

# Terapeutické monoklonální protilátky v klinické laboratoři

Malíčková, K.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

## SOUHRN

Léčba monoklonálními protilátkami je formou imunoterapie, která využívá monospecifické vazby monoklonálních protilátek na cílové proteiny nebo jiné buněčné struktury, a jejímž cílem je stimulace odpovědi pacientova imunitního systému vůči těmto cílovým strukturám. Aktuálně je schváleno pro léčebné využití 50 monoklonálních protilátek a ve vývoji je mnoho dalších druhů. Terapeutické monoklonální protilátky vykazují interindividuální variabilitu účinku a nežádoucích reakcí, se kterou je v praxi potřebné počítat. Monitorování sérových hladin léčiv a protilátek proti nim přispívá k individualizaci léčby, personalizaci dávkování a tím k optimalizaci léčby a nákladů na tuto finančně velmi náročnou léčebnou modalitu.

**Klíčová slova:** Monoklonální protilátky, účinnost, nežádoucí účinky, údolní koncentrace, imunogenicitu, protilátky proti biologickým léčivům.

## SUMMARY

### Malíčková, K.: Therapeutic monoclonal antibodies in clinical laboratory

Monoclonal antibody therapy is a form of immunotherapy that uses monoclonal antibodies to bind monospecifically to certain proteins or cells. This may then stimulate the patient's immune system to attack those targets. About 50 monoclonal antibodies are currently accepted for clinical use as therapeutics, with many others been at various trial stages. Therapeutic monoclonal antibodies display an interindividual variability in their efficacy and side effects, which must be taken into consideration in clinical praxis. Biological monitoring of serum drug levels and antibodies to these drugs allowing for individualized prescription and dose adjustments may lead to therapeutic optimization and limitation of the high costs of this kind of treatment.

**Keywords:** Monoclonal antibodies, efficacy, side effects, trough levels, immunogenicity, anti-drug antibodies.

## Úvod

Monoklonální protilátky jsou produktem jediného klonu B lymfocytů, jsou namířeny specificky proti jediné antigenní determinantě, a jsou tedy homogenní a totožné co se týká všech biologických vlastností. Uměle připravené monoklonální protilátky jsou produktem B-lymfocytárních hybridomů, vznikajících indukovanou fúzí jednoho B-lymfocyta a jedné buňky speciálně připravených nádorových buněčných linií. Všechny molekuly jedné monoklonální protilátky jsou identické, z čehož vyplývají jejich unikátní vlastnosti, především vysoká specifita, biologická funkce a v neposlední řadě jejich dostupnost.

Příprava prvního hybridomu a celé hybridomové technologie byla poprvé popsána v roce 1975 Césarem Milsteinem a Georgem F. Köhlerem [1], kteří se za svůj objev stali v roce 1984 nositeli Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství. Milsteinova a Köhlerova hybridomová technologie dovolovala získat jen myší monoklonální protilátky. Jejich používání pro léčebné účely provázela celá řada komplikací, vyplývajících z významné imunogenicity zvířecích antigenů. Díky pokrokům molekulární biologie pak vznikly chimérické, humanizované a nakonec i zcela humánní monoklonální protilátky, čímž se otevřely široké možnosti jejich terapeutického uplatnění.

K léčebným účelům se monoklonální protilátky využívají od 80. let 20. století. První monoklonální protilátkou schválenou k terapeutickému využití v roce 1985 byl

muromonab - protilátka proti CD3 receptoru T-lymfocytů k prevenci rejekce transplantátu [2]. V uplynulých 30 letech se použití monoklonálních protilátek v terapii nebývalým tempem rozvíjelo. Ke konci roku 2016 jich bylo v EU registrováno celkem padesát [3]. Jde o přípravky k léčbě řady nemocí - vzácnými nemocemi typu paroxysmální noční hemoglobinurie počínaje, až po velmi častá onemocnění typu roztroušené sklerózy, astmatu, revmatoidní artritidy, jakož i k terapii řady onkologických nemocí.

