

Biosimilars v terapii zánětlivých revmatických onemocnění

Hana Ciferská, Monika Urbanová

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Nástup biologické terapie výrazně pozitivně ovlivnil prognózu a kvalitu života nemocných s revmatoidní artritidou (RA) a ankylozující spondylitidou (AS). Podávání biologik vede k potlačení aktivity onemocnění, ovlivnění rentgenové progresy a zlepšení hybnosti a kvality života nemocného. Benefit této léčby vysoce překračuje možná rizika spojená s jeho podáváním. Biologická léčba je spojena s velkými náklady, které do jisté míry mohou být sníženy prostřednictvím biosimilárních léčiv, tzv. biosimilars. Biosimilars jsou podobné originálním biologickým přípravkům. Biologika jsou produktem živých organismů a vykazují přirozenou variabilitu. Biosimilars nelze označit jako generický přípravek právě pro tyto vlastnosti, je nemožné přesně definovat jejich strukturu. Prvními registrovanými biosimilars v indikaci zánětlivých revmatických onemocnění byla látka vycházející z infliximabu – CT-P13, která prokázala dobrou efektivitu a bezpečnost srovnatelnou s originálním přípravkem. V současné době je v ČR registrován v indikaci RA, AS a psoriatická artritida biosimilární infliximab CT-P13.

Klíčová slova: biosimilars, revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, infliximab, etanercept, CT-P13, BOW015, SB2, SB4, HD203, ABP501, SB5.

Biosimilars in treating inflammatory rheumatic diseases

The advent of biological therapy has significantly positively influenced the prognosis and quality of life of patients with rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS). The administration of biologic drugs results in suppressing disease activity, affecting x-ray progression, and improving the mobility and quality of life of the patient. The benefit of this treatment largely exceeds the possible risks associated with its administration. Biological therapy is associated with high costs that, to a certain degree, can be reduced by using biosimilar drugs, or biosimilars. Biosimilars are similar to the original biological medications. Biologics are a product of live organisms and exhibit natural variability. Biosimilars cannot be referred to as a generic drug for these very properties, it is impossible to precisely define their structure. Among the first registered biosimilars indicated to treat inflammatory rheumatic diseases was an agent based on infliximab, i.e. CT-P13 that exhibited a good efficacy and safety comparable with that of the original medication. Currently, the biosimilar infliximab CT-P13 is registered for the indication of RA, AS, and psoriatic arthritis in the Czech Republic.

Key words: biosimilars, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, infliximab, etanercept, CT-P13, BOW015, SB2, SB4, HD203, ABP501, SB5.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(3): 124–128

Úvod

Terapie revmatických onemocnění se za posledních několik dekád radikálně změnila s příchodem biologické léčby, která přinesla zásadní zlepšení prognózy nemocných. Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění, které se typicky projevuje postižením muskuloskeletálního aparátu, zejména symetrickou artritidou drobných kloubů, nicméně u obzvláště aktivního onemocnění mohou být přítomny i další orgánové manifestace (kardiovaskulární, plicní, kožní, nervové a další). Ankylozující spondylitida (AS) patří rovněž mezi zánětlivá chronická revmatická onemocnění s predilekčním postižením osového skeletu (spondylitida, sakroileitida), dále mohou být přítomny artritidy, entezitidy, střevní záněť či postižení očí.

Je zřejmé, že se na vzniku RA a AS podílí porušení rovnováhy mezi pro a protizánětlivými pochody.

Dochází k aktivaci a perzistenci autoreaktivních klonů B a T lymfocytů a dalších buněk imunitního systému spojených s produkcí cytokinů vedoucí k lokální zánětlivé reakci s rozvojem tkáňového poškození (kloubního i mimokloubního) (1, 2, 3).

Cílem biologických léčiv (disease-modifying anti-rheumatic biological drugs bDMARDs) je většinou inhibice klíčových cytokinů, zodpovědných za iniciaci a udržování zánětlivého procesu. Mezi nejdéle využívanou skupinu bDMARDs patří léky blokující tumor nekrotizující faktor α (TNF α), který má klíčovou roli v průběhu zánětlivé odpovědi. TNF α je členem skupiny TNF ligandů a je schopen se vázat na dva receptory TNFR1 (exprimován buněčnými strukturami většiny tkání) a TNFR2 (exprimován pouze na buňkách imunitního systému). V současné době jsou dostupné pro terapii RA a AS dvě skupiny inhibitorů TNF α , mezi první skupinu patří monoklonální protilátky (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) a druhou skupinu zastupuje jediný solubilní receptor (etanercept). Monoklonální protilátky jsou schopné blokovat TNF α , kdežto solubilní receptory vážou nejen TNF α , ale i TNF β . bDMARDs prokázaly svou účinnost a dobrý bezpečnostní profil v léčbě RA a AS v řadě klinických studií, které byly následně podpořeny daty získanými z národních registrů. Tato léčba přináší kromě nesporného benefitu

i vysoké náklady s ní spojené a tím jisté omezení její dostupnosti (3, 4, 5).

