

První biosimilární monoklonální protilátka – infliximab

Karel Urbánek

Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Infliximab CT-P13 je vůbec první monoklonální protilátkou, která byla testována v souladu s předpisy Evropské lékové agentury EMA pro biosimilars a byla touto lékovou agenturou i zaregistrována. V článku jsou shrnuty výsledky preklinického a zejména klinického hodnocení této látky a její porovnání s originálním přípravkem.

Klíčová slova: biosimilar, infliximab, CT-P13, účinnost, bezpečnost, indikace.

First biosimilar monoclonal antibody introduced to clinical praxis: infliximab

Infliximab CT-P13 is the first monoclonal antibody that has been tested in accordance with the European Medicines Agency for biosimilars and also has been approved. The article summarizes the results of preclinical and clinical evaluation of this particular substance and its comparison with the original product.

Key words: biosimilar, infliximab, CT-P13, efficacy, safety, indications.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 19–22

První monoklonální protilátkou, které vypršela v některých zemích EU patentová ochrana, je infliximab, monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF- α). Jako jeho první biologicky podobný léčivý přípravek (biosimilar) byl Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) registrován přípravek s označením CT-P13, který vyvinula korejská firma Celltrion a v České republice je distribuován dvěma společnostmi: firmou Egis pod názvem Remsima® a firmou Hospira pod názvem Inflectra®.

Jižní Korea je v současnosti zemí, která je na prvním místě ve veřejných výdajích na biotechnologie. Očekává se, že v roce 2015 bude vyrábět 22 % světové produkce biosimilars. Firma Celltrion byla založena v roce 2002 a disponuje jednou z největších kapacit savčích buněčných kultur na světě. Od roku 2005 vyrábí pro firmu BMS abatacept (přípravek Orencia®), dlouhodobě s úspěchem používaný v terapii revmatoidní artritidy. Na vývoji monoklonálních protilátek spolupracuje i s firmou Sanofi-Aventis. Její současné portfolio vývoje zahrnuje 8 biosimilars – z léčiv autoimunitních chorob je to kromě infliximabu i etanercept a adalimumab, dále rituximab pro použití v hematologii a revmatologii, trastuzumab, cetuximab a bevacizumab pro onkologické indikace a také palivizumab, určený k prevenci RSV infekce u dětí. Kromě toho vyvíjí i vlastní inovativní přípravky, v současnosti je to především monoklonální protilátka určená pro léčbu karcinomu prsu (anti-GP-88 protilátka), protilátka pro léčbu chřipky, virové hepatitidy a rabies a také vakcínu k prevenci chřipky.

Infliximab CT-P13 je vůbec první monoklonální protilátkou, která byla testována v souladu s předpisy EMA pro biosimilars a byla touto lékovou agenturou i zaregistrována. Vzhledem k rozdílnosti patentové ochrany v jednotlivých zemích EU je zatím v rámci unie dostupná v České republice, Polsku, Maďarsku, Slovensku, Rumunsku, Bulharsku, Litvě a Lotyšsku a Norsku. Kromě toho byl samozřejmě v červenci 2012 zaregistrován v Jižní Koreji a později i v dalších zemích světa.

Originální infliximab (Remicade®) je chimérická monoklonální protilátka proti TNF- α , která byla pro klinické použití registrována v roce 1999. Od té doby se stala významnou součástí léčby autoimunitních chorob v revmatologii, gastroenterologii i dermatologii. Především z ekonomických důvodů se však zatím ani v nejvyspělejších zemích Evropy nedostane ke všem pacientům, kteří by z jejího použití mohli profitovat.

Infliximab CT-P13 je přípravek biologicky podobný (biosimilar) originálnímu infliximabu. Je produkován stejným typem buněčné linie (geneticky modifikované buňky vaječníků čínské křečka) jako originál (Sp2/0-AG14 zakoupený od ATCC, Cat. CRL-1581) má identickou sekvenci aminokyselin. CT-P13 prokázal v řadě preklinických testů srovnatelnou primární farmakodynamiku, afinitu k monomerním a trimerním formám lidského TNF- α i další vlastnosti významné pro účinnost a bezpečnost. Je s originálem srovnatelný i z hlediska chybění aktivity vůči lidskému TNF- β , cytotoxicity a apoptotických účinků (1).

Výsledky klinického hodnocení

Klinické hodnocení biosimilárního přípravku infliximabu CT-P13 bylo od počátku prováděno tak, aby splnilo guidelines EMA a FDA pro testování biosimilars a umožnilo tak registraci těmito regulačními autoritami.

