

Subkutánní infliximab – léčebné postupy a nové možnosti po klinickou praxi

Subcutaneous infliximab – treatments and new possibilities after clinical practice

Léčba idiopatických střevních zánětů (IBD) subkutánní formou infliximabu nabízí pacientům i lékařům praktické benefity v podobě vyšší efektivity, většího komfortu, delší perzistence na terapii a vyšší bezpečnosti. Aktuální poznatky z klinické praxe přinesly možnost změn v léčbě z hlediska indukce a intenzifikace léčby, kombinace subkutánního infliximabu s jinými léčivými, přechodu z intravenózní formy nebo technických parametrů podání.

V rámci mezioborového kongresu Biologická léčba IBD a pokroky v chirurgické léčbě IBD, který se konal 21.–23. září v Praze, uspořádala společnost Celltrion satelitní sympozium „Subkutánní infliximab: léčebné postupy a nové možnosti pro klinickou praxi“, kterému předsedal přednosta klinického centra ISCARE a primář jeho Klinického a výzkumného centra pro střevní záněty prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF.

Infliximab je chimérická anti-TNF α monoklonální protilátka. První studie s tímto léčivem byla publikována již v roce 1993, kdy se zjistilo, že anti-TNF α protilátky potlačují střevní záněty hned několika mechanismy, což vysvětluje rychlý nástup jejich protizánětlivých účinků. K léčbě idiopatických střevních zánětů (IBD) byl infliximab v EU schválen v roce 1999 a v roce 2013 byl na trh uveden první biosimilární infliximab CT-P13, který biologickou léčbu IBD zpřístupnil většímu počtu pacientů. Zatím posledním milníkem je rok 2021, kdy byla schválena první a dosud jediná subkutánní forma infliximabu CT-P13 SC, která má oproti intravenózní formě vylepšenou farmakokinetiku.

Průvodce na cestu infliximabu organizmem

Významu farmakokinetických parametrů byla věnována úvodní přednáška doc. MUDr. Karla Urbánka, Ph.D., z Ústavu farmakologie LF UP a FN Olomouc.

V souvislosti s anti-TNF α léčbou se často zmiňuje terapeutické monitorování sérových koncentrací léčiva, které umožňuje individualizaci dávkování. Jedná se o komplexní proces, který má význam u léků s těsnější závislostí účinku na sérové koncentraci než na dávce. Měření koncentrace účinné látky v séru je pouze prvním krokem, po kterém následuje výpočet průběhu sérových koncentrací a modelování křivky koncentrací při různých dávkovacích schématech. Výsledkem je pak výběr optimálního dávkovacího schématu.

„Pokud si projdeme kinetiku léčiva v organismu od okamžiku podání, pak v první řadě dochází k absorpci, což samozřejmě není případ intravenózních forem, které ‚putují‘ přímo do systémové cirkulace. U subkutánních forem je situace jiná – u subkutánního infliximabu činí absorpce okolo 64 %,“ uvedl doc. Urbánek.

Další fází farmakokinetiky je distribuce, jejíž míru vyjadřuje distribuční objem. Doc. Urbánek uvedl, že u subkutánní (s.c.) formy infliximabu je vyšší (7,3–8,8 l) oproti intravenózní (i.v.) formě (3,0–4,1 l). Další rozdíl v distribuci spočívá v tom, že zatímco u i.v. formy setrvává léčivo v organismu intravaskulárně, u s.c. formy se vytváří „depot“ také mimo krevní oběh, což prodlužuje dobu jeho účinku.

Jak dále připomněl doc. Urbánek, klíčovou fází farmakokinetiky u monoklo-

nálních protilátek je eliminace, která ne probíhá stejně jako u léčiv založených na tzv. malých molekulách. Matematicky je vyjádřena pomocí clearance a biologického poločasu eliminace ($T_{1/2}$), což jsou parametry významně závislé na individuálních vlastnostech pacienta. Naproti tomu eliminace infliximabu není závislá na funkci ledvin a je téměř nezávislá na funkci jater. Specifikem eliminace monoklonálních protilátek je tzv. dispozice a eliminace ovlivněná cílem (target mediated disposition elimination) – svou roli v eliminaci těchto léčiv tedy hraje místo, kde se nachází cíl dané protilátky.