Biosimilars mohou do určité míry přinést řešení svou nižší, ne však zcela nízkou, cenou spojenou s náklady na jejich výrobu a nutností klinických studií k porovnání jejich účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetiky ke srovnávanému originálnímu bDMARD. Biosimilars nelze označit za generické přípravky. Výrobní proces biotechnologických přípravků je velice složitý a komplexní, není možné zajistit naprostou identitu kopie s originální molekulou a proto není možné pohlížet na tyto kopie jako na generické léky. Dle definice World Health Organization (WHO) se jedná o biologické léky, které by se měly shodovat kvalitou, bezpečností a efektivitou s již licencovanými referenčními biologickými léky. Biosimilars jsou molekuly bílkovinné povahy, které jsou produktem biotechnologických postupů a jsou prokazatelně podobné bDMARD, který je již schválen regulační lékovou agenturou daného státu. Generický přípravek vycházející z chemické tj. ne-biologického léku tzv. generickému léku, kterému stačí prokázat identickou strukturu s molekulou originálu a obdobné farmakologické

vlastnosti. Naopak u biosimilars je situace složitější hned z několika důvodů. Jedná se o léčiva s velkou molekulovou hmotností, které převyšují chemická léčiva řádově o desítky až stovky Daltonu (Da). Velká molekulová hmotnost je spjata se složitou molekulární strukturou, která může mít výrazný dopad na biologickou dostupnost a účinnost daného biosimilárního léku. Vzhledem ke své složitě struktury nejsou biosimilární léky identické kopie svých bDMARD, ale jsou svým bDMARD vysoce podobné. Primární struktura proteinové molekuly léku je daná sekvencí bází, a tu je relativně snadné vyprodukovat, ale sekundární a terciální a posttranslační modifikace jsou závislé na produkující buněčné linii a podmínkách, ve kterých je udržována. Pochopitelně celý proces může být negativně ovlivněn nedokonalou separací výsledného produktu. Z toho také vyplývají možné odlišnosti obou skupin – originálních biotechnologických léků a biosimilars – v imunogenním profilu a terapeutickém efektu. Tím vzniká riziko nových (zejména imunologicky zprostředkovaných) nežádoucích účinků.

Na rozdíl od generických přípravků musí se biosimilars stejně jako originální léčiva podrobit preklinickým a klinickým studiím fáze I–III. včetně komparativních studií s referenčním bDMARDs (6, 7, 8).

Mezi první skupinu biosimilars registrované s úhradou pro terapii RA a AS je v ČR CT-P13 (RemsimaTM Celltrion Healthcare, InflectraTM – Hospira), jehož referenčním bDMARD byl infliximab (RemicadeTM, MSD). V současné době probíhají klinické studie a přípravy k registraci dalších biosimilars v terapii RA a AS v České republice (9, 10) (tabulka 1).

Infliximab – biosimilars

CT-P13 je první biosimilární infliximab registrovaný v České republice pro terapii RA, AS, PsA a z gastroenterologické indikace Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Infliximab je chimérická monoklonální protilátka složená z lidského IgG1 kappa a z myšího Fab fragmentu. Infliximab je schopen vazby na solubilní i transmembránovou formu TNF α , ale neinteraguje s TNF β . Originální infliximab (RemicadeTM) byl registrován pro klinické použití v roce 1998 jako jeden z prvních biologických léků v revmatologii. Také se stal jako jeden z prvních referenčním bDMARD pro své biosimilars. Infliximab prokázal svou bezpečnost a účinnost v řadě klinických studií jak u RA (ATTRACT, ASPIRE), u AS (ASSERT) (10, 11, 12) tak u psoriatické artritidy (PsA) (IMPACT I a IMPACT II). Infliximab je podáván v indikaci léčby RA intravenózně

Tabulka 1. Přehled vybraných biosimilars – infliximab, etanercept a adalimumab

INFLIXIMAB		
Výrobce, země původu	Název	Studie
Celltrion/Hospira, South Korea/USA	Remsima/Inflectra	PLANETRA, PLANETAS Schválen v ČR pro léčbu AS a RA
Nichi-Iko, Japan	NI-071	Studie fáze III.
NipponKayaku, Japan	Infliximab BS	Studie fáze III. – schválen v Japonsku
Ranbaxy Laboratories/ Epirus Biopharmaceuticals, India*/USA	BOW015	Studie fáze III. Schválen v Indii
Samsung Bioepis, South Korea	SB2	Studie fáze III.
ETANERCEPT		
Výrobce, země původu	Název	Studie
Samsung Bioepis, South Korea	SB4	Studie fáze III.
Hanwha Chemical, South Korea/Merck, USA	HD203	Studie fáze III.
Shanghai CP Guojian Pharmaceutical, China	Etanar/Yisaipu	Studie fáze III.
ADALIMUMAB		
Výrobce, země původu	Název	Studie
Amgen, USA	ABP 501	Studie fáze III.
Samsung Bioepis, South Korea	SB5	Studie fáze III.

v dávce 3 mg/kg v týdnech 0., 2., 4. a následně v intervalu 8 týdnů. V indikaci léčby AS a PsA je doporučováno odlišné dávkování a intervaly podání, kde je iniciální dávka 5 mg/kg opakovaná po 2 a 4 týdnech následně v intervalech 6–8 týdnů. Stejně dávkovací schéma je zachováno i u biosimilárního infliximabu (13).

