

# Co je dobré vědět o léčbě monoklonálními protilátkami



**Blanka Říhová**

*Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i.*

# Monoklonální protilátky

objevitelé

Georges J.F.Köhler

César Milstein

Nobelova cena 1984

# Tři J monoklonálních protilátek

- ▲ **Jedinečná specifita**
- ▲ **Jedinečná účinnost**
- ▲ **Jednoduché podání**

**Nejvýznamnějšími antigeny jsou**



**proteiny**



**komplexní polysacharidy**



**lipidy**



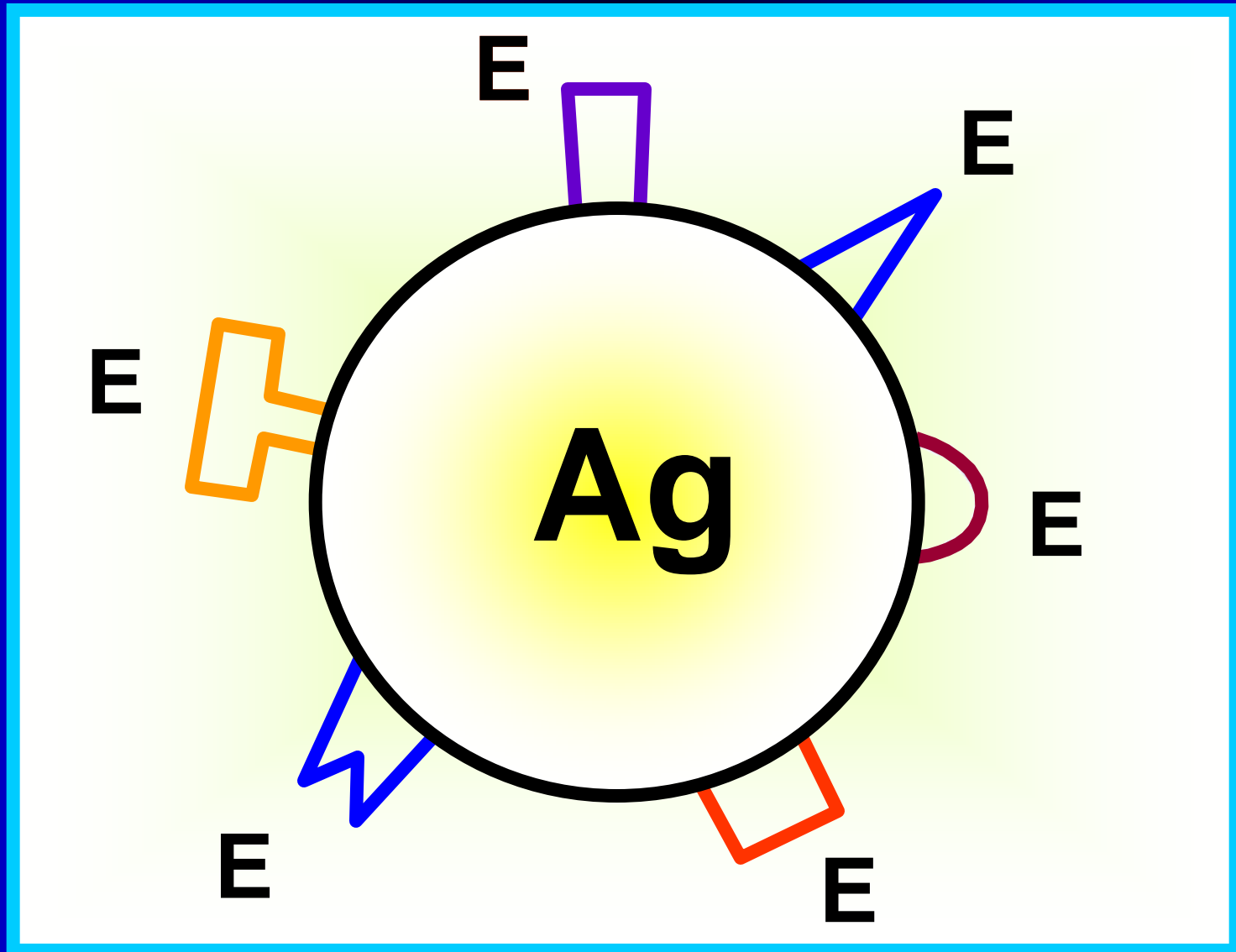
**lipoproteiny**

**Malá oblast molekuly antigenu,  
která je rozeznávána imunitními  
receptory se nazývá**



**Epitop**

# E = epitop

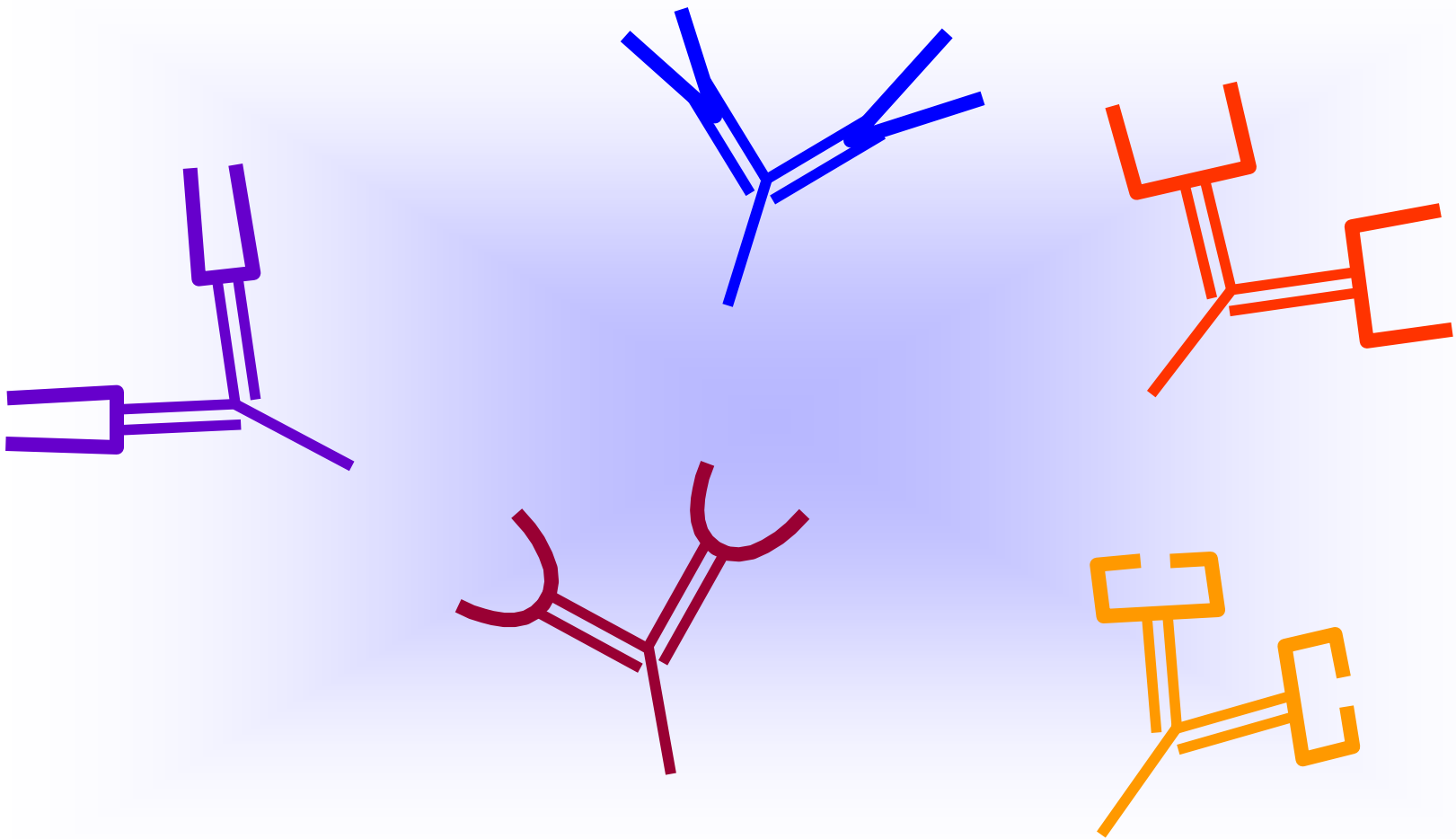


**Protilátková odpověď i proti  
nejjednodušším antigenům**