## Nomenklatura terapeutických monoklonálních protilátek

Názvy monoklonálních protilátek se řídí pravidly INN (International Nonproprietary Names) Světové zdravotnické organizace [4]. Terapeutickou monoklonální protilátku snadno rozpoznáme podle přípony *-mab*, které předchází slabika identifikující původ molekuly. Třetí slabika od konce charakterizuje monoklonální protilátku podle jejího cílového antigenu či cílové nemoci. Pouze předpona názvu je unikátní, identifikující konkrétní produkt. Schéma tvorby názvů terapeutických monoklonálních protilátek uvádí Tabulka 1.

## Příklady

Palivizumab. *Pali-* unikátní předpona, *-vi-* je virus, *-zu-* jde o humanizovaný protein, *-mab-* jde o terapeutickou monoklonální protilátku.

**Table 1:** Nomenclature of monoclonal antibodies [3]

Unique prefix identifier	Target antigen/disease		Species		Monoclonal antibody
unique prefix to identify an individual product	-BA/B/BAC -CL/C -FU/F -KI/K -LE/LES -LI/L -NE/N -SO/OS/S TOX/TOXA -TU/T -VI/V	- bacteria - cardiovascular - fungal - interleukin - inflammatory lesion - immune system - nervous system - bone - toxin - tumor* - virus	-O- -A- -AXO- -E- -I- -XI - -XIZU- -ZU- -U-	mouse rat mouse/rat hamster primate chimeric chimeric-humanized humanized human	MAB

\* other subgroups: - COL- colon, -GO/GOT- testis, -GO/GOV- ovarium, -MA/MAR- breast, -ME/MEL- melanoma, -PR/PRO- prostate, -TU/TUM- different tumors.

Infliximab. *Inf-* unikátní přepona, *-li-* cílovou strukturou je složka imunitního systému, *-xi-* jde o chimérický protein, *-mab-* jde o terapeutickou monoklonální protilátku.

Canakinumab. *Cana-* unikátní přepona, *-kin-* cílovou strukturou je interleukin, *-u-* jde o humánní protein, *-mab-* jde o terapeutickou monoklonální protilátku.

## Využití terapeutických monoklonálních protilátek v klinické praxi

Využití monoklonálních protilátek v klinické praxi má obrovský potenciál. Léčivé přípravky se v mnoha případech již staly základními kameny v léčbě řady závažných

onemocnění. Jejich nespornou výhodou je jejich přesně určená specifita a schopnost reagovat se solubilními molekulami nebo membránovými glykoproteiny, které slouží jako jejich antigeny. Reakce protilátky se solubilní makromolekulou vede k neutralizaci jejího biologického účinku. Po vazbě na membránovou molekulu blokuje protilátka signální cestu, která je s danou membránovou molekulou spojena. Vazba monoklonální protilátky na cílový antigen může vést též k aktivaci komplementového systému a k likvidaci buňky, k indukci apoptózy, nebo ke spuštění dalších kaskád, vedoucích k likvidaci nebo modifikaci cílové struktury [5].

Přehled aktuálně využívaných terapeutických monoklonálních protilátek, jejich cílových antigenů a hlavních klinických indikací uvádí Tabulka 2.

**Table 2:** Therapeutic monoclonal antibodies currently marketed with regulatory approvals [3]. Situation at the end of the year 2016; in alphabetical order.

Name	Target antigen	Clinical indications
abciximab	Glykoprotein IIb/IIIa	Percutaneous coronary intervention
adalimumab	TNF- $\alpha$	Crohn's disease, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, ankylosing spondylarthritis
ado-trastuzumab emtansin	HER2	Breast carcinoma
alemtuzumab	CD52	Chronic lymphatic leukemia, multiple sclerosis
alirocumab	PCSK9	Hyperlipidemia, atherosclerosis
basiliximab	$\alpha$ - chain of IL-2 receptor (CD25)	Transplant rejection
belimumab	BlyS	Systemic lupus erythematosus
bevacizumab	VEGF-A	Colorectal, lung, breast, ovarian carcinomas, glioblastoma
blinatumomab	CD19/CD3+	Acute lymphoblastic leukemia
brentuximab	CD30	Hodgkin's lymphoma
canakinumab	IL-1 $\beta$	Periodic fevers
catumaxomab	EpCAM/CD3	Malignant ascites
certolizumab pegol	TNF- $\alpha$	Crohn's disease, rheumatoid arthritis
cetuximab	EGFR	Colorectal, head and neck carcinomas
daratumumab	CD38	Multiple myeloma
denosumab	RANKL	Osteoporosis, bone tumors
dinutuximab	GD2	Neuroblastoma
eculizumab	C5	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome

**Table 2:** Continuation

elotuzumab	SLAMF7	Multiple myeloma
evolocumab	PCSK9	Hyperlipidemia
golimumab	TNF- $\alpha$	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylarthritis
ibirtumomab	CD20	Non-Hodgkin's lymphoma
idarucizumab	dabigatran	Bleeding in dabigatran treatment
infliximab	TNF $\alpha$	Crohn's disease, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis
ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
ixekizumab	IL-17A	Psoriasis
mepolizumab	IL-5	Asthma
natalizumab	$\alpha$ 4 - integrin	Multiple sclerosis, Crohn's disease
necitumumab	EGFR	Lung carcinoma
nivolumab	PD-1	Melanoma
oblitoximab	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax
obinutuzumab	CD20	Chronic lymphatic leukemia
ofatumumab	CD20	Chronic lymphatic leukemia
omalizumab	IgE	Asthma, chronic idiopathic urticaria
palivizumab	RSV	RSV infection
panitumumab	EGFR	Colorectal carcinoma
pembrolizumab	PD-1	Melanoma, lung carcinoma
pertuzumab	HER2	Breast carcinoma
ramucirumab	VEGFR2	Colorectal and lung carcinoma
ranimizumab	VEGF-A	Macular degeneration
raxibacumab	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax
reslizumab	IL-5	Asthma
rituximab	CD20	Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphatic leukemia, ANCA-associated vasculitis, rheumatoid arthritis
secukinumab	IL-17A	Psoriasis
silutuximab	IL-6	Castelman' disease
tocilizumab	IL-6R	Rheumatoid arthritis, juvenile arthritis
trastuzumab	HER2	Breast and gastric carcinoma
ustekinumab	IL-12, IL-23	Psoriasis, psoriatic arthritis
vedolizumab	$\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin	Crohn's disease, ulcerative colitis

Předpokládá se, že do roku 2020 bude pro terapeutické účely k dispozici nejméně 65 monoklonálních protilátek a ve vývoji je dalších více než 500 druhů [6]. Celosvětové náklady na tuto terapii jsou nyní odhadovány na 125 miliard amerických dolarů [3,7], jde tedy o léčbu nesmírně nákladnou. Nejinak je tomu i v ČR - dle zveřejněných údajů eviduje VZP v aktuálním období na třicet tisíc pacientů s touto léčbou a náklady na ni v roce 2016 dosáhly téměř 10 miliard korun [8].

### Možnosti laboratorního monitorování léčby monoklonálními protilátkami

Jedním z faktorů, které ovlivňují úspěšnost biologické léčby, je dostatečně vysoká sérová hladina terapeutické monoklonální protilátky. Nemocní s detekovatelnou sérovou hladinou léčiva častěji dosahují setrvalé terapeutické odpovědi na biologickou léčbu

a mají méně nežádoucích poinfuzních reakcí ve srovnání s pacienty s nedetekovatelnou sérovou hladinou biologika [9 - 15]. Kromě tělesné hmotnosti a charakteru základního onemocnění se na výši sérové hladiny terapeutické monoklonální protilátky podílejí i další faktory, mj. užívání dalších léčiv a celkový metabolický stav nemocného. V případě zjištění nedostatečných hladin léčiva je možné navýšit dávku léku nebo zkrátit intervaly podání a zvýšit tak šanci na úspěch biologické léčby. Při detekci vysokých hladin léčiva pak lze dávkování snížit, přičemž ekonomický přínos je provázen zachováním efektivity terapie a snížením rizika nežádoucích účinků léku. V praxi se ujal měření údolních koncentrací (trough levels), tj. nejnižších koncentrací léčiva, měřených těsně před podáním následné dávky léku.

Chimérické (fúzní, hybridní), humanizované i humánní proteiny obsahují součásti pro lidský organizmus imunogenní. Lidské protichimérické protilátky (human anti-chimeric antibodies, HACA) [16] mohou být příčinou vzniku

reakcí přecitlivělosti po podání biologického léčiva, případně mohou ovlivnit účinnost léčby. Humanizované nebo zcela humánní biologika také mohou být cílem pacientovy protilátkové imunitní odpovědi, přičemž vznikají lidské protilidské (human anti-human) HAMA protilátky [16]. Tvorba protilátek proti biologickým léčivům je spojena se zvýšením rizika vzniku alergických reakcí a snížením sérových koncentrací léčiva s následným zkrácením účinku terapie. Polékové reakce vznikají do 1-2 hodin po podání biologického léčiva u cca 10 % léčených pacientů: např. v klinické studii ASPIRE (nemocní s revmatoidní artritidou léčení infliximabem) [17] se časné reakce přecitlivělosti vyskytly u 15 % nemocných a závažné časné reakce u 0,4 % nemocných. Mohou se vyskytnout rovněž pozdní reakce (7.-10. den po podání), projevující se jako sérová nemoc. V klinické studii ACCENT I (nemocní s Crohnovou nemocí léčení infliximabem) [18] byla incidence „serum-sickness-like“ projevů 2,4 %. Stanovení protilátek proti biologickým léčivům má praktický význam pro možnost predikce polékových reakcí a při posuzování příčin neodpovídavosti na biologickou léčbu. Je indikováno v případech, že:

- terapie nemá adekvátní léčebný účinek (tj. je konstatována primární nebo sekundární neodpovídavost na biologickou léčbu)
- po aplikaci biologického léčiva došlo ke vzniku časné nebo oddálené reakce přecitlivělosti.

Pozitivní výskyt protilátek proti biologickému léčivu by měl vést klinika k úvaze o změně terapie (změna biologického léčiva, přidání léčiv ovlivňujících imunitní odpověď vůči terapeutické monoklonální protilátce).

Pro řadu terapeutických monoklonálních protilátek a některé diagnózy či skupiny diagnóz již existují přesvědčivé důkazy významu detekce sérových hladin léčiv a protilátek proti léčivům. Typickým příkladem jsou studie týkající se biologické léčby pacientů s idiopatickými střevními záněty. Tři roky stará meta-analýza Nandy et. al. [11] analyzovala celkem 13 studií na 1378 pacientech s idiopatickými střevními záněty, kteří byli léčení infliximabem. Bylo prokázáno, že pozitivita protilátek proti infliximabu je sdružena s více než trojnásobným rizikem ztráty odpovědi na biologickou léčbu (pooled risk ratio 3.2) a že detekovatelné sérové hladiny infliximabu byly významně častěji sdruženy

s trvalou odpovědí na terapii. Jedno z nejvýznamnějších evropských center pro imunologické analýzy v gastroenterologii z Katolické univerzity v Lovani prokázalo na 1487 dlouhodobě sledovaných subjektech, že sérové hladiny infliximabu >2,79 µg/ml a hladina protilátek proti infliximabu <3,15 U/ml jsou významně sdruženy se setrvalou remisí idiopatických střevních zánětů [19]. V Dánsku již byly vypracovány guidelines s doporučením laboratorních vyšetření hladin a protilátek proti biologikům. Ve studii Steenholdta et al. [20] byli pacienti na základě klinického průběhu nemoci a výsledků vyšetření rozděleni do skupin podle toho, zda byl detekován sérový infliximab či adalimumab v subterapeutických terapeutických hladinách, a zda byly či nebyly detekovány protilátky proti infliximabu/adalimumabu, přičemž na základě laboratorních analýz se výše popsaným způsobem upravovalo dávkování léčiv. Při dodržování těchto guidelines bylo dosaženo úspory až 34 % nákladů na biologickou léčbu: 6038 €/rok u laboratorně monitorovaného pacienta vs 9178 €/rok u pacienta bez pravidelného sledování hladin léčiv a protilátek proti léčivům (p <0,001).

Informace o personalizaci léčby terapeutickými monoklonálními protilátkami se objevují i v onkologii. Interindividuální variabilita farmakokinetiky terapeutických monoklonálních protilátek může být totiž jedním z faktorů, který ovlivňuje úspěch terapie. Byly prokázány významné interindividuální rozdíly v sérových hladinách bevacizumabu, vyšší výskyt nežádoucích účinků léčby u pacientů s hladinami bevacizumabu nad mediánem hodnot a neuspokojivá odpověď na terapii u pacientů s nízkými hladinami léčiva [21]. Farmakokinetické studie s trastuzumabem prokázaly, že je-li při léčbě touto anti-HER2 monoklonální protilátkou záhy dosaženo dostatečných sérových koncentrací léčiva, je klinický efekt léčby významnější a synergický efekt trastuzumabu s chemoterapií maximalizovaný [22]. V několika studiích byl ověřen význam dostatečných hodnot údolních koncentrací rituximabu pro dosažení odpovědi na léčbu [23-25].

Pro rutinní laboratorní diagnostiku máme k dispozici soupravy k detekci hladin a protilátek proti léčivům pro terapeutické monoklonální protilátky, jejichž přehled uvádí Tabulka 3.

**Table 3:** Serum trough levels and antibody to therapeutic monoclonal antibodies measurement - current availability of detection systems. Situation at April 2017.

Therapeutic monoclonal antibody	Availability		Producers with the distribution in the Czech Republic
	trough levels	yes	
infliximab	trough levels	yes	ImmunoGuide ImmunDiagnostik R-Biopharm Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
adalimumab	trough levels	yes	ImmunoGuide ImmunDiagnostik R-Biopharm Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	

**Table 3:** Continuation

certolizumab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
golimumab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
tocilizumab	trough levels	yes	ImmunoGuide TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
trastuzumab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
rituximab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
bevacizumab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
cetuximab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek
	anti-drug antibodies	yes	
omalizumab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek
	anti-drug antibodies	yes	
nivolumab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek
	anti-drug antibodies	yes	
daratumumab	trough levels	yes	ImmunoGuide
	anti-drug antibodies	no	
ranibizumab	trough levels	yes	ImmunoGuide
	anti-drug antibodies	no	
vedolizumab	trough levels	yes	ImmunoGuide Shikari Matriks Biotek TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	yes	
palivizumab	trough levels	yes	ImmunoGuide
	anti-drug antibodies	no	
ustekinumab	trough levels	yes	ImmunoGuide TheraDiag Lisa Tracker
	anti-drug antibodies	no	
denosumab	trough levels	yes	Shikari Matriks Biotek
	anti-drug antibodies	yes	

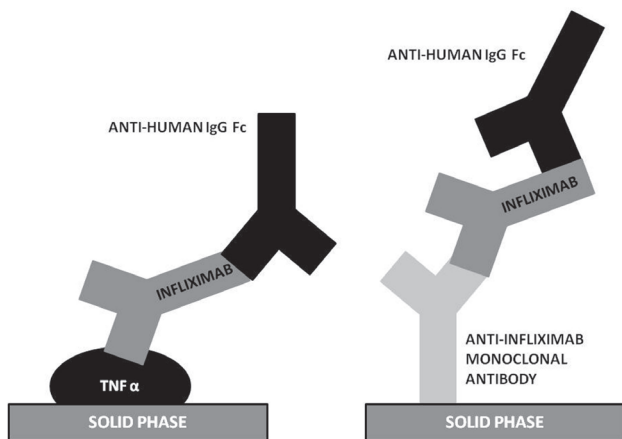
V aktuálním seznamu zdravotních výkonů jsou nově od roku 2017 uvedeny výkony 91249 (Stanovení hladiny biologického léčivého přípravku) a 91251 (Stanovení protilátek proti biologickému léčivému přípravku), oba s frekvenčním omezením 8x za čtvrtletí a 32x ročně, autorskou odborností je 813 (laboratoř alergologická a imunologická) [26].

### Metody detekce sérových hladin a protilátek proti terapeutickým monoklonálním protilátkám

Ideální metodou detekce sérových hladin terapeutických monoklonálních protilátek se pro svou jednoduchost a přesnost provedení jeví enzymová imunoanalýza. Doposud však probíhá diskuse o optimálních detekčních systémech, nedořešena je

rovněž problematika potenciální interference některých složek krevního séra (například revmatoidních faktorů) s analýzami. Při stanovení hladin léčiv výrobce nanáší na mikrotitrační destičku obvykle samotný cílový antigen vyšetřovaného léčiva. Je-li v séru pacienta přítomno dané léčivo, naváže se na tento cílový antigen, a po vazbě konjugátu (kterým je obvykle anti-lidská IgG Fc) je reakce vizualizována změnou barvy substrátu. Tento logický systém však nestačí v případech, když je cílový antigen společný pro několik terapeutických monoklonálních protilátek. A ačkoliv je souběžná léčba více než jednou terapeutickou monoklonální protilátkou v praxi nejspíše vyloučena, výrobci se snaží eliminovat možnou zkříženou reaktivitu jinými systémy, které jsou založeny na monoklonální protilátce proti léčivu. Odlišnosti dvou systémů detekce sérových hladin monoklonálních protilátek na příkladu infliximabu uvádí obr. 1.