Samotná křivka eliminace anti-TNF α má čtyři části – lineární i nelineární; jejich tvar závisí na saturaci cílovým proteinem (u pacientů s velkým nebo malým množstvím se farmakokinetika liší). Svůj význam může mít také hodnota albuminémie a ke složitosti eliminace anti-TNF α v neposlední řadě přispívá také vliv dávky a imunogenicity léčiva. Udávané hodnoty $T_{1/2}$ pro i.v. infliximab (8,5–9,0 dní) a s.c. infliximab (11,3–13,7 dní) jsou tak podle sdělení doc. Urbánka pouze orientační, u každého jednotlivého pacienta se mohou výrazně lišit.

Při porovnávání sérové koncentrace infliximabu v i.v. a s.c. formě má vypočítací hodnotu minimální koncentrace měřená před podáním další dávky – tzv. údolní koncentrace (C_{trough}). V ideálním

případě, tj. při stejné celkové expozici léčivu (stejných plochách pod křivkou – AUC), je C_{trough} pro s.c. formu vyšší (a koncentrace v séru stabilnější); po podání i.v. formy je naproti tomu dosaženo vysokých sérových koncentrací. Jak zdůraznil doc. Urbánek, s.c. forma infliximabu byla vytvořena s tím, že její účinek je přímo úměrný dosažené C_{trough} , nikoli maximální sérové koncentraci, jako je tomu u řady jiných léků, např. u některých antibiotik. Bylo stanoveno, že při léčbě IBD by hodnota C_{trough} infliximabu neměla klesnout pod 5 µg/ml. Tento předpoklad byl potvrzen již v registračních studiích, např. v jedné z nich po switchi z i.v. na s.c. formu došlo ke zvýšení hodnoty C_{trough} z 2 na 21 µg/ml.

CT-P13 SC – doporučení a budoucí novinky pro praxi

Doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D., z Gastroenterologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., věnoval první část svého sdělení srovnání i.v. a s.c. formy infliximabu v reálné klinické praxi. O farmakokinetice těchto dvou forem je k dispozici dostatek informací a v registračních studiích bylo prokázáno, že účinnost s.c. a i.v. infliximabu je srovnatelná – chybějí však přímé „head-to-head“ srovnání účinnosti studie z reálné klinické praxe.

Jak uvedl doc. Bortlík, v současnosti se připravuje observační, prospektivní multicentrická studie pacientů vedených v registru CREEDIT, jejímž primárním cílem bude zhodnocení podílu pacientů s Crohnovou nemocí (CD) a ulcerózní kolitidou (UC), kteří dosáhli klinické remise bez potřeby kortikosteroidů v 52. týdnu léčby, a to buď s i.v. infliximabem, nebo s s.c. formou po i.v. nebo s.c. indukci. Pacienti budou zařazováni po dobu 1 roku a sledování bude trvat 2 roky. Vstupními kritérii budou absence předchozí anti-TNFa léčby (jiná předchozí biologika a také jakákoli konkomitantní terapie v době zařazení do studie jsou povoleny) a odpověď na indukční léčbu. V průběhu studie budou pacienti sledováni endoskopicky a laboratorně na koncentraci C-reaktivního proteinu (CRP), fekálního

kalprotektinu (FCal), C_{trough} infliximabu, event. na přítomnost protilátek proti léčivu.