**je většinou**

**polyklonální**

# Polyklonální protilátky





**Výsledkem záměrné imunizace  
experimentálního zvířete**

**je pak polyklonální antisérum  
reagující**

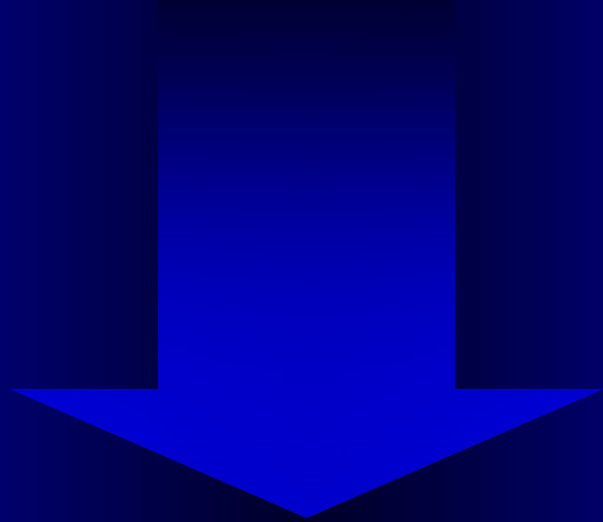
**s řadou epitopů na určitém  
antigenu**

**je to směs stovek nebo spíše tisíců  
individuálně více či méně odlišných  
molekul**

## **imunoglobulinů**

**produktů velkého počtu různých  
klonů plazmocytů**

# Třídy protilátek – isotypy



IgA, IgD, IgE, **IgG**, IgM

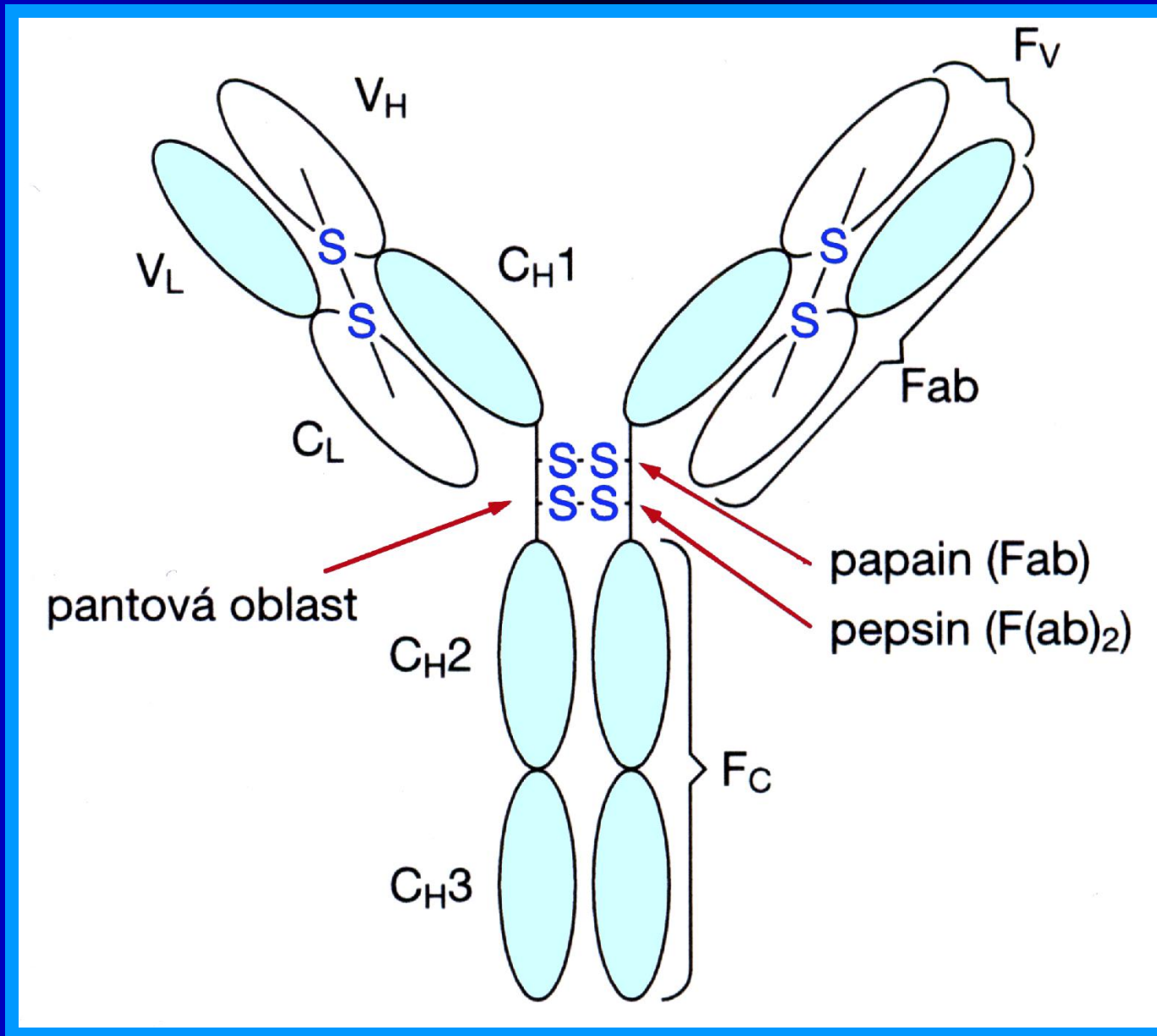
# Koncentrace v séru mg/ml



**IgA, IgD, IgE, IgG, IgM**

1.4 – 4.0	17-450 ng/ml	0.003-0.04	8.0 – 16.0	0.5-2.0
-----------	--------------	------------	------------	---------