**Figure 1.** Detection of infliximab serum through levels by enzyme immunoassays - two principles

ELISAs could be based on

- 1/ target antigen of the examined therapeutic monoclonal antibody, e.g. TNF $\alpha$  for detection of infliximab
- 2/ monoclonal antibody towards the drug, e.g. antibody to infliximab.

Protilátky proti léčivům (HACA a HAHA) jsou rovněž detekovány převážně ELISA metodou. Problémem ELISA metod při detekci HACA/HAHA je volba správného konjugátu, který musí reagovat pouze se sérovými protilátkami proti léčivu, nikoliv se samotným léčivem v séru nemocného [27]. Tento problém řeší výrobci diagnostických souprav v zásadě třemi způsoby:

- konjugát je namířen proti určitému úseku/determinantě molekuly imunoglobulinu (kupříkladu v případě infliximabu proti lambda-řetězci, protože infliximab má pouze kappa lehké řetězce), nebo
- využitím tzv. „bridging assay“, ve které je využita enzymem značená samotná terapeutická monoklonální protilátka, která zkříženě reaguje s monoklonální protilátkou navázanou na pevné fázi, nebo
- jako antigen jsou na mikrotitrační destičku naneseny určité fragmenty terapeutické monoklonální protilátky - u infliximabu kupříkladu Fab fragmenty a konjugátem je anti-CH2 a/nebo anti-CH3 IgG.

## Závěr

Terapie vysoce účinnými, ale zároveň velmi drahými monoklonálními protilátkami je obrovskou výzvou pro udržitelnost zdravotnických systémů všech zemí. Možným zdrojem úspor je personalizace neboli individualizace biologické terapie, kterou čeká velký rozvoj. Drahá biologika by měla být ideálně nasazována jen tam, kde lze předpokládat jejich účinek, neměl by být ztrácen čas a pacienti zatěžováni neúčinnou léčbou drahými preparáty, které nebudou efektivní a mohou vyvolat nežádoucí vedlejší účinky. Současné možnosti laboratorní diagnostiky při predikci účinnosti biologických léčiv zahrnují mimo jiného laboratorní stanovení sérových hladin přípravků a koncentrací protilátek proti biologickým léčivům. Vzhledem k extrémně vysokým cenám některých terapeutických monoklonálních protilátek jsou už nyní některé specifické testy farmakoekonomicky jednoznačně výhodné.