Klinické studie s CT-P13 u RA a AS

CT-P13 musel, jako každá biosimilární monoklonální protilátka, prokázat bezpečnost a srovnatelnou účinnost se svým referenčním bDMARD u RA i AS.

RA – studie PLANETRA byla randomizovaná, dvojitě zaslepená multicentrická studie fáze III. srovnávající bezpečnost a účinnost CT-P13 (CELLTRION INC, Incheon, Republic of Korea) s infliximabem (JanssenBiotechInc, Horsham, Pennsylvania, USA) u pacientů s RA s anamnézou selhání předchozí terapie metotrexátem (MTX). Bazální terapie MTX byla ponechána a studijní medikace byla podávána v dávce 3 mg/kg v obou ramenech studie (CT-P13 n = 302 a infliximab n = 304). Primárním cílem bylo dosažení terapeutické odpovědi hodnocené dle ACR20 (American College of Rheumatology 20%) v 30. týdnu. Mezi sekundární cíle patřilo zhodnocení klinické odpovědi dle celé řady skórovacích indexů zaměřených nejen na klinický stav nemocného, ale také kvalitu života – ACR50 a 70, EULAR response kritéria (European League Against Rheumatism), index DAS28 (Disease Activity Score 28), SF-36 dotazník (Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey). Dalším důležitým parametrem byla bezpečnost léčby, farmakodynamické a far-

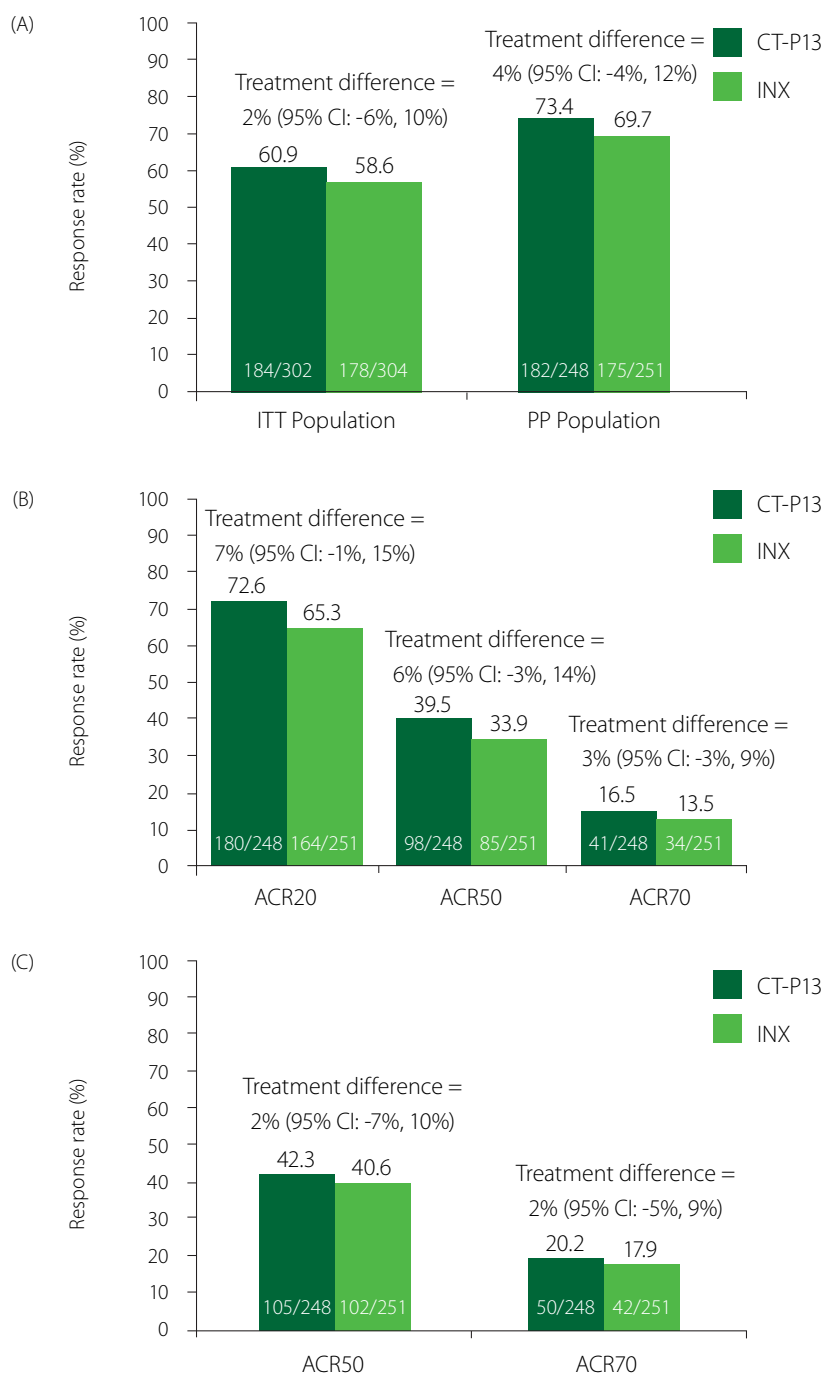
makokinetické vlastnosti a imunogenecita CT-P13. Terapeutické ekvivalence klinické odpovědi hodnocené ACR20 bylo dosaženo, pokud byl 95 % CI pro rozdíl účinnosti v intervalu $\pm 15\%$.

V týdnu 30 dosáhlo terapeutické odpovědi ACR20 60,9 % pacientů ve skupině dostávající CT-P13 a 58,6 % ve skupině s infliximabem (95 % CI – 6 % do 10 %). Nízká aktivita, či dokonce remise onemocnění dle hodnot DAS28, ACR50 a 70 byly dosaženy srovnatelně v obou skupinách. Výskyt nežádoucích příhod spojených se studijní medikací byl zaznamenán u 35,2 % pacientů s CT-P13 a u 35,9 % ve skupině dostávající infliximab.

CT-P13 prokázal obdobné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti jako referenční infliximab. Maximální sérová koncentrace (C_{max}) obou studijních preparátů byla sledována pro 1–6 podání a dosahovala průměrně hodnot 83,9–111,9 $\mu\text{g/ml}$ u CT-P13 a u infliximabu pak 83,8–105,1 $\mu\text{g/ml}$.

Přítomnost protilátek proti infliximabu byla zaznamenána u 48,4 % v terapii CT-P13 a u 48,2 % infliximabu. Výsledek klinické studie prokázal srovnatelné účinky a charakteristiku CT-P13 k infliximabu (14) (graf 1).

AS – studie PLANETAS byla randomizovaná, dvojitě zaslepená multicentrická studie fáze I srovnávající bezpečnost a účinnost CT-P13 (CELLTRION INC, Incheon, Republic of Korea) s infliximabem (Janssen BiotechInc, Horsham, Pennsylvania, USA) u pacientů s AS. Studijní medikace byla podávána v dávce 5 mg/kg v obou ramenech studie (CT-P13 n = 125 a infliximab n = 125). Primárními cíli studie byly plocha pod křivkou (AUC) a maximální

Graf 1. Studie – PLANETRA – CT-P13 u revmatoidní artritidy – terapeutická odpověď

plazmatická koncentrace ($C_{max,ss}$) v ustáleném stavu mezi 22. a 30. týdnem klinického sledování. Sekundárními cíli bylo zhodnocení farmakokinetických a farmakodynamických vlastností CT-P13, stejně tak jako jeho efektivity hodnocené pomocí Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group criteria 20% a 40% zlepšení (ASAS 20 a 40) a bezpečnosti.

Průměr plochy pod křivkou (AUC) byl u CT-P13 32 765,8 $\mu\text{g h/ml}$ a 31 359,3 $\mu\text{g h/ml}$ pro infliximab. $C_{max,ss}$ byly pro CT-P13 147,0 $\mu\text{g/ml}$ a 144,8 $\mu\text{g/ml}$ pro infliximab. Poměr průměrných naměřených látek byl 104% (90% CI 94–116%) pro AUC a 101,5% (90% CI 95–109%)

pro $C_{max,ss}$. V 30. týdně terapie byla účinnost terapie hodnocena dle ASAS20 a ASAS40 – CT-P13 (70,5% a 51,8%) a infliximab (72,4% a 47,4%). Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 64,8% pacientů dostávajících CT-P13 a u 63,9% ve skupině s infliximabem. Protilátky proti podávané medikaci se vyskytly u 27,4% pacientů dostávajících CT-P13 a 22,5% pacientů s infliximabem. CT-P13 vykazoval v průběhu studie ekvivalentní vlastnosti k infliximabu jak v účinnosti, toleranci tak i ve farmakokinetických vlastnostech. Dvouleté pokračování této studie potvrdilo efektivitu a bezpečnost CT-P13, dále pacienti převedení z infliximabu

na CT-13 (týden 54–102) z této léčby dobře profitovali (15).

Vlastní zkušenosti z CT-P13 v Revmatologickém ústavu – registr ATTRa

(Data poskytnuta s laskavým svolením prof. MUDr. K. Pavelky, DrSc.).

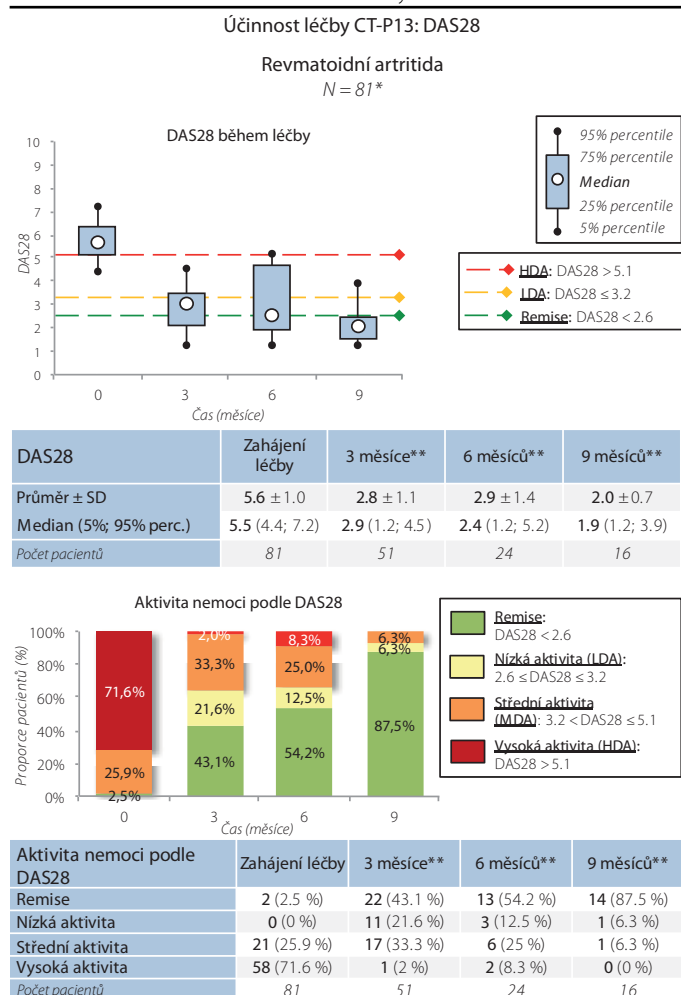
V současné době byly statisticky vyhodnoceny data 87 pacientů s RA a 61 pacientů s AS splňujících podmínky nasazení biologické terapie dané doporučeními postupy České revmatologické společnosti pro nemocné s aktivní chorobou u které došlo k selhání předchozí terapie. Tito nemocní byli zařazeni do národního registru biologické léčby ATTRa s monitorací efektivity a bezpečnosti léčby. Pacienti dosáhli poměrně rychlého nástupu remise dle skórovacích systémů DAS28 u RA a BASDAI u AS, jak je zřejmé z přiložené obrazové dokumentace (grafy 2 a 3). U pacientů s RA došlo po 9 měsících léčby k poklesu průměrného DAS z $5,6 \pm 1,0$ na $2,0 \pm 0,7$ ($p = 0,001$). U pacientů s AS došlo k poklesu BASDAI z iniciálních $5,9 \pm 1,8$ na $1,4 \pm 1,6$ po 12 měsících léčby.

Podrobná data, včetně demografických údajů a dalších sledovaných parametrů, jsou připravována k publikaci.

BOW015

BOW015 (EPIRUS Biopharmaceuticals) je biosimilární infliximab, který prošel úspěšně klinickými studiemi fáze I, II. a III. a je nyní registrován pro terapii RA v Indii. Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie porovnávající účinnost BOW015 proti infliximabu (RemicadeTM) u celkem 189 pacientů s aktivní RA ($\text{CRP} \geq 10 \text{ mg/l}$) se stabilní dávkou MTX. Studijní medikace byla podávána v týdnech 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38 a 46 v dávce 3 mg/kg. Primárním cílem bylo dosažení terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 16. Ve 22. týdně pacienti s odpovědí na terapii BOW015 pokračovali v léčbě, pacienti dobře odpovídající na infliximab, byli převedeni na BOW015 v rámci otevřené fáze. V průběhu studie byla hodnocena účinnost, bezpečnost a tvorba protilátek proti BOW015 v porovnání s originálním infliximabem.

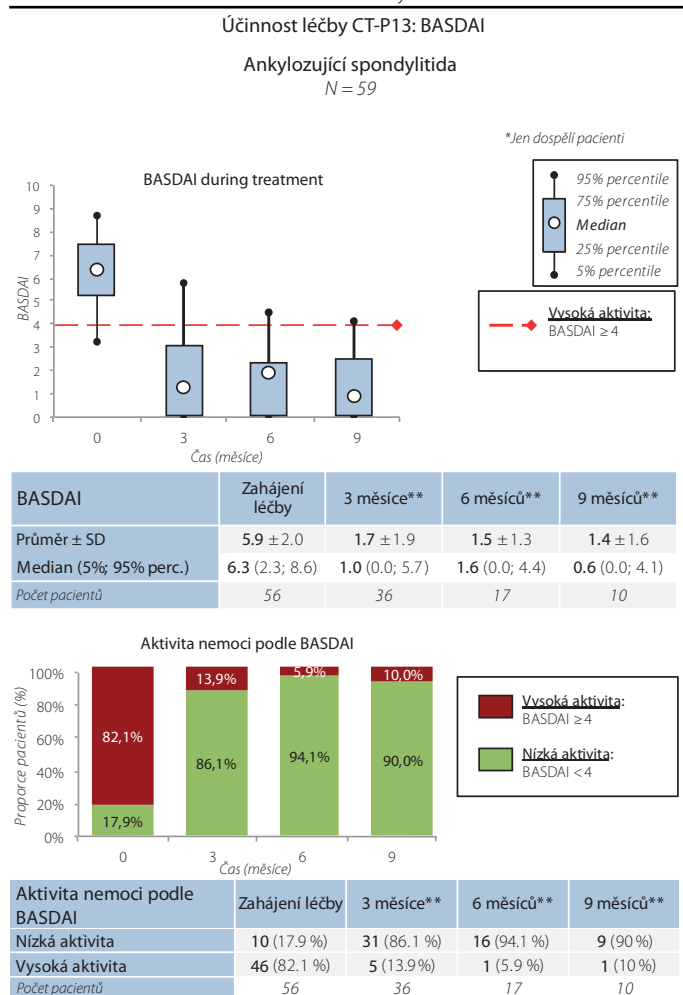
Primárního cíle bylo dosaženo odpovědí ACR20 v 16. týdnu u BOW015 (89,8%) a infliximabu (86,4%) (95% CI, [-19,3%, 12,6%]). Pacienti dostávající BOW015 vykazovali odpověď ACR20 v týdnu 14 (75,42%), která byla srovnatelná s týdnem 54 (72,03%). Poměr výskytu nežádoucích příhod se v zásadě nelišil mezi oběma skupinami. V průběhu studie nedošlo k žádnému úmrtí. V týdnu 58 byly detekovány protilátky proti podávané medikaci u celkem 68 (53,5%) pacientů

Graf 2. Vlastní zkušenosti – CT-P13 – změny v DAS28 u RA

dostávajících BOW015 a 35 (56,5 %) pacientů dostávající infliximab. Klinické sledování prokázalo dobrou toleranci, bezpečnostní profil a srovnatelné účinky BOW015 s infliximabem v terapii RA (16).

SB2

SB2 (Samsung Bioepis) je biosimilární infliximab, jehož účinnost, bezpečnost a imunogenita byly porovnávány s infliximabem v dvojité zaslepené studii fáze 3 u pacientů se střední a vysoce aktivní RA se stabilní dávkou MTX (n = 584). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 (SB2 n = 291 : infliximab n = 293) a studijní medikace byla podávána v dávce 3 mg/kg v týdnu 0, 2, 6 a 8 do 46. týdne. Primárním cílem bylo zhodnocení terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 30. Sekundárními cíli bylo zhodnocení efektivity, bezpečnosti, imunogenicity a farmakokinetických vlastností. Ve 30. týdnu dosáhlo terapeutické odpovědi 64,6 % pacientů s SB2 proti 66,0 % pacientů s infliximabem, ACR50 pak 35,8 % proti 37,8 % a ACR70 18,3 % proti 19,1 %. SB2 vykazoval obdobné farmakokinetické vlastnosti k infliximabu. Protilátky proti podávanému léčivu byly detekovány v týdnu 30 u 55,1 % SB2 pacientů a 49,7 % pacientů dostávajících infliximab.

Graf 3. Vlastní zkušenosti – CT-P13 – změny v BASDAI u AS

Studie splnila své primární i sekundární cíle a SB2 prokázal srovnatelné vlastnosti ke svému referenčnímu bDMARD (17) (graf 4).

Výsledky studií s BOW015 a SB2 jsou zatím publikované ve formě abstraktů posterových sdělení, nicméně lze předpokládat, že brzy budou k dispozici podrobnější sdělení ve formě publikovaných článků.

Etanercept – biosimilars

Etanercept je fúzní protein složený z Fc oblasti lidského IgG a z extracelulární domény receptoru p75 pro tumor nekrotizující faktor. Etanercept je kompetitivní inhibitor vazby TNFα na jeho buněčné receptory a tím dochází k potlačení aktivity závažné odpovědi. Originální etanercept (Enbrel™) byl registrován FDA pro klinické použití v roce 1999 a je využíván v klinických studiích jako referenční bDMARD ke svým biosimilars.

U pacientů s RA se etanercept podává v dávce 50 mg jedenkrát týdně, nebo v dávce 25 mg dvakrát týdně v kombinaci s MTX. Etanercept prokázal svou účinnost v řadě studií u pacientů s RA, mezi které patří např. studie ADORE a TEMPO (18, 19).

Dosud není v ČR schválen ke klinickému použití v revmatologii žádný biosimilární etanercept (tabulka 1).

