Z hlediska četnosti byl u cemiplimabu nejčastěji identifikován hypotyreoidismus (v 7,1 %), na druhém místě pak pneumonitida (v 3,7 %) se střední dobou trvání 21,5 dne a se dvěma případy fatální pneumonitidy. U poloviny pacientů s pneumonitidou byla léčba permanentně vysazena.

Nejčasnějším irAE byla hepatitida se střední dobou do vzniku jednoho měsíce, na druhém místě pak kožní toxicita se střední dobou do vzniku 1,5 měsíce.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků **avelumabu** byla hodnocena ve výše zmíněném klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200, výsledky shrnuje tabulka 4 (6).

Z hlediska četnosti byl u avelumabu nejčastěji identifikován hypotyreoidismus (v 5,7%) a kožní toxicita ve formě exantému, erytému či pruritu.

Velmi vzácnými příklady irAEs zjištěnými v průběhu léčby cemiplimabem i avelumabem byla neurologická toxicita ve formě myasthenia gravis, Guillainova–Barrého syndromu či periferní neuropatie a revmatologická toxicita ve formě artralgií či artritidy (5, 7).

Vzácně byly při aplikaci imunoterapie včetně cemiplimabu a avelumabu popisovány případy **reakcí spojených s podáním infuze** (5, 7). Nejčastějšími symptomy je pyrexie, nauzea, zvracení, bolest břicha, zimnice a návaly horka.

Zvládnutí irAEs při léčbě cemiplimabem a avelumabem se v zásadě neliší od managementu irAEs při léčbě jinými imunoterapeutiky, které inhibují signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Tab. 3. Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků cemiplimabu (5)

N = 591	Procento (počet pacientů)	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Permanentní vysazení	Střední doba do vzniku (v měsících)	Střední doba trvání (ve dnech)
Pneumonitida	3,7 % (22)	1,0% (6)	0,3% (2)	0,3% (2)	1,9% (11)	3,8	21,5
Kolitida	1,2 % (7)	0,3% (2)	0	0	0,2% (1)	3,8	30
Hepatitida	1,9% (11)	1,5% (9)	0,2% (1)	0,2% (1)	0,8% (5)	1,0	15
Hypotyreoidismus	7,1 % (42)	0,2% (1)	0	0	0	4,2	NA
Hypertyreoidismus	1,9% (11)	0,2% (1)	0	0	0	1,9	NA
Adrenální insuficience	0,5 % (3)	0,2% (1)	0	0	0	11,5	NA
Hypofyzitida	0,2% (1)	0,2% (1)	0	0	0	NA	NA
Diabetes mellitus 1. typu	0,7% (4)	0,2% (1)	0,5% (3)	0	0,2% (1)	2,3	NA
Kožní toxicita	2,0% (12)	1,0% (6)	0	0	0,3% (2)	1,5	132
Nefritida	0,5% (3)	0,3% (2)	0	0	0,2% (1)	1,8	18

NA – Not Applicable