## Literatura

1. Köhler, G., Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975, 256(5517), p. 495-7.
2. Debure, A., Chkoff, N., Chatenoud, L., Lacombe, M., Campos, H., Noël, L. H. et al. Preventive treatment of rejection by the prolonged administration of OKT3: decrease of the immune response of the host. *Nephrologie* 1987, 8(3), p. 87-94.
3. Baldo, B. A. Monoclonal antibodies in therapy. In: Safety of biologics therapy. Springer International Publishing Switzerland 2016, ISBN 978-3-319-30470-0, p. 29-56.
4. Kopp-Kubel, S. International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. *Bull World Health Organ.*, 1995, 73(3), p. 275-9.
5. Chaigne, B., Watier, H. Theranostic of biopharmaceuticals. *Pharmacol. Ther.* 2017, pii: S0163-7258(17)30049-9.
6. Mould, D. R., Meibohm, B. Drug development of therapeutic monoclonal antibodies. *BioDrugs*, 2016, 30(4), p. 275-93.
7. Ecker, D. M., Jones, S. D., Levine, H. L. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs*, 2015, 7(1), p. 9-14.
8. [www.vzp.cz](http://www.vzp.cz)
9. Hindryckx, P., Novak, G., Vande Castele, N., Khanna, R., Laukens, D., Vipul, J. et al. Incidence, prevention and management of anti-drug antibodies against therapeutic antibodies in inflammatory bowel disease: a practical overview. *Drugs.*, 2017, 77(4), p. 363
10. Paul, S., Moreau, A. C., Del Tedesco, E., Rinaudo, M., Phelip, J. M., Genin, C. et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2014, 20(7), p. 1288-95.
11. Nanda, K. S., Cheifetz, A. S., Moss, A. C. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am. J Gastroenterol.*, 2013, 108(1), p. 40-7
12. Gao, B., Yeap, S., Clements, A., Balakrishnar, B., Wong, M., Gurney, H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin. Oncol.*, 2012, 30 (32), p. 4017-25
13. Sivamani, R. K., Goodarzi, H., Garcia, M. S., Raychaudhuri, S. P., Wehrli, L. N., Ono, Y. et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2013, 44(2), p. 121-40.
14. Zhang, X., Peck, R. Clinical pharmacology of tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2011, 4(5), p. 539-58.
15. Leyland-Jones, B., Colomer, R., Trudeau, M. E., Wardley, A., Latreille, J., Cameron, D. et al. Intensive loading dose of trastuzumab achieves higher-than-steady-state serum concentrations and is well tolerated. *J Clin. Oncol.*, 2010, 28(6), 960-6.
16. Mirick, G. R., Bradt, B. M., Denardo, S. J., Denardo, G. L. A review of human anti-globulin antibody (HAGA, HAMA, HACA, HAHA) responses to monoclonal antibodies. Not four letter words. *Q J Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, 48(4), p. 251-7.
17. Smolen, J. S., Van Der Heijde, D. M., St Clair, E. W., Emery, P., Bathon, J. M., Keystone, E., Maini, R. N. et al. Active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset (ASPIRE) study group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with

- high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(3), p. 702-10.
18. **Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F. et al.** ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002, 359(9317), p. 1541-19.
  19. **Vande Casteele, N., Khanna, R., Levesque, B. G., Stitt, L., Zou, G. Y., Singh, S. et al.** The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*, 2015, 64(10), p. 1539-45.
  20. **Steenholdt, C., Brynskov, J., Thomsen, O., Munck, L. K., Fallingborg, J., Christensen, L. A. et al.** Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*, 2014, 63(6), p. 919-27.
  21. **Ternant, D., Cézé, N., Lecomte, T., Degenne, D., Duveau, A. C., Watier, H. et al.** An enzyme-linked immunosorbent assay to study bevacizumab pharmacokinetics. *Ther. Drug. Monit.*, 2010, 32(5), p. 647-52.
  22. **Baselga, J., Carbonell, X., Castañeda-Soto, N. J., Clemens, M., Green, M., Harvey, V. et al.** Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin. Oncol.*, 2005, 23(10), p. 2162-71.
  23. **Berinstein, N. L., Grillo-López, A. J., White, C. A., Bence-Bruckler, I., Maloney, D., Czuczman, M. et al.** Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.*, 1998, 9(9), p. 995-1001.
  24. **Igarashi, T., Kobayashi, Y., Ogura, M., Kinoshita, T., Ohtsu, T., Sasaki, Y. et al.** IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann. Oncol.*, 2002, 13(6), p. 928-43.
  25. **Tobinai, K., Igarashi, T., Itoh, K., Kobayashi, Y., Taniwaki, M., Ogura, M. et al.** IDEC-C2B8 Japan Study Group. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.*, 2004, 15(5), p. 821-30.
  26. Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami 2017. EZ Centrum 2017, ISBN 978-80-9052-365-4
  27. **Geng, D., Shankar, G., Schantz, A., Rajadhyaksha, M., Davis, H., Wagner, C.** Validation of immunoassays used to assess immunogenicity to therapeutic monoclonal antibodies. *J Pharm. Biomed. Anal.*, 2005, 39(3-4), p. 364-75.
- Práce byla podpořena výzkumným projektem RVO VFN 64165/2012.*
- Do redakce došlo 17. 4. 2017

*Adresa pro korespondenci:*  
MUDr. Karin Malíčková  
Klinická imunologie a alergologie – laboratoř  
ÚLBDL VFN a 1. LF UK  
Karlovo nám. 32, 121 11 Praha 2  
e-mail: karin.malickova@vfn.cz