# Strukturní prvky molekuly IgG

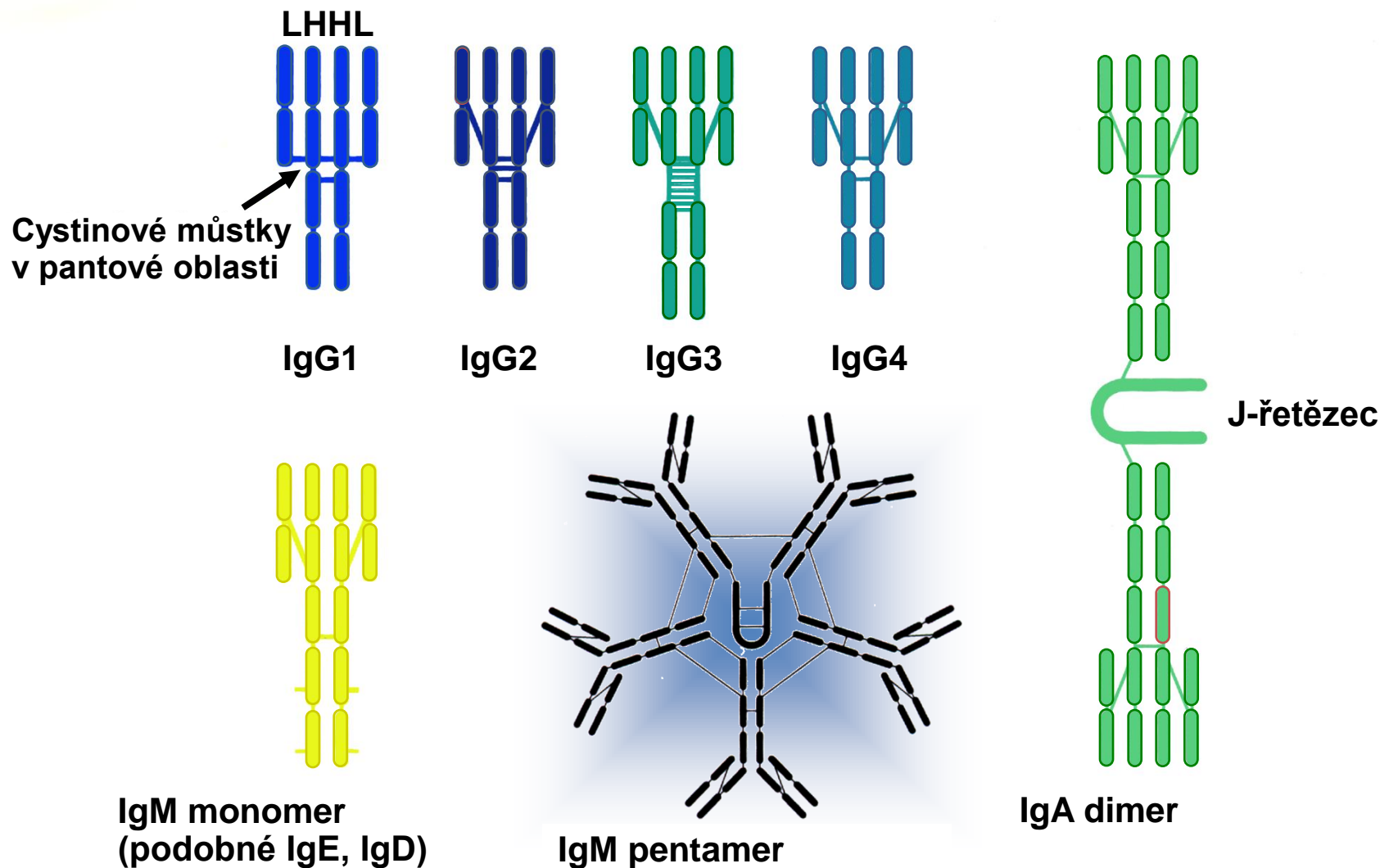


# IgG – podtřídy

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

Repatha (evolocumab) patří k IgG2  
podtřídě

# Charakteristické rysy jednotlivých izotypů lidských imunoglobulinů



**IgG1**

**IgG2**

**IgG3**

**IgG4**

**koncentrace  
v séru mg/ml**

**9**

**3**

**1**

**0.5**

**poločas rozpadu  
dny**

**23**

**23**

**8**

**23**



**IgG1**

**IgG2**

**IgG3**

**IgG4**

**% celkového  
IgG**

**67**

**22**

**7**

**4**

**přechod přes  
placentu**

**+++**

**+ -**

**+++**

**+++**

# IgG – podtřídy

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

liší se v Fc části, která zajišťuje efektorové funkce

**Jednotlivé podtřídy IgG  
se liší schopností vázat  
