

# Biosimilární infliximab v pediatrii

Petra Matalová, Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

První biosimilární přípravek monoklonální protilátky, zavedený v Evropské unii do klinické praxe, je infliximab CT-P13. Dnes máme k dispozici dostatečně robustní data, potvrzující jeho účinnost a bezpečnost ve všech indikacích v léčbě dospělých pacientů. Prokázána je také bezproblémová možnost záměny originálního přípravku za biosimilární. Biosimilární infliximab je také registrován pro léčbu dětí s idiopatickými střevními záněty od 6 let věku, u kterých selhala nebo je kontraindikována konvenční léčba. Doposud bylo publikováno osm klinických studií, které všechny dokazují účinnost a bezpečnost biosimilárního infliximabu v pediatrických indikacích i možnost jeho záměny za originální přípravek u dětí. Ukazují také nezanedbatelné finanční úspory a zlepšení dostupnosti biologické léčby při jeho použití.

**Klíčová slova:** infliximab, biosimilar, děti, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida.

## Biosimilar infliximab in pediatrics

The first biosimilar for monoclonal antibody introduced into clinical practice in the European Union is infliximab CT-P13. Today, we have sufficiently robust data confirming its efficacy and safety in all indications in the treatment of adult patients. The possibility of the safe switch from the original product to biosimilar has also been proved. Biosimilar infliximab is also approved for the treatment of children with idiopathic inflammatory bowel disease from 6 years of age in whom conventional therapy has failed or is contraindicated. To date, 8 clinical studies have been published, all of which prove the efficacy and safety of biosimilar infliximab in pediatric indications and the possibility of switch from the original product in children. They also show the significant financial savings and improved availability of biologic therapy due to its use.

**Key words:** infliximab, biosimilar, children, Crohn's disease, Ulcerative colitis.

## Koncept biosimilars a infliximab

Monoklonální protilátky jsou moderní skupinou léčiv se zásadním přínosem pro léčbu řady závažných onemocnění. Ačkoliv mají velké možnosti terapeutického využití, jejich běžnému používání stále brání vysoká cena. Tento problém se týká nejen zemí nepříliš ekonomicky silných, ale i vyspělého západního světa. Jeho řešení mohou představovat biosimilární přípravky, tedy kopie originálních, inovativních biologických léčiv.

Biologické léčivo je nepříliš vhodné, leč v českém jazyce nejužívanější označení léčiva vyráběného biotechnologickými procesy. Jde tedy o léčivo produkované živými, geneticky modifikovanými organismy, jako jsou bakterie,

kvasinky či zvířecí nebo i lidské buněčné linie. Obvykle jsou tímto pojmem označovány látky proteinové povahy.

Již po zavedení prvních biologických léčiv do praxe se začalo diskutovat, zda je po vypršení jejich patentové ochrany možné vyvíjet jejich kopie, které by zaručily ekvivalentní terapeutickou účinnost stejně, jako generika u běžných chemických léčiv. Postupem doby bylo dosaženo konsenzu, že v případě biotechnologicky vyráběných léčiv není možno použít jednoduchý model generik, protože dostupnými prostředky nelze zajistit takovou totožnost mezi originálem a kopií, jaké lze dosáhnout u nízkomolekulárních léčiv. Tak vznikla koncepce biosimilar jako biotechnologicky vyráběného léčivého přípravku,

který je variantou již registrovaného (originálního) biologického léku (1).

Biosimilars (biologicky podobné léky) jsou definovány jako látky bílkovinné povahy, vyrobené pomocí biotechnologie nebo přírodních zdrojů, dostatečně podobné biologickému léčivu, které už bylo regulační autoritou schváleno. Biosimilární přípravek musí prokázat podobnost s referenčním léčivým přípravkem ve smyslu kvality, biologické aktivity, bezpečnosti a klinické účinnosti prokázané v porovnávacích klinických studiích. Nelze tedy v případě biosimilars hovořit o přesných kopiích, ale o látkách podobných originálním biologickým lékům (2).

S určitým zjednodušením lze říci, že klíčovou charakteristikou konceptu biosimilárních léčiv je

**Tab. 1.** Porovnání charakteristik generických a biosimilárních kopií originálních léčivých přípravků

	Generická kopie	Biosimilar
<b>Původ</b>	Chemická izolace a syntéza	Výroba živými buňkami
<b>Složení</b>	Stejně kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek jako originál	Stejně fyzikální, chemické a biologické vlastnosti jako originál
<b>Léková forma</b>	Stejná jako originál	Stejná jako originál
<b>Shoda s originálním léčivem</b>	Chemická shoda a bioekvivalence prokázaná bioekvivalenční studií	Podobnost prokázaná preklinickými a klinickými testy
<b>Indikace</b>	Automaticky pro všechny indikace originálu	Extrapolace indikací
<b>Registrační dokumentace</b>	Zkrácená Průkaz chemické totožnosti a případně bioekvivalence	Kompletní Preklinická a klinická hodnocení
<b>Terapeutická zaměnitelnost</b>	Ano	Ano
<b>Generická substitute</b>	Ano	Nedoporučuje se

extrapolace indikací. Pokud biosimilární léčivý přípravek prokáže dostatečnou podobnost s referenčním přípravkem z hlediska klinické účinnosti a bezpečnosti v jedné indikaci, lze tento výsledek extrapolovat na další indikace referenčního léku. Tento proces ovšem není automatický, ale může být uskutečněn pouze na základě vědecky relevantních argumentů. Je tedy nutné prokázat, že mechanismus účinku a mechanismy vzniku nežádoucích účinků jsou v těchto indikacích stejné, jako u indikace, ve které již byla prokázána podobnost biosimilaru a originálu. Při posuzování této otázky se vychází z komplexu preklinických a klinických dat, získaného v celém průběhu hodnocení biosimilárního léku (1). To pochopitelně platí i pro schvalování biosimilarů pro použití u zvláštních skupin pacientů, mezi které patří i nemocní v dětském věku.

Biosimilární léky jsou v Evropské Unii registrovány centralizovanou procedurou Evropské lékové agentury, která je zřejmě nejkvalitnější a nejpřísnější na světě. Jako první byly v Evropské unii registrovány již v roce 2006 biosimilární přípravky somatotropinu, po kterých bezprostředně následovala řada biosimilárních přípravků epetinů a filgrastimu. Přes určité počáteční obavy se tyto přípravky v klinické praxi plně osvědčily.

První monoklonální protilátkou, která v Evropské unii vypršela patentová ochrana, byl infliximab (originální přípravek Remicade®). Jedná se o chimérickou monoklonální protilátku proti TNF- $\alpha$ . Je používán již dvacet let a za tuto dobu se stal nedílnou součástí léčby autoimunitních chorob v gastroenterologii, revmatologii a dermatologii. Jako první biologicky podobný přípravek infliximabu byla Evropskou lékovou agenturou schválena v září roku 2013 molekula s názvem CT-P13, vyvinutá jihokorejskou firmou Celltrion a distribuovaná v ČR pod názvem

Remsima® (3). Tento přípravek byl registrován ve všech indikacích originálního infliximabu. Je tedy určen i pro léčbu dětí s idiopatickými střevními záněty od 6 let věku, u kterých selhala nebo je kontraindikována konvenční léčba.

Dnes je možné jednoznačně konstatovat, že koncept biosimilárních léčiv se plně osvědčil. V Evropě máme již 15 let zkušeností s jejich používáním, během kterých nedošlo k žádnému vědecky opodstatněnému zpochybnění celé koncepce, přičemž ekonomický přínos jejich zavedení do medicínské praxe je naprosto nezpochybnitelný. Díky biosimilarům poklesly ceny mnoha biologických léčiv o desítky procent (4) a v řadě zemí prakticky vymizely čekací listy na biologickou léčbu některých závažných onemocnění.

Pokud jde o biosimilární infliximab CT-P13, máme již k dispozici dostatečně robustní data, která potvrzují účinnost a bezpečnost ve všech indikacích v léčbě dospělých pacientů. Potvrzena je také bezproblémová možnost záměny (switch) originálního přípravku za biosimilární (5). Pokud jde o děti, je dostupných údajů zatím o něco méně. Je to způsobeno jednak jistou opatrností při zavádění koncepčně nových léčivých přípravků u dětí, jednak samozřejmě i menším počtem nemocných, u kterých je tato léčba indikována. Byla však již publikována celá řada prací, které prokazují účinnost a bezpečnost biosimilárního infliximabu i v této skupině nemocných.

### Přehled publikovaných výsledků

První publikovanou prací popisující switch z originálního infliximabu na biosimilar CT-P13 u dětí byla prospektivní studie provedená ve třech fakultních nemocnicích v Polsku. Studie zahrnovala 32 dětí s Crohnovou chorobou (CD) a 7 dětí s ulcerózní kolitidou (UC). Průměrný věk

při diagnóze CD byl 11,1 roku a 12,3 při diagnóze UC. Všichni pacienti byli v úvodní fázi léčby léčení originálním přípravkem (průměrně 9,9 podání u pacientů s CD a 5,1 u UC). Poté byl proveden switch na biosimilární přípravek. Průměrná doba mezi podáním první dávky originálu a první dávky biosimilárního přípravku byla 67 týdnů. Při poslední dávce biosimilaru bylo v remisi 88 % pacientů s CD a 57 % s UC. Spektrum a počet nežádoucích účinků se nelišily od těch popisovaných u originálního přípravku (6).

Druhá (prospektivní) studie polských autorů se zabývala indukční terapií biosimilárním přípravkem u pacientů s CD. Celkem 36 dětským pacientům (průměrný věk v době diagnózy 11,8 let) byl podán biosimilární infliximab ve 3 dávkách 5 mg/kg v týdnech 0, 2 a 6. Hodnocení proběhlo ve 14. týdnu, před podáním čtvrté dávky. Indukční terapii dokončilo 34 pacientů, klinická odpověď byla dosažena u 31 pacientů (86 %) a u 24 (67 %) došlo k remisi. Nevyskytly se žádné neočekávané nežádoucí účinky. Alergická reakce, vedoucí k ukončení léčby, se vyskytla v jednom případě. Ačkoli počet pacientů zařazených do studie byl relativně malý, lze konstatovat, že bezpečnost a účinnost byla v této studii plně srovnatelná s originálním přípravkem (7).

Prospektivní studie provedená ve Velké Británii v letech 2015 - 2016 vyčíslila i úsporu při použití biosimilárního infliximabu CT-P13. Zahrnovala 40 dětí (průměrný věk 13,7 let; 29 s CD a 11 s UC; 60 % byli chlapci), u kterých byla nově zahájena biologická léčba biosimilárním infliximabem. Použití tohoto přípravku bylo spojeno se signifikantním zlepšením ve všech sledovaných parametrech účinnosti. Ve studii se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky. Autoři vyčíslili úsporu oproti použití originálního přípravku na 38 % nákladů (8).

**INZERCE**

Další observační studie provedená v Jižní Koreji prospektivně porovnávala 2 skupiny léčených. Všichni zařazení pacienti byli nejdříve léčeni minimálně 6 měsíců originálním infliximabem (74 dětí, průměrný věk 14,9 let). Následně došlo k rozdělení na skupinu léčenou nadále originálem (36 dětí) a na skupinu léčenou přípravkem CT-P13. Pacienti byli sledováni jeden rok. Po roce léčby byla trvalá remise zjištěna u 78 % dětí ve skupině s originálem a u 79 % ve skupině léčené biosimilárním přípravkem. Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v parametrech účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetice ani imunogenicitě (9).

V roce 2018 byla publikována další prospektivní studie z Velké Británie hodnotící výsledky biologické léčby dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty. Ve studii bylo mimo jiné zařazeno 175 dětí, léčených originálním infliximabem a 82 s biosimilárním přípravkem CT-P13. Jako kontrola byla použita historická data 398 dětských pacientů léčených originálem v období let 2011–2015. Účinnost a bezpečnost přípravku CT-P13 po roce sledování byly shodné s originálem. Autoři odhadli úsporu při použití biosimilárního přípravku mezi 10 a 30 % nákladů (10).

Další studií, zabývají se switchem z léčby originálním infliximabem na biosimilární je observační studie z let 2016–2018, probíhající ve třech centrech

ve Skotsku. Celkem 33 pacientů průměrného věku 13,7 let léčených originálem bylo převedeno na biosimilár a léčeno po dobu jednoho roku. Během 12 měsíců sledování nebyly zaznamenány žádné rozdíly v aktivitě onemocnění, biomarkerech, tvorbě protilátek, nebo farmakokinetice oproti terapii originálem. Odhadovaná úspora byla 1 500 liber na pacienta a rok (11).

Zcela recentní studie autorů z belgického Leuvenu je zajímavá tím, že se podrobně zabývala i stanovováním plazmatických koncentrací infliximabu u dětských pacientů. Zahrnula 42 dětí (26 s CD a 16 s UC), léčených v průměru 13,5 měsíce originálním přípravkem infliximabu, které byly po zařazení do studie sledovány 6 měsíců na původní léčbě, poté byly převedeny na biosimilární přípravek a sledovány dalších 6 měsíců. Průměrné vstupní minimální plazmatické koncentrace infliximabu u nich byly 5,7 µg/ml, zatímco v závěru studie to bylo 6,5 µg/ml. Po převedení se významně nelišil ani počet pacientů v remisi, ani hodnoty sedimentace, CRP, plazmatický albumin, hmotnost a BMI. Shodné byly i parametry bezpečnosti (12).

Ve finské studii byly naopak retrospektivně hodnoceny výsledky dětí s idiopatickými střevními záněty dosud neléčených biologickými přípravky. Z 51 zařazených dětí průměrného

věku 12 let mělo 65 % diagnózu CD. Léčba originálním infliximabem byla zahájena v roce 2015 u 23 z nich, zatímco 28 bylo od počátku roku 2016 léčeno biosimilárním přípravkem CT-P13. Ani zde nebyly po 13 měsících sledování nalezeny žádné významné rozdíly v účinnosti ani bezpečnosti. Ve skutečnosti řada sledovaných parametrů měla statisticky významně lepší výsledky ve skupině s biosimilárním přípravkem, což lze ovšem připisat spíše rozdílu vstupních charakteristik zařazených pacientů (13).

## Závěr

Zavedení biosimilárních přípravků do klinické praxe významně snížilo náklady na léčbu a zásadním způsobem rozšířilo dostupnost této moderní farmakoterapie. Biosimilární přípravek infliximabu CT-P13 byl na základě využití principu extrapolace registrován pro použití i u dětí s idiopatickými střevními záněty. Dosavadní publikované výsledky plně podporují oprávněnost tohoto postupu a dokazují, že je bezpečnou a efektivní léčbou i v pediatrii. Potvrzují také bezpečnost a zachování účinnosti při změně léčby z originálního přípravku na biosimilární i u pediatrických pacientů.

*Podpořeno grantem IGA\_LF\_2020\_009.*

## LITERATURA:

1. Urbánek K. Specifika regulace biosimilárních léčiv v Evropské unii. In: Tesař V a kol. Biosimilars. Mladá fronta, Praha 2017, pp. 23–33.
2. Strojil J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 14–18.
3. K. První biosimilární monoklonální protilátka – infliximab. Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 19–22.
4. Gulacsi L, Pentek M, Rencz F et al. Biosimilars for the Management of Inflammatory Bowel Diseases: Economic Considerations. Curr Med Chem. 2019; 26(2): 259–269.
5. Ebada MA, Elmatboly AM, Ali AS, et al. An updated systematic review and meta-analysis about the safety and efficacy of infliximab biosimilar, CT-P13, for patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2019 Oct; 34(10): 1633–1652.
6. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. J Crohns Colitis. 2016; 10(2): 127–32.
7. Sieczkowska-Golub J, Meglicka M, Plocek A, Banaszkiwicz A, Jarzębicka D, et al. Induction Therapy With Biosimilar Infliximab in Children With Crohn Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65(3): 285–288.
8. Richmond L, Curtis L, Garrick V, Rogers P, Wilson M, Tayler R, Henderson P, Hansen R, Wilson DC, Russell RK. Biosimilar infliximab use in paediatric IBD. Arch Dis Child. 2018; 103(1): 89–91.
9. Kang B, Lee Y, Lee K, Choi YO, Choe YH. Long-term Outcomes After Switching to CT-P13 in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Prospective Observational Study. Inflamm Bowel Dis. 2018; 15: 24(3): 607–616.
10. Chanchlani N, Mortier K, Williams LJ, Muhammed R, Auth MKH, et al. Use of Infliximab Biosimilar Versus Originator in a Pediatric United Kingdom. Inflammatory Bowel Disease Induction Cohort. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(4): 513–519.
11. Gervais L, McLean LL, Wilson ML, Cameron C, Curtis L, et al. Switching From Originator to Biosimilar Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease Is Feasible and Uneventful. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(6): 745–748.
12. van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, et al. Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity is Not Affected by Switching From Infliximab Originator to a Biosimilar in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Ther Drug Monit. 2019; 41(3): 317–324.
13. Nikkonen A, Kolho KL. Infliximab and its biosimilar produced similar first-year therapy outcomes in patients with inflammatory bowel disease. Acta Paediatr. 2020 Apr; 109(4): 836–841.