

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

	Generická kopie	Biosimilar
Původ	Chemická izolace a syntéza	Výroba živými buňkami
Složení	Stejně kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek jako originál	Stejně fyzikální, chemické a biologické vlastnosti jako originál
Léková forma	Stejná jako originál	Stejná jako originál
Shoda s originálním léčivem	Chemická shoda a bioekvivalence prokázaná bioekvivalenční studií	Podobnost prokázaná preklinickými a klinickými testy
Indikace	Automaticky pro všechny indikace originálu	Extrapolace indikací
Registrační dokumentace	Zkrácená Průkaz chemické totožnosti a případně bioekvivalence	Kompletní Preklinická a klinická hodnocení
Terapeutická zaměnitelnost	Ano	Ano
Generická substituce	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 epoetinů a filgrastimu. Přes určité počáteční obavy se tyto přípravky v klinické praxi plně osvědčily.

První monoklonální protilátkou, které v Evropské unii vypršela patentová ochrana, byl infliximab (originální přípravek Remicade®). Jedná se o chimérickou monoklonální protilátku proti TNF-α. 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 biosimilárním 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 (switche) 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).