C1 a většinou se dobře  
váží na Fc receptory  
fagocytů**

IgG1

IgG2

IgG3

IgG4

aktivace  
komplementu

++++

++

++++

-

vazba na Fc  
receptory

++++

+

++++

++

**IgG1**

**IgG2**

**IgG3**

**IgG4**

**koncentrace  
v séru mg/ml**

**9**

**3**

**1**

**0.5**

**poločas rozpadu  
dny**

**23**

**23**

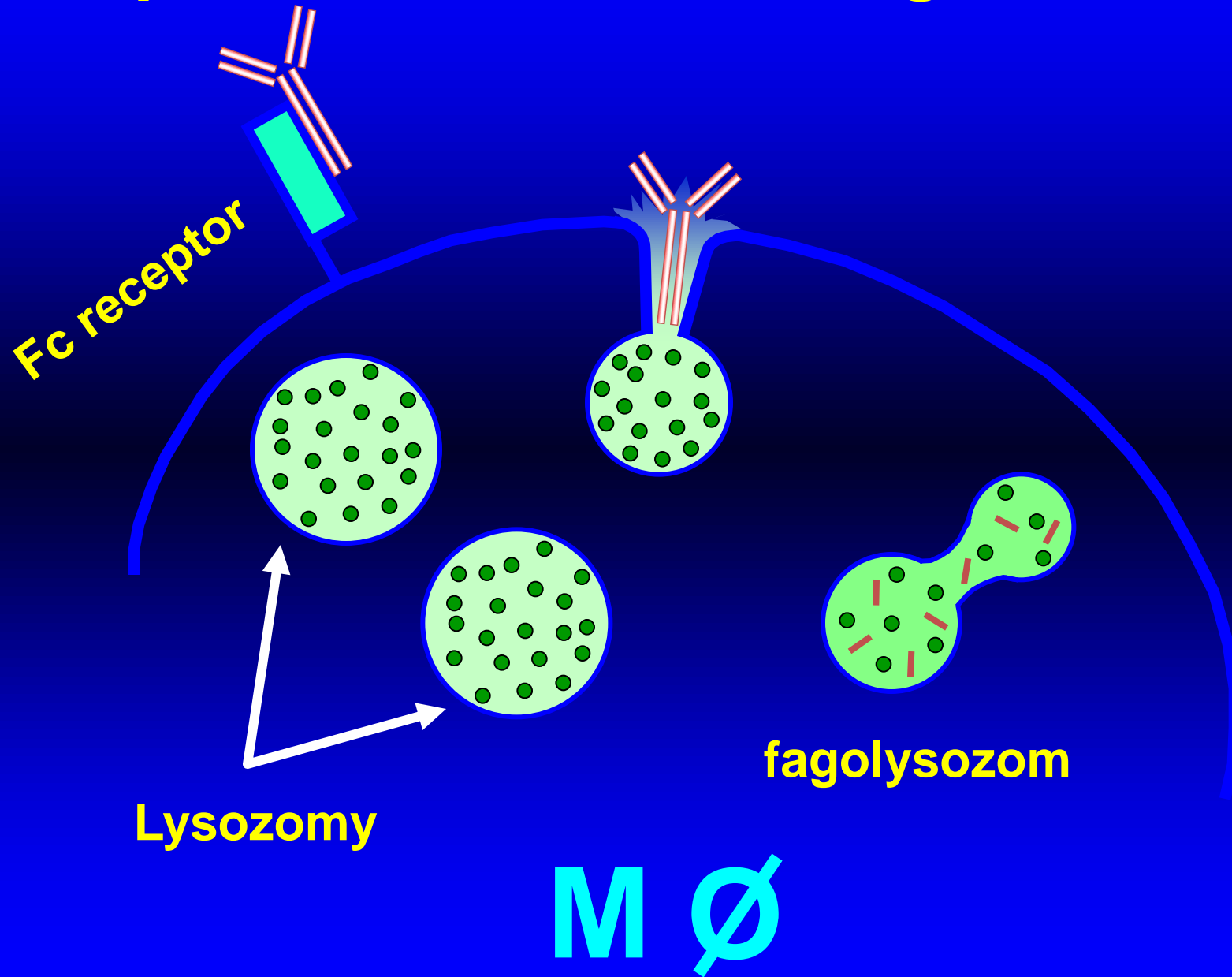
**8**

**23**

# IgG2

**se odstraňuje přes Fc  
receptory  
monocytů/makrofágů**

# Způsob odstraňování IgG z oběhu



# Koncentrace v séru mg/ml



**IgA, IgD, IgE, IgG, IgM**

1.4 – 4.0

0.003-0.04

17-450 ng/ml

8.0 – 16.0

0.5-2.0



**Podané množství  
terapeutické protilátky  
(Repatha)**

**3%**

**celkového množství  
IgG2**

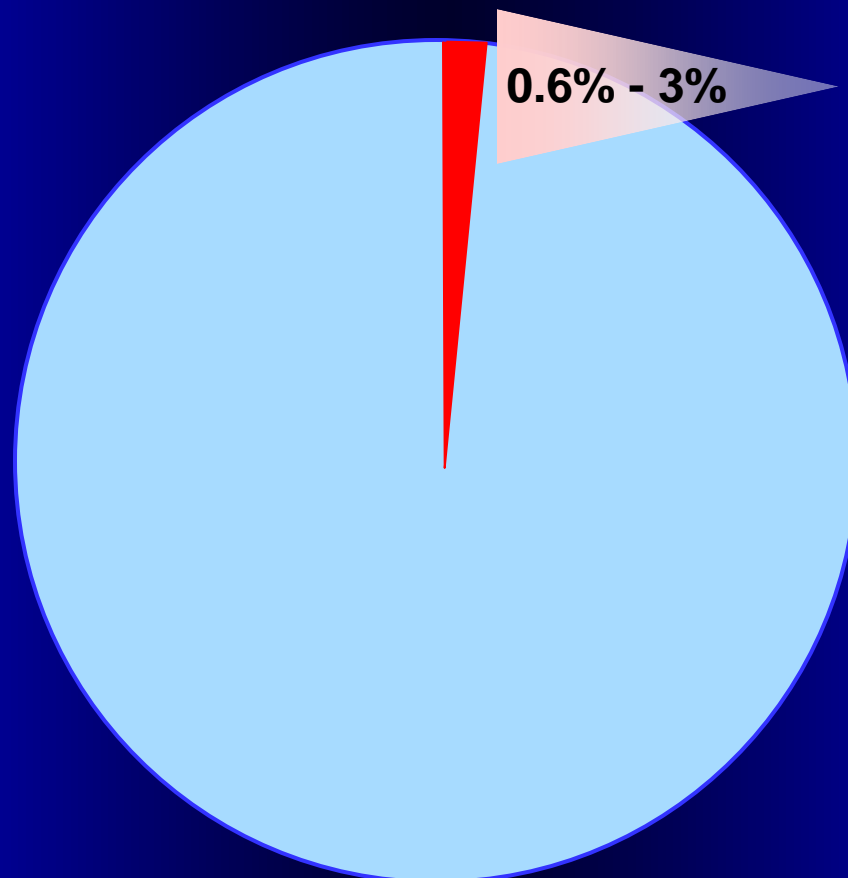
**Podané množství  
terapeutické protilátky  
(Repatha)**