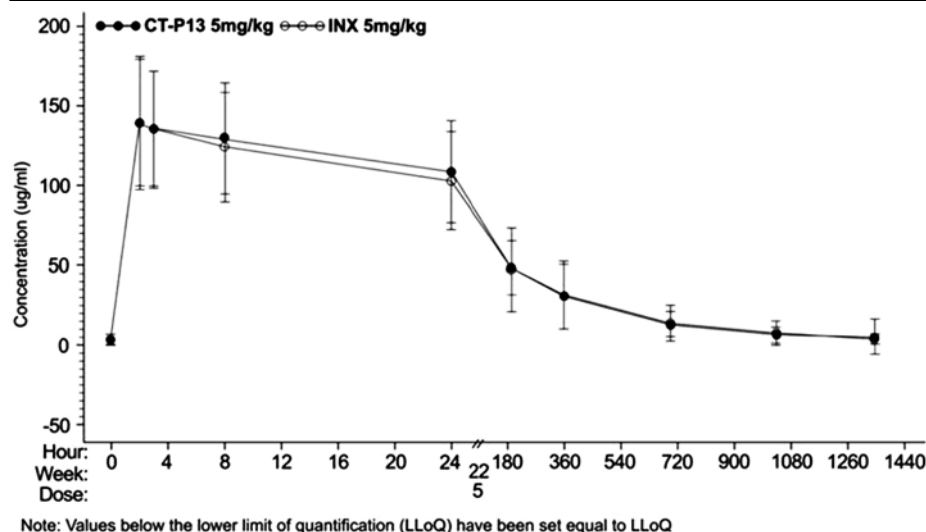
Studie PLANETAS

Podle guidelines EMA pro hodnocení biosimilars byla provedena klinická studie, porovnávající farmakokinetiku infliximabu CT-P13 a originálního infliximabu (Remicade®), která byla nazvána *Programme Evaluating the Autoimmune Disease Investigational Drug CT-P13 in Ankylosing Spondylitis Patients* (PLANETAS). Bývá označována jako studie I. fáze, jde však o odlišný typ studie, než který je prováděn u originálních léčiv. Nejde o pouhé vyhodnocení farmakokinetiky dobrovolníků, ale o porovnání farmakokinetických vlastností, účinnosti a bezpečnosti u pacientů s aktivním onemocněním (1).

Jednalo se o randomizovanou, dvojité slepou, multicentrickou mezinárodní studii. Pacienti byli randomizováni do dvou paralelních skupin, léčených buď infliximabem CT-P13 ($n = 125$) nebo originálním přípravkem ($n = 125$) ve 2hodinové i.v. infuzi podávané v 0., 2. a 6. týdnu studie a potom co 8 týdnů až do 30. týdne studie. Je třeba zdůraznit, že 75 % pacientů ve studii bylo kavkazské rasy.

Primárními endpointy studie byly plocha pod křivkou (AUC) a maximální plazmatické koncentrace ($C_{max, ss}$) v ustáleném stavu mezi 22. a 30. týdnem studie. Vedlejšími výstupy byly další farmakokinetické parametry, účinnost léčby včetně 20% a 40% zlepšení kritérií Assessment in Ankylosing

Obrázek 1. Výsledek porovnání farmakokinetiky biosimilárního (CT-P13) a originálního (INX) infliximabu ve studii PLANETAS



Spondylitis International Working Group (ASAS20 and ASAS40) a také bezpečnost léčby.

Průměr AUC byl 32 765,8 µgh/ml pro CT-P13 a 31 359,3 µgh/ml pro originální infliximab, průměrné $C_{max,ss}$ byly 147,0 µg/ml a 144,8 µg/ml (obrázek 1). Poměr průměrných naměřených hodnot obou látek byl 104,5 % (90 % CI 94 %–116 %) pro AUC a 101,5 % (90 % CI 95 %–109 %) pro $C_{max,ss}$.

Účinnost léčby hodnocená v 30. týdnu podle ASAS20 a ASAS40 byly 70,5 % a 51,8 % pro infliximab CT-P13 a 72,4 % a 47,4 % pro originální infliximab.

Více než jeden nežádoucí účinek byl zaznamenán ve skupině léčené CT-P13 u 64,8 % pacientů, ve skupině originálního přípravku u 63,9 % pacientů.