SB4

SB4 (Samsung Bioepis) je biosimilární etanercept určený pro terapii RA. Dvojitě zaslepená, randomizovaná, multicentrická studie fáze III porovnávala účinnost, bezpečnost a imunogenitu SB4 v porovnání s referenčním originálním etanerceptem ve skupině pacientů se středně až vysoce aktivní RA, u kterých selhala předchozí terapie MTX (n = 596). Pacienti byli randomizováni do 2 skupin SB4 (n = 299) a etanercept (n = 297). Primárními cíli bylo dosažení terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 24. Sekundárními cíli bylo sledování účinnosti, bezpečnosti, imunogenicity a farmakokinetických vlastností SB4 v porovnání s etanerceptem.

V týdnu 24 dosáhlo terapeutické odpovědi ACR20 78,1 % pacientů s SB4 a 80,3 % pacientů s etanerceptem. Protilátky proti studijní medikaci byly detekovány u 0,7 % pacientů SB4 a u 13,1 % v týdnu 24. SB4 prokázal srovnatelné vlastnosti s referenčním bDMARD a vykazoval překvapivě

Graf 4. Studie fáze III – SB2 terapeutická odpověď hodnocená ACR20 u revmatoidní artritidy v průběhu studie

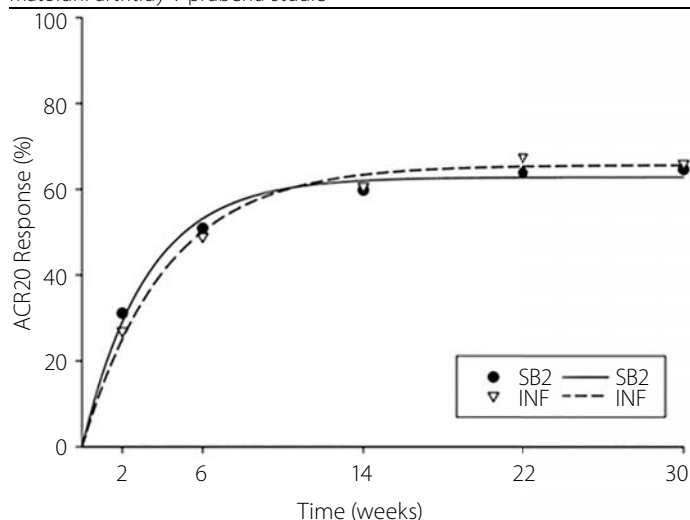
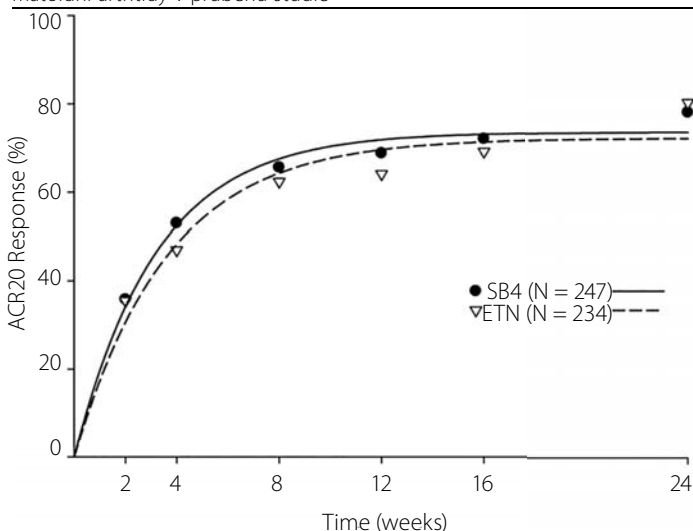


Figure. Time-Response Curves for ACR20 Response Rates up to Week 30

Graf 5. Studie fáze III – SB4 terapeutická odpověď hodnocená ACR20 u revmatoidní artritidy v průběhu studie



nízkou imunogenicitu v porovnání s etanerceptem (20) (graf 5).

HD203

HD203 (Hanwha) je další biosimilární etanercept, jehož účinnost, bezpečnost a imunogenicitu byly porovnávány s originálním etanerceptem v klinickém sledování fáze III u pacientů se středně až vysoce aktivní RA při terapii MTX. Celkem 294 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 (HD203: etanercept) dle podávané studijní medicíny v dávce 25 mg dvakrát týdně. Mezi primárními cíli bylo dosažení terapeutické odpovědi ACR20 v 24. týdnu. Mezi sekundární cíle patřilo vyhodnocení terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 48, bezpečnost a imunogenicitu HD203. Primárních i sekundárních cílů bylo dosaženo a HD203 prokázal srovnatelné vlastnosti k etanerceptu (21).

Adalimumab – biosimilars

Adalimumab patří mezi inhibitory TNFα se schopností vazby solubilní i membránové formy TNFα a je podáván subkutánně v intervalu 14 dnů. Svou účinnost v léčbě RA prokázal v řadě klinických studií, např. PREMIER, STAR nebo ARMADA (22, 23, 24).

Biosimilární adalimumab je nyní předmětem řady klinických sledování fáze III a dosud žádný není schválen pro použití v České republice (tabulka 1).

ABP501

ABP 501 (Amgen) je biosimilární adalimumab, který prokázal srovnatelné farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti se srovnávaným biologikem (KaurP 2014). Nyní probíhají studie fáze III u pacientů s RA s ABP 501, jejichž výsledky budou postupně prezentovány (25).

SB5

SB5 (Samsung Bioepis) je dalším biosimilárním adalimumabem, který úspěšně prošel klinickými hodnoceními fáze I, kde prokázal srovnatelné farmakokinetické vlastnosti s referenčním bDMARD u zdravých dobrovolníků a umožnil zahájení klinických studií fáze III u pacientů s RA (26).

Závěr

Objev biologických léků přinesl zásadní převrat v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění. Zavedení biosimilárních přípravků do praxe podléhá přísným regulačním mechanismům. Biosimilární léčivo musí v klinických hodnoceních prokázat shodné „similární“ vlastnosti k referenčnímu bDMARD ve farmakokinetických vlastnostech, snášenlivosti, bezpečnosti, imunogenicitě a účinnosti. Zatím není dořešena otázka jejich zaměnitelnosti s originálním přípravkem. Zásadní otázkou je převedení nemocného v průběhu léčby z originálního bDMARD na jeho biosimilar. Dosud se zdá, že je to možná alternativa, ale vzhledem k strukturálním odlišnostem jsou nutná dlouhodobá sledování na velkém počtu pacientů. V současné době jsou tyto údaje extenzivně sledovány v Norské populaci a rovněž jsou předmětem klinických sledování zabývajících se biosimilars (27). Biosimilární léky jsou novou skupinou nejen monoklonálních protilátek, která je postupně zaváděna do praxe a je zřejmé, že na data z klinických studií je nutné navázat dlouhodobými sledováními v rámci klinické praxe (postmarketingové sledování, národní registry biologické léčby).

Dosud je v ČR registrován pouze biosimilární infliximab (CT-P13) a je jen otázkou času, kdy budou do praxe zavedeny další anti-TNFα biosimilars.

Literatura

1. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, et al. Oneyear in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(4): 551–558.
2. Emery P, Solem C, Majer I, et al. A European chart review study on early rheumatoid arthritis treatment patterns, clinical outcomes, and health care utilization. *Rheumatol Int*. 2015 Jul 12. [Epub ahead of print].
3. Zochling J, Braun J. Management and treatment of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17(4): 418–425.
4. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 578–582.
5. Graninger WB, Smolen JS. One-year inhibition of tumor necrosis factor-α: a major successor a larger puzzle? *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 209–213.
6. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44(6 Suppl): S2–8.
7. Reinisch W, Smolen J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44(6 Suppl): 9–15.
8. Yoo DH. The rise of biosimilars: potential benefits and drawbacks in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(8): 981–983.
9. 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.
10. Breedveld F, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 149–155.
11. Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1020–1030.
12. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823–827.
13. European Medicines Agency, Remicade (infliximab) EU Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf Navštíveno 8. 8. 2015.

- 14.** Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090.
- 15.** 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.
- 16.** Kay J, Wyand M, Chandrashekar S, et al. BOW015, a biosimilar infliximab, in patients with active rheumatoid arthritis on stable methotrexate doses: 54-Week results of a randomised, double-blind, active comparator study. Abstract ACR 2014 L20 (<http://acrabstracts.org/abstracts/bow015-a-biosimilar-infliximab-in-patients-with-active-rheumatoid-arthritis-on-stable-methotrexate-doses-54-week-results-of-a-randomized-double-blind-active-comparator-study/>)
- 17.** Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, et al. SAT0152 A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product (Remicade®) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 706–707.
- 18.** European Medicines Agency, Enbrel (etanercept) EU Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf 8. 8. 2015.
- 19.** Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol* 2004; 31: 1532–1537.
- 20.** Emery P, Vencovsky P, Sylwestrzak A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-207588.
- 21.** Bae SC, Kim JS, Choe JY, et al. A randomised, double-blind, phase 3 equivalence trial comparing the etanercept, HD203, with Enbrel, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA) *Ann Rheum Dis* 2014; 73(Suppl2): 63–64.
- 22.** European Medicines Agency, Humira (adalimumab) EU Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf Navštíveno 8. 8. 2015.
- 23.** Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.
- 24.** Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563–2571.
- 25.** Kaur P, Chow V, Zhang N, et al. [FRI0264] A Randomized, single blind, single-dose, three arm, parallel group study in healthy subjects to demonstrate pharmacokinetic equivalence of ABP 501 and adalimumab: results of comparison with adalimumab (EU) *Ann Rheum Dis* 2014; 73(Suppl2): 479.
- 26.** Shin D, Kim Y, Kim HS A, et al. Phase I pharmacokinetic study comparing SB5, an adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in healthy subjects. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(Suppl2): 459.
- 27.** Schaefferbeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 12. [Epub ahead of print].

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2015

MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.

Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
ciferska@revma.cz