**0.6%**

**celkového množství  
IgG**

# Podíl terapeutického množství Repathy (evolocumabu) na celkové hladině IgG/IgG2 v periferní krvi

Doporučovaná dávka je je 420 mg měsíčně nebo každé dva týdny





**Interakce s léčivý?**

**Většina léčiv se  
odstraňuje pomocí P450**

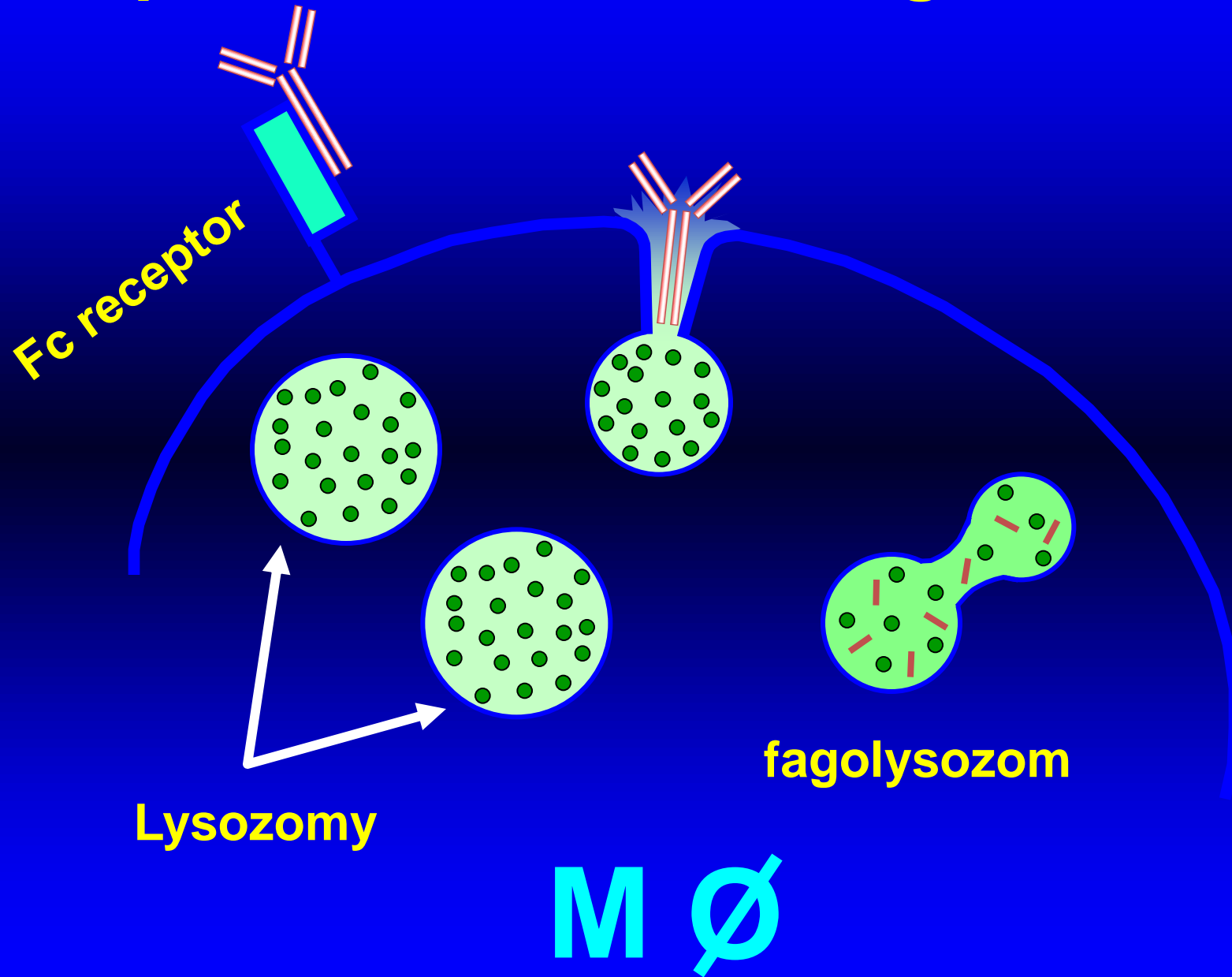
# Cytochromy P450

rodina enzymů zodpovědná  
za  
oxidativní metabolismus  
(odstraňování) řady  
xenobiotik

# IgG2

**se odstraňuje přes Fc  
receptory  
monocytů/makrofágů**

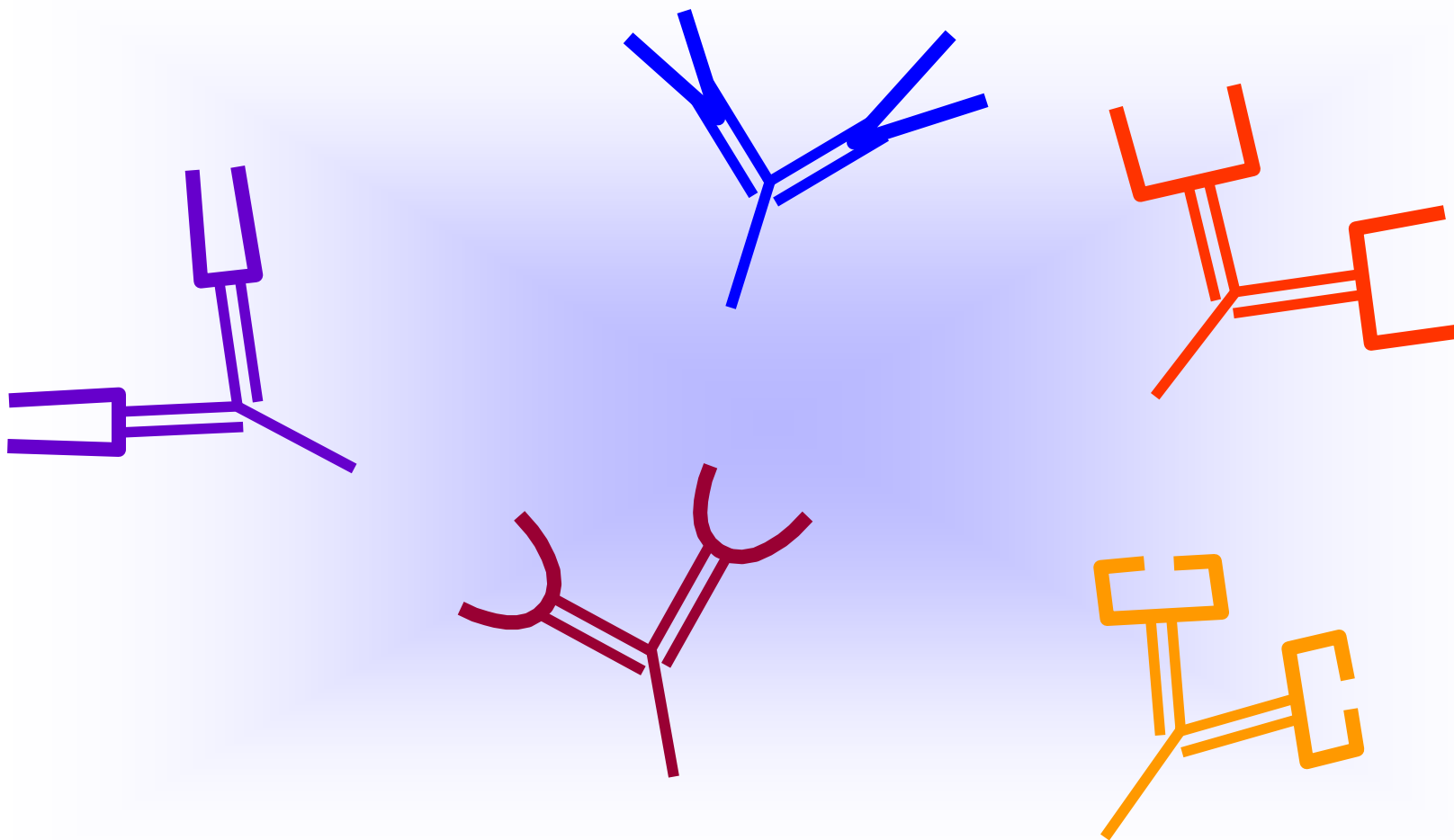
# Způsob odstraňování IgG z oběhu





**Nebyla prokázána  
interakce  
monoklonálních  
protilátek a P450**

# Polyklonální protilátky



# Monoklonální protilátka

je specifická

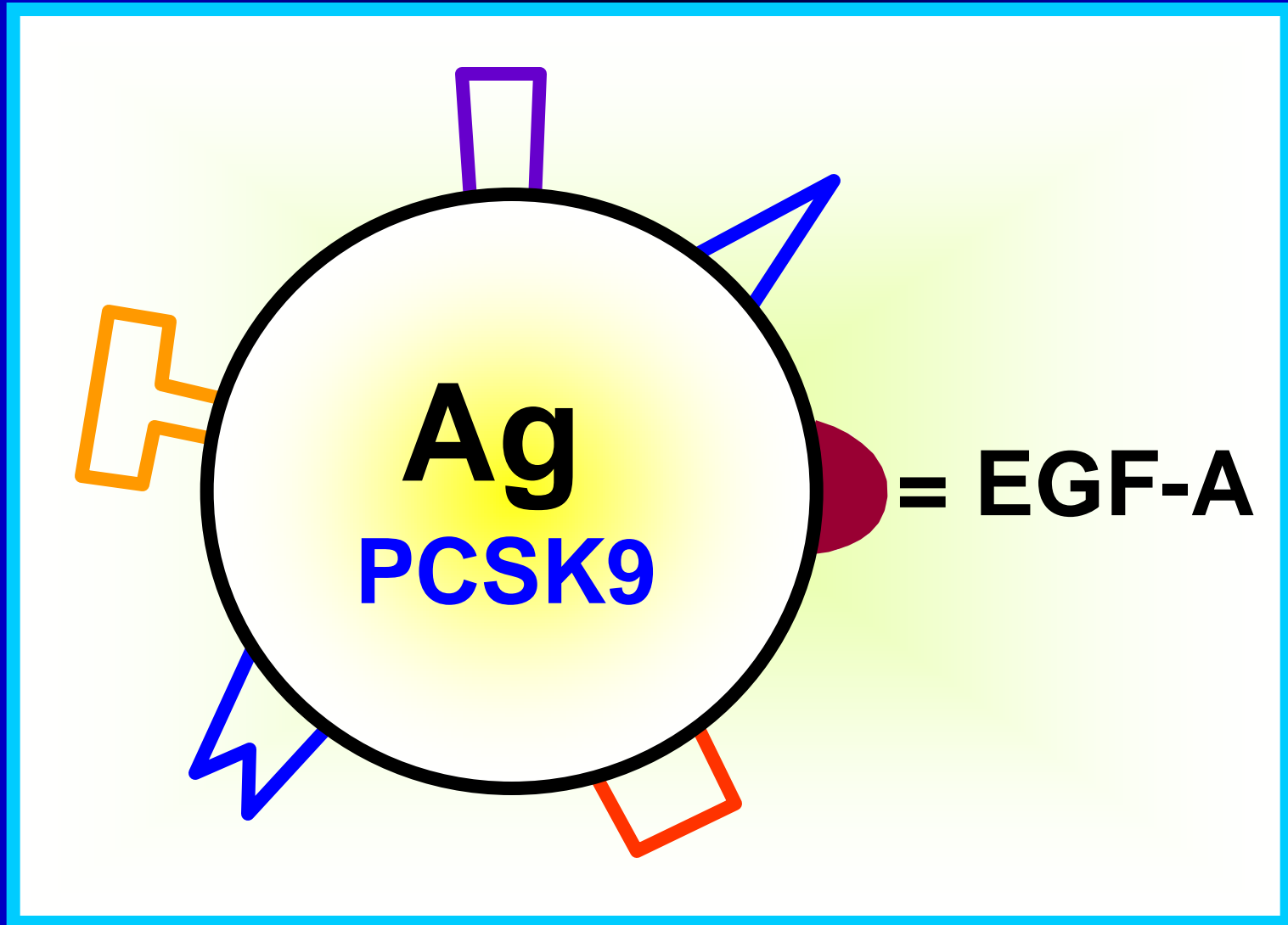
pro jeden epitop na  
antigenu

**Proprotein convertase subtilisin/  
kexin type 9**

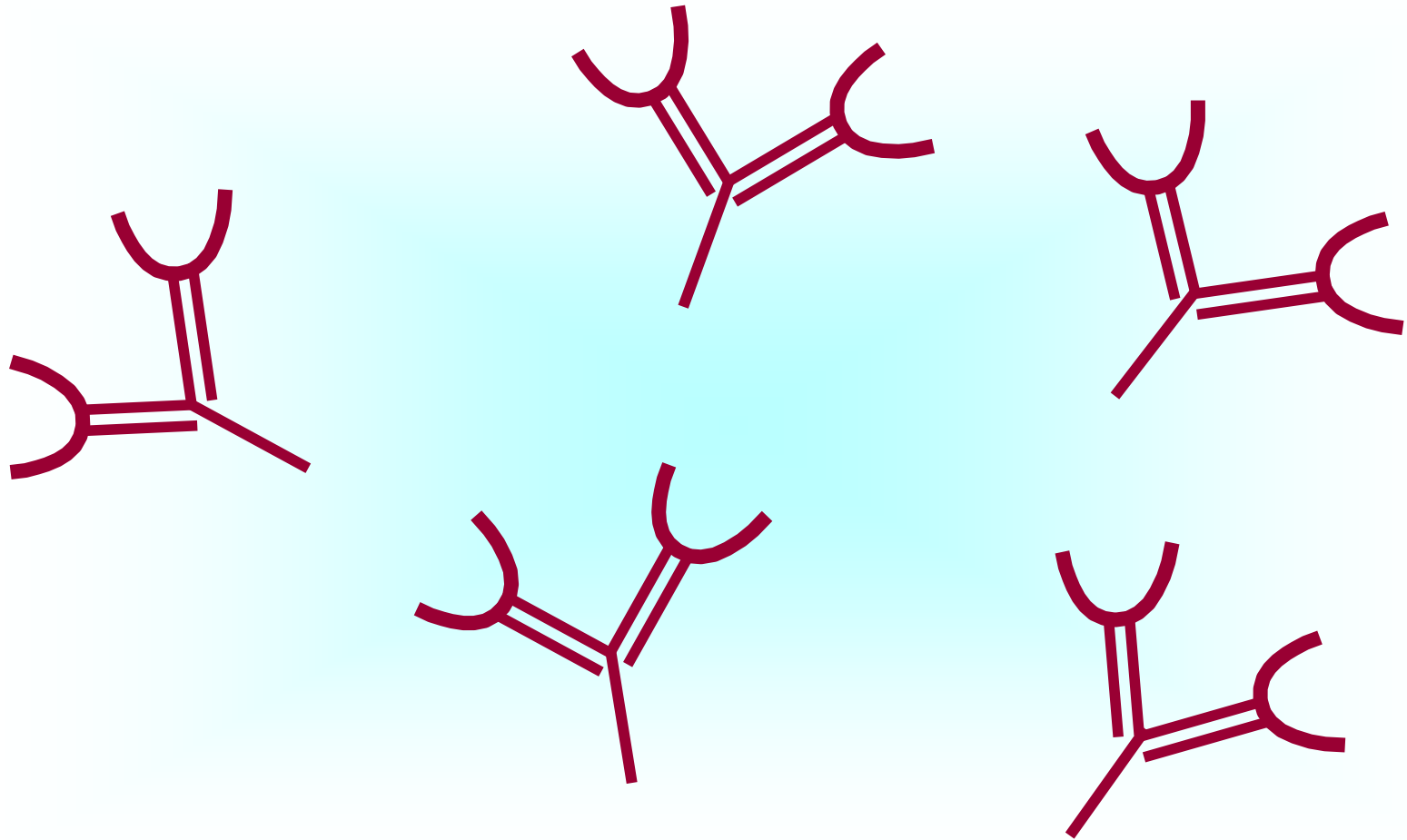
**PCSK9**

# EGF-A

epidermal growth factor-like repeat A



# Monoklonální protilátky anti-EGF-A Repatha - evolocumab



# Monoklonální protilátky

Jsou produktem jednoho klonu  
plazmatických buněk

Mají jednu specifitu

Jsou jednoho izotypu

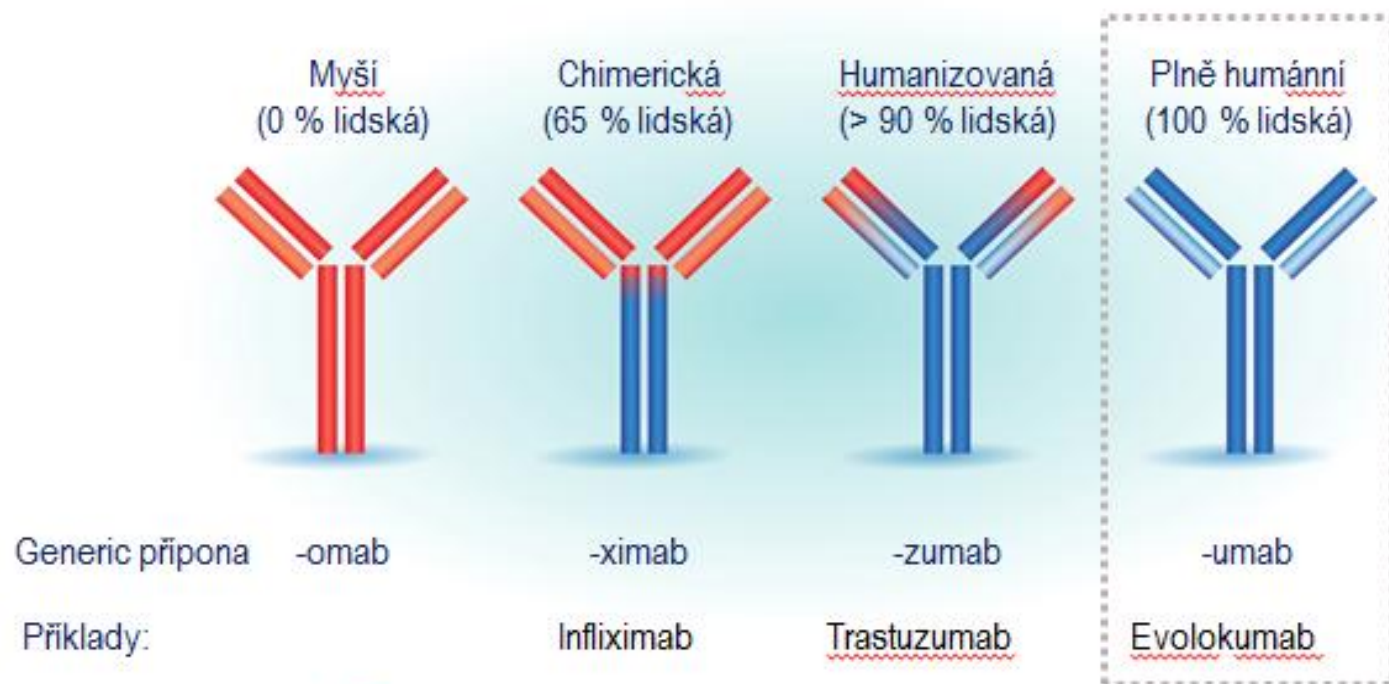
**V současné době k dispozici**



**plně  
humanizované  
monoklonální protilátky**



# Plně humánní protilátky jsou méně imunogenní než ty, které obsahují elementy myších protilátek



Weiner. J Immunother 2006;29:1-9.

Yang et al. Crit Rev Oncol Hematol 2001;38:17-23.

WHO INN (International Nonproprietary Names) Working Document 05.179

# NEUTRALIZAČNÍ PROTILÁTKY

**Pacienti léčení myšimi (krysími)  
monoklonálními protilátkami**

**human-anti mouse  
antibody (HAMA)**

**Repatha**

**(evolocumab)**

# Evolokumab z pohledu imunologa

▶ Monoklonální protilátka

▶ Plně humánní protilátka

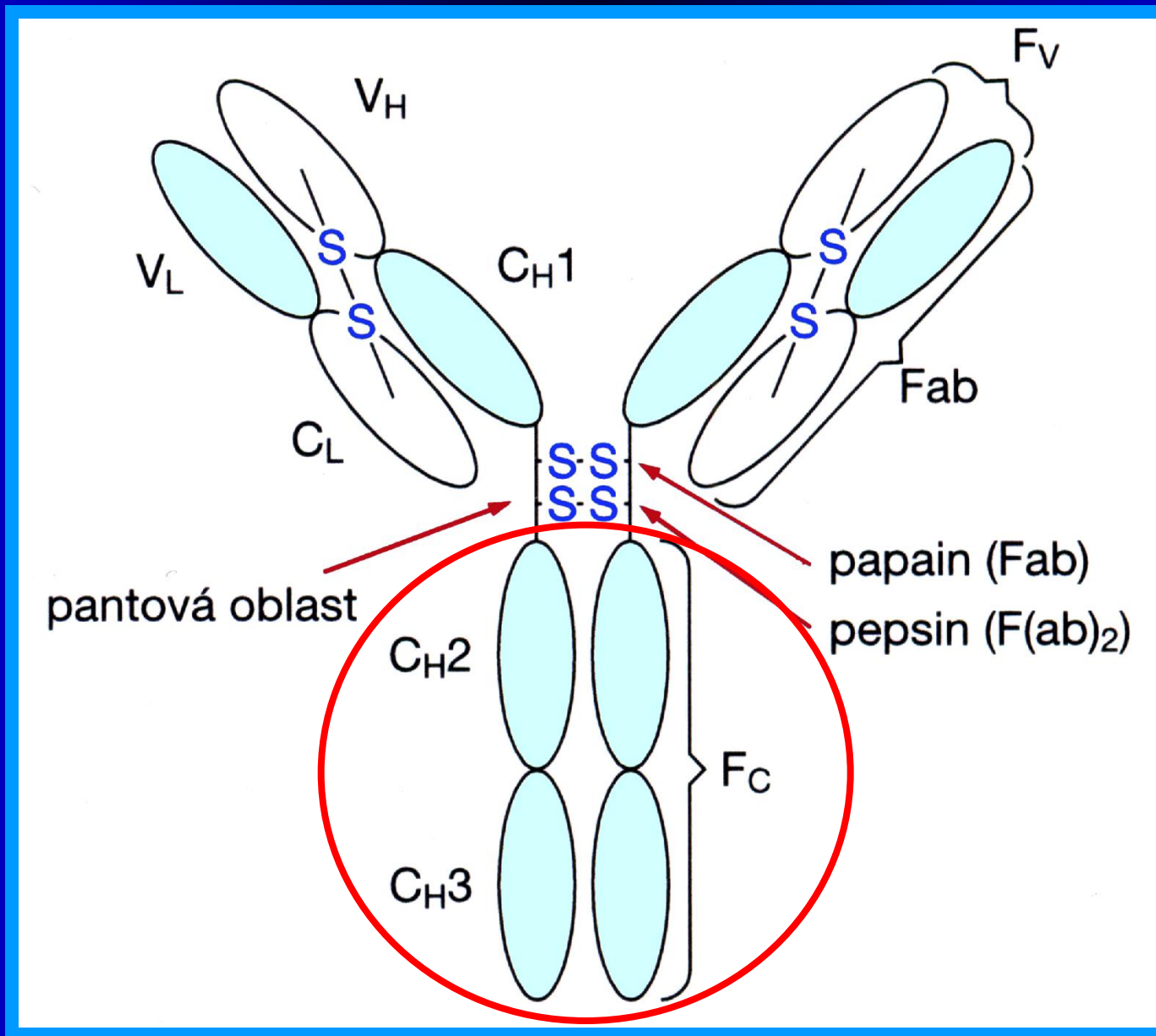
▶ IgG2 protilátka

# Děkuji

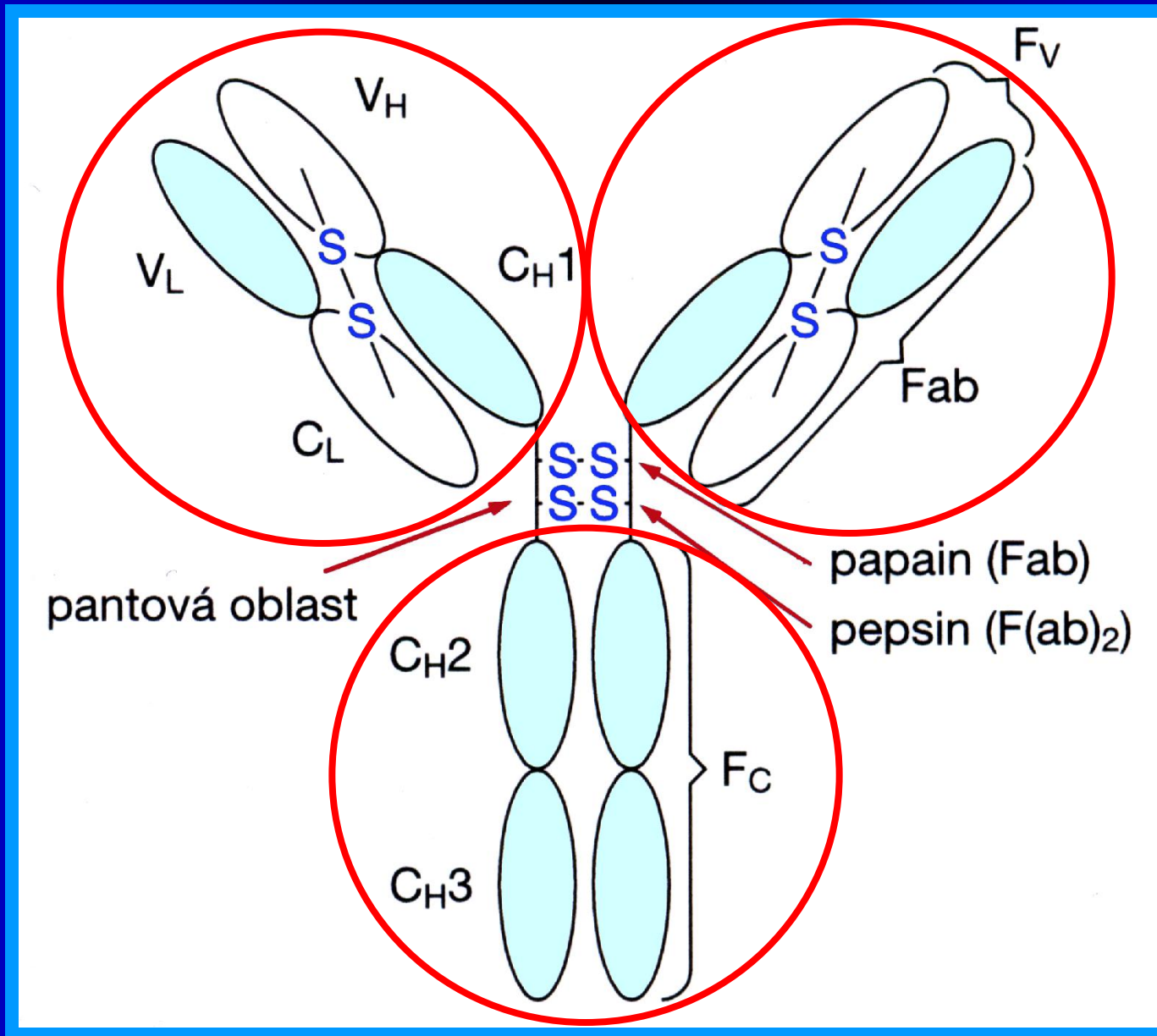


# vám!

# Strukturní prvky molekuly IgG



# Strukturní prvky molekuly IgG





## Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

 Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název léčivého přípravku:** Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce/v předplněném peru.

**Účinná látka a léková forma:** Evolocumabum 140 mg v 1 ml injekčního roztoku.

**Terapeutické indikace:** Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie

u dospělých jako přídavek k dietě a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo, 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky

u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších. Účinek přípravku Repatha na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl dosud stanoven.

**Dávkování a způsob podání:** Přípravek Repatha se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném vyškolení, případně vyškolenou osobou k podávání tohoto přípravku.

*Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých:* Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. *Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů*

*ve věku 12 let a starších:* Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou

420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

**Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Porucha funkce ledvin: Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebyli studováni a u této skupiny pacientů lze přípravek Repatha používat s opatrností. Porucha funkce jater: Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. Suchý přírodní kaučuk: Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce.

**Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** S přípravkem Repatha nebyly provedené žádné formální lékové studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Repatha byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem.

Při použití kombinace statinu a přípravku Repatha není nutná úprava dávky statinu.

**Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka.

**Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v hlavních klinických kontrolovaných studiích u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (4,8 %), infekce horních cest dýchacích (3,2 %), bolest zad (3,1 %), artralgie (2,2 %), chřipka (2,3 %) a nauzea (2,1 %). Bezpečnostní profil u populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií odpovídal profilu prokázanému u populace pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií.

**Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku/pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 týdne.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko

**Registrační číslo EU/1/15/1016/003**

**Datum revize textu:** červenec 2015

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