Z hlediska stávající klinické praxe doc. Bortlík shrnul klíčové body konsenzu, ke kterému došli účastníci expertní diskuze u kulatého stolu, jež se konala letos v březnu v Praze (*pro více informací viz článek MUDr. Karin Černé v GH 2/2023, pozn. red.*). Účastníci se shodli na tom, že přechod z i.v. na s.c. infliximab je při dávce 120 mg po 2 týdnech účinný a bezpečný; výjimkou může být jen přechod z intenzifikovaného i.v. režimu 10 mg/kg po 4 týdnech. Jak prokázala studie REMSWITCH, v těchto případech je nutný přechod na 240 mg s.c. po 2 týdnech, jinak hrozí ztráta efektu léčby. Naopak při takto intenzifikovaném s.c. režimu má pak vysoké procento pacientů odpověď na léčbu.

U zmíněného kulatého stolu se diskutovalo i o optimální mezní hodnotě C_{trough} pro s.c. infliximab, která stále není jasně identifikovaná – jisté se zatím jeví jen to, že by měla být vyšší než pro i.v. formu. Dosud bylo potvrzeno, že při koncentraci < 16,4 µg/ml je pravděpodobnost remise 46 %, zatímco koncentrace > 26,7 µg/ml znamená remisi v 79 % případů.

Do třetice doc. Bortlík z konsenzu připomněl stanovisko, že sérovou koncentrací s.c. infliximabu negativně ovlivňuje hypoalbuminémie – aktivita IBD ani konkomitantní imunopresivní léčba na ni naopak nemá vliv. A také že imunogenicitu s.c. infliximabu je nižší než u i.v. formy (18 vs. 37 %).

Doc. Bortlík oznámil i aktuální novinky – poznatky z klinické praxe vedly k podání žádosti o změnu souhrnu údajů o přípravku (SPC) subkutánního infliximabu CT-P13 SC (Remsima SC) u Evropské lékové agentury (EMA); jejich schválení se předpokládá v prvním čtvrtletí roku 2024. Tyto změny se týkají:

- Zahájení léčby: v současnosti je možná indukce dvěma i.v. infuzemi v týdnu 0 a 2 a dále podávání s.c. formy každé 2 týdny od týdne 6. Navrhovanou změnou je buď indukce třemi infu-

zemi (týden 0, 2 a 6) a následně podávání CT-P13 SC každé 2 týdny od týdne 10, nebo indukce CT-P13 SC v týdnech 0–4 (ze čtyř testovaných schémat bylo vybráno podání 240 mg v týdnu 0 a 120 mg v týdnech 1–4) a následně podávání CT-P13 SC každé 2 týdny od týdne 6.

- Intenzifikace léčby: u pacientů s IBD se ztrátou odpovědi je navržena eskalace dávky ze 120 mg na 240 mg každé 2 týdny.
- Monoterapie CT-P13 SC u pacientů s IBD, která je stejně účinná jako léčba kombinovaná s imunopresivou, což potvrdila např. studie D’Haense et al (2021), a přitom bezpečnější.
- Přechod z i.v. infliximabu na CT-P13 SC: aktuálně lze s.c. infliximab podat po 8 týdnech od poslední i.v. dávky, nově by se měla nabízet možnost zkrácení intervalu a první s.c. dávku by bylo možno podat v době předpokládaného podání nejbližší i.v. dávky; důvodem pro zkrácení tohoto intervalu je farmakokinetika i.v. infliximabu, kdy podle studie, kterou provedli Hanzel et al (2021) již po 4 týdnech u cca 10 % pacientů došlo k poklesu koncentrace infliximabu pod požadovanou minimální hodnotu.
- Změnu velikosti jehly aplikačního pera z 29 G na 27 G s cílem zkrátit dobu s.c. aplikace na < 10 s.

První data z tuzemské studie s CT-P13 SC ve druhé linii léčby IBD

Další příspěvek, který byl věnován podání infliximabu v druhé linii léčby u pacientů s CD, resp. přechodu z i.v. na s.c. formu (CT-P13 SC), prezentovala MUDr. Karin Černá, primářka Klinického a výzkumného centra pro idiopatické střevní záněty ISCARE a.s.