Infuzní reakce byly zaznamenány u 3,9 % a 4,9 % léčených v každé skupině, aktivní TBC u 1,6 % a 0,8 % léčených. U 27,4 %, respektive 22,5 % pacientů byly zjištěny protilátky proti účinné látce (anti-drug, antibodies, ADA).

Závěrem studie PLANETAS tedy je, že farmakokinetické profily biosimilárního infliximabu CT-P13 a originálního přípravku jsou ekvivalentní, stejně jako účinnost a bezpečnost léčby do 30. týdne (1).

Studie PLANETRA

Studie nazvaná *Programme Evaluating the Autoimmune Disease Investigation I Drug CT-P13 in Rheumatoid Arthritis Patients* (PLANETRA) byla designována s primárním cílem prokázat shodnou terapeutickou účinnost a bezpečnost přípravku ve srovnání s originálem (2).

Tato studie byla provedena jako randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická a mezinárodní studie 3. fáze klinického hodnocení. Byla realizována ve 100 centrech v 19 zemích Evropy, Asie,

Latinské Ameriky a Blízkého Východu. I v této studii bylo 72,9 % zařazených pacientů bílé rasy.

Pacienti s aktivní RA léčenou metotrexátem (12,5–25 mg týdně) byli randomizováni do dvou paralelních skupin léčených infliximabem CT-P13 (n = 302) nebo originálním přípravkem infliximabu (n = 304) v dávce 3 mg/kg ve dvouhodinové i.v. infuzi podané v 0., 2. a 6. týdnu studie a dále co 8 týdnů až do 30. týdne. Kromě toho pacienti pokračovali v léčbě metotrexátem a kyselinou listovou.

Primárním endpointem bylo dosažení 20 % léčebné odpovědi podle kritérií American College of Rheumatology 20 % (ACR20) v 30. týdnu studie. Terapeutická ekvivalence byla stanovena jako dosažení léčebné odpovědi podle kritérií ACR20 pokud byl 95 % CI pro rozdíl účinnosti v intervalu ± 15 %. Sekundárními endpointy byly rozdíly v od-

povědi hodnocené pomocí ACR response criteria, European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria, změna v Disease Activity Score 28 (DAS28), Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), Simplified Disease Activity Index, Clinical Disease Activity Index a také farmakokinetické a farmakodynamické parametry, bezpečnost léčby a imunogenita.

V 30. týdnu studie byla odpověď podle ACR20 dosažena u 60,9 % pacientů ve skupině léčené infliximabem CT-P13 a 58,6 % ve skupině originálního přípravku (95 % CI = 6 %–10 %) v populaci intention-to-treat. Podíl dosažení dobré nebo střední odpovědi podle EULAR (C-reaktivní protein) byly v jednotlivých skupinách 85,8 % a 87,1 %. Nízká aktivita nemoci nebo remise podle DAS28–CRP, léčebná odpověď podle ACR–EULAR, ACR50/ACR70 a všechny farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly vysoce podobné v obou skupinách.

V incidenci nežádoucích účinků (35,2 % vs 35,9 %) a ve výskytu protilátek proti účinné látce (48,4 % vs 48,2 %) také nebyly zjištěny signifikantní rozdíly. Výskyt nejčastějších nežádoucích účinků obou přípravků infliximabu je uveden v tabulce 1, výskyt protilátek ADA v tabulce 2.

Závěrem studie PLANETRA je, že infliximab CT-P13 prokázal ekvivalentní účinnost jako originální infliximab v 30. týdnu léčby a srovnatelný farmakokinetický i farmakodynamický profil. Také imunogenita a bezpečnost léčby je plně srovnatelná s originálem (1).

Ovlivnění kvality života

Kvalita života a funkční schopnosti jsou významnými měřitelnými výstupy, které slouží

Tabulka 1. Nejčastější nežádoucí události během léčby zaznamenané ve studii PLANETRA

Nežádoucí účinek	Infliximab CT-P13 (n = 301)	Originální infliximab (n = 301)
Zjištěná latentní TBC	13 (4 %)	14 (5 %)
Zvýšení sérové ALT	12 (4 %)	11 (4 %)
Zvýšení sérové AST	8 (3 %)	8 (3 %)
Zvýšení sérové GMT	2 (1 %)	3 (1 %)
Infekce HCD	4 (1 %)	4 (1 %)
Močová infekce	4 (1 %)	7 (1 %)

Tabulka 2. Imunogenita zjištěná ve studii PLANETRA. Výskyt protilátek proti účinné látce (Anti-Drug Antibodies)

	Výsledek	Infliximab CT-P13 (n=301)	Originální infliximab (n=301)
Vstupně	Pozitivní	9 (3 %)	6 (2 %)
	Negativní	284 (94 %)	291 (97 %)
14. týden	Pozitivní	68 (23 %)	70 (23 %)
	Negativní	204 (68 %)	201 (67 %)
30. týden	Pozitivní	121 (40 %)	120 (40 %)
	Negativní	129 (43 %)	133 (44 %)

k hodnocení přínosu farmakoterapie revmatoidní artritidy. U pacientů, zařazených do studie PLANETRA, bylo provedeno hodnocení kvality života pomocí dotazníků Health Assessment Questionnaire (HAQ) – disability index a Short Form (SF) – 36. U pacientů, léčených jak infliximabem CT-P13, tak originálním přípravkem, bylo při použití HAQ i SF-36 zaznamenáno zlepšení fyzických funkcí, a to bez ohledu na vstupní skóre poškození kloubů. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi oběma testovanými přípravky. Výsledky zjištěné pomocí HAQ korelovaly signifikantně s výsledky SF-36 a kvalita života uváděná pacienty korelovala s aktivitou onemocnění stanovenou lékařem po celou dobu studie (3). I z hlediska kvality života lze tedy obě léčiva považovat za terapeuticky shodně účinná.

Bezpečnost a účinnost v dlouhodobém sledování

Pacienti s ankylozující spondylitidou, kteří ukončili 54týdenní studii PLANETAS, byli dále zařazení do nezaslepeného sledování, ve kterém jim bylo podáno dalších 6 dávek infliximabu CT-P13 v dávce 5 mg/kg co 8 týdnů (62., 70., 78., 86., 94. a 102. týden od počátku studie). Celkem pokračovalo 174 pacientů, přičemž 86 bylo převedeno z léčby originálním přípravkem na biosimilární. Charakteristiky pacientů v obou skupinách (pokračující v léčbě a převedené na biosimilar) byly zcela srovnatelné. Účinnost léčby byla hodnocena v 78. a 102. týdnu pomocí kritérií ASAS (ASAS20, ASAS40 and ASAS částečná remise); po celou dobu extenze byla hodnocena bezpečnost (4). Výsledky sledování ukázaly, že účinnost léčby se podařilo udržet po dobu 2 let, přičemž nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v účinnosti mezi oběma skupinami. Rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků byly nevýznamné, jediným signifikantním rozdílem byl 1,6× vyšší výskyt pacientů, kteří prodělali více než jeden mírný nebo středně těžký nežádoucí účinek současně ve skupině pacientů převedených z originálního přípravku (4).

Prodloužené sledování navazovalo i na studii PLANETRA. Z celkového počtu 455 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří ukončili studii, byli 302 zařazení do otevřeného sledování po dobu 48 týdnů, z toho 158 pokračovalo v léčbě infliximabem CT-P13 a 144 bylo převedeno z léčby originálním přípravkem na biosimilar (5). Zde nebyly shledány signifikantní rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti mezi skupinou pokračující v léčbě a skupinou pacientů převedených na biosimilar, výskyt nežádoucích účinků byl o něco vyšší ve skupině léčené CT-P13 (226 vs

180, tj. 1,25×). Účinnost hodnocená pomocí ACR20/50/70, EULAR-CRP a ESR i DAS28-ESR byla udržena po celou dobu sledování a byla shodná v obou skupinách. Nelíšel se ani výskyt protilátek proti léčivu (ADA), ani výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou (5).

Výsledky prodlouženého sledování jsou významné zejména proto, že neprokázaly žádný významný vliv záměny originálního přípravku za biosimilární na bezpečnost léčby u pacientů s revmatoidní artritidou. I když nešlo o součást vlastní registrační klinické studie, je třeba zdůraznit, že přicházejí v situaci, kdy neexistuje jediný vědecký důkaz, který by často diskutované obavy ze změny podávaného přípravku v průběhu léčby potvrzoval.

Indikace

V souladu s platnou legislativou registrovaná EMA infliximab CT-P13 ve všech indikacích, ve kterých je registrován originální infliximab. Jedná se o následující choroby:

■ **Revmatoidní artritida**

K redukci známek a příznaků, jakož i zlepšení fyzické funkce u:

- dospělých pacientů s aktivní chorobou jestliže odpověď na antirevmatická léčiva modifikující chorobu (DMARD), včetně methotrexátu, není postačující,
- dospělých pacientů s těžkou, aktivní a progresivní chorobou, dříve neléčených methotrexátem nebo ostatními DMARD.

■ **Crohnova choroba u dospělých**

K léčbě středně závažné až závažné aktivní Crohnovy choroby, pacientů nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim kortikosteroidy a/nebo imunosupresiv nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována.

K léčbě dospělých pacientů s aktivní Crohnovou chorobou s píštělemi, nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim konvenční léčby (včetně antibiotik, drenáže a imunosupresivní léčby).

■ **Crohnova choroba u dětí**

K léčbě těžké aktivní Crohnovy choroby u dětí a dospívajících ve věku 6–17 let, kteří nereagovali na konvenční léčbu zahrnující kortikosteroid, imunomodulátor a primární nutriční terapii; nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována.

■ **Ulcerózní kolitida**

K léčbě středně závažné až závažné aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů adekvátně nereagujících na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu nebo

azathioprinu nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována.

■ **Ulcerózní kolitida u dětí**

K léčbě dětí a dospívajících ve věku 6–17 let za stejných podmínek jako u dospělých.

■ **Ankylozující spondylitida**

K léčbě závažné aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, kteří nereagovali adekvátně na konvenční léčbu.

■ **Psoriatická artritida**

K léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů v případě, že u nich nebyla předchozí odpověď na léčbu DMARD adekvátní. Přípravek by měl být podáván v kombinaci s methotrexátem nebo samotný u pacientů s nesnášenlivostí methotrexátu nebo pacientů s kontraindikací podávání methotrexátu.

■ **Psoriáza**

K léčbě středně až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla tolerována jiná systémová léčba, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo psoralenu s ultrafialovým zářením A (PUVA).

Závěr

Biosimilární přípravek infliximabu s označením CT-P13 (Remsima®) je prvním případem, kdy je do klinické praxe v ČR uváděno biosimilar monoklonální protilátky. Jako každá nová věc je i tato provázena jistou nedůvěrou nebo i obavami. Díky tomuto vstupu biosimilars na náš trh však už nyní dochází k razantnímu poklesu velmi vysokých cen biologických léčiv používaných v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. To umožní využít tuto vysoce účinnou léčbu i u pacientů, kteří by se k ní z ekonomických důvodů dříve nedostali. Díky tomu, že přípravek je uváděn na trh nejprve v několika zemích Evropy, ve kterých již vypršela patentová ochrana originálu, mají naši lékaři ojedinělou možnost jako jedni z prvních ověřit účinnost a bezpečnost biosimilární monoklonální protilátky v klinické praxi. Zásadním vědeckým přínosem bude především ověření účinnosti v indikacích, ve kterých nebyly provedeny registrační studie, tedy ověření principu extrapolovatelnosti indikací. Pokud se potvrdí, že předpisy EMA pro testování biosimilars jsou dostatečné i pro látky s takto velkou molekulou, usnadní to vstup dalších biosimilárních léčivých přípravků do klinické praxe, které je z ekonomického hlediska nesmírně potřebné zejména v onkologických indikacích. Zvyšší se tím dostupnost nejmodernější léčby pro pacienty v méně vyspělých zemích a je možné očekávat i rozšíření kritérií pro nasazení této léčby.

Literatura

1. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (10): 1605–1612.
2. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (10): 1613–1620.
3. Yoo DH, Yagensky A, Toncheva A, et al. Impact of CT-P13 and Originator Infliximab Treatment on Quality of Life Derived from the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and

Short-form 36 (SF-36) from a Randomized, Double-Blind Trial in Patients with Active RA. Poster na 13th ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego 2013. Abstrakt dostupný na <http://acrannualmeeting.org/Abstracts>.

4. Park W, Miranda P, Brzosko M, et al. Efficacy and Safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over Two Years in Patients with Ankylosing Spondylitis: Comparison Between Continuing with CT-P13 and Switching from Infliximab to CT-P13. Poster na 13th ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego 2013. Abstrakt dostupný na <http://acrannualmeeting.org/Abstracts>.

5. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and Safety of CT-P13 (Infliximab biosimilar) over Two Years in Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison Between Continued CT-P13 and Switching from Infliximab to CT-P13. Přednáška na 13th ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego 2013. Abstrakt

dostupný na <https://www2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/39033>.

6. SPC přípravku Remsima. Dostupné na www.sukl.cz.

*Článek přijat redakcí: 15. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2014*

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
urbanek@fnol.cz