Na úvod zmínila dnes již „klasickou“ Schreiberovu studii z roku 2021, která potvrdila non-inferioritu CT-P13 SC oproti i.v. formě a rovněž srovnatelnou účinnost, bezpečnost a imunogenicitu. Tato studie však měla svá omezení, především malý rozsah (131 pacientů s UC

nebo CD) a biologickou naivitu všech pacientů (infliximab byl jejich prvním biologickým lékem).

V Klinickém a výzkumném centru pro idiopatické střevní záněty ISCare se přípravek CT-P13 SC začal podávat od roku 2021, zpočátku především velmi refrakterním pacientům, u kterých selhalo 2–6 linií předchozí biologické léčby. Časem vyvstala otázka, zda je možné podávat CT-P13 SC již po selhání první linie léčby, tudíž by jeho podání nebylo omezeno pouze na těžké případy IBD, kdy pacientům takřka již není co nabídnout. V současnosti na tomto pracovišti probíhá neintervenční peregistrační studie „Subkutánní infliximab ve druhé linii biologické léčby Crohnovy choroby u pacientů po selhání první linie terapie inhibitorem TNF α “, která byla Státním ústavem pro kontrolu léčiv schválena 1. března 2023. MUDr. Černá prezentovala první časné výsledky ze 14. týdne sledování.

Ke dni 31. 8. 2023 bylo do studie zařazeno 36 žen a 38 mužů s CD, ve středním věku 36 let a s mediánem doby trvání CD 11 let. Medián doby trvání léčby první linie byl 5,5 roku, většina pacientů v první linii užívala i.v. infliximab. Do studie byli zařazeni pacienti s dlouhodobě neměřitelnými hladinami léčiva a bez tvorby protilátek proti infliximabu (výjimkou byli dva pacienti s tvorbou protilátek při zahájení, kteří byli v první linii léčeni adalimumabem). Studijní populace zahrnuje pacienty s ileokolickým postižením a více než polovina má fistulující onemocnění. Podstatnou skutečností je, že při vstupu do studie byli pacienti v relativně dobrém klinickém stavu: medián indexu Harveyho-Bradshawové (HBI) byl 3, medián koncentrací FCal nepřesáhl 250 $\mu\text{g/g}$ a medián CRP byl 2,1 mg/l. Přibližně polovina pacientů byla komkomitantně léčena imunomodulátorem (nejčastěji azathioprinem nebo metotrexátem). Velký podíl pacientů měl extraintestinální projevy CD, zejména kloubní (30 %), ale i kožní (10 %) a oční (1 %).

Data ze 14. týdne studie ukazují, že na léčbě setrvalo 93 % pacientů (jeden pa-

cient i přes intenzifikaci na léčbu neodpovídá, u jednoho pacienta byla zaznamenána oddálená reakce přecitlivělosti a jedna pacientka z osobních důvodů ve studii nepokračuje). Podstatným poznatkem podle MUDr. Černé je, že po 14 týdnech studie dostává komkomitantiční imunomodulátor pouze každý pátý pacient (oproti polovině pacientů při zahájení studie) a došlo k významnému poklesu počtu pacientů s kloubními obtížemi (artralgie 7 %). Po 14 týdnech také nedošlo k žádné nové senzibilizaci vůči infliximabu (v době prezentace výsledků byla zaznamenána séropozitivita u jedné pacientky).

Slibným poznatkem je také to, že během 14týdenního období nedošlo k výrazným změnám CRP ani FCal a naopak bylo zaznamenáno výrazné snížení HBI (z mediánu 3 na < 1). Tento fakt lze podle MUDr. Černé pravděpodobně vysvětlit tím, že při výpočtu HBI jsou zohledňovány všechny komplikace CD, ke snížení hodnoty tohoto ukazatele tedy došlo hlavně díky zmírnění kloubních a kožních obtíží. Nejdůležitějším poznatkem z daného období je však významné zvýšení C_{trough} .

„Za krátkou dobu podávání CT-P13 SC v druhé linii léčby CD po předchozím selhání inhibitoru TNF α lze tedy říci, že se jedná o účinnou a bezpečnou strategii. Z krátkodobého pohledu je benefitem především navýšení C_{trough} a snížená potřeba podávání imunosupresiv a kortikosteroidů. Subkutánní aplikace je navíc dobře přijímána pacienty a léčivé přípravky jsou příznivě hodnoceny i zdravotnickým personálem,“ uzavřela MUDr. Černá.

Na s.c. infliximabu je stále co objevovat

Nejnovější data o CT-P13 SC z reálné klinické praxe i z klinického výzkumu shrnul v posledním příspěvku symposia jeho předsedající, již jednou jmenovaný prof. Lukáš.

Mezi pracemi, které jej podle jeho slov v poslední době zaujaly, byla studie z Jižní Koreje (Hong et al, 2023), která sledovala switch z i.v. infliximabu na CT-P13

SC. Zařazeno bylo 61 pacientů s UC nebo CD ve věku 18–75 let, kteří byli při terapii i.v. infliximabem v dlouhodobé remisi (> 6 měsíců). Tito pacienti byli rozděleni do dvou skupin: v první dostávalo 23 pacientů i.v. infliximab ve stejném režimu jako před vstupem do studie a v druhé bylo 38 pacientů switchováno na CT-P13 SC. Při porovnání klinické aktivity onemocnění (HBI u CD a parciální Mayo skóre u UC) u pacientů na obou formách se ukázalo, že tyto parametry se nemění, stejně jako zůstává prakticky beze změn koncentrace CRP, což znamená, že při podání obou lékových forem je terapie stejně účinná. Studie potvrdila významně vyšší hodnoty C_{trough} u pacientů na CT-P13 SC (cca o 15 $\mu\text{g/ml}$). Potenciál vyšší účinnosti CT-P13 SC signalizovala vyšší pravděpodobnost setrvalé remise (cca o 25 %) a při podávání CT-P13 SC byl také zaznamenán vyšší podíl pacientů se slizničním zhojením (68 vs. 55,6 %).

Další zmíněnou studií byla LIBERTY, jejíž výsledky byly prezentovány na letošním Digestive Disease Week (DDW). Její provedení si vyžádal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA), který k biosimilar v aplikační formě odlišné od referenčního přípravku přistupuje jako k novému léku. Výsledky v 54. týdnu potvrdily účinnost CT-P13 SC ve smyslu klinické remise a endoskopické odpovědi u pacientů s CD (Hanauer S, DDW 2023) stejně jako u pacientů s UC (Sandborn WJ, DDW 2023).

Zajímavou prací je podle prof. Lukáše také *post hoc* analýza randomizované studie fáze I s CT-P13 SC (Schreiber S, DDW 2023), která ukázala, že pacienti s vyšší koncentrací infliximabu v séru mají nižší produkci protilátek proti tomuto léčivu. Tento poznatek mění pohled na imnogenictví infliximabu jako takového – dříve se předpokládalo, že za ní stojí myší komponenta v chimérické struktuře, nyní se ukazuje, že za ni mohou spíše výkyvy v sérových koncentracích, které jsou typické pro i.v. formu.

Prof. Lukáš uvedl také výsledky sítové metaanalýzy, která srovnávala účinnost i.v. a s.c. infliximabu s vedolizumabem

v udržovací léčbě dospělých pacientů s CD a UC (*Peyrin-Boroulet L, DDW 2023*). Ukázalo se, že pravděpodobnost dosažení remise je u s.c. infliximabu významně vyšší oproti i.v. formě stejně jako oproti vedolizumabu.

Závěrem prof. Lukáš prezentoval publikované výsledky první studie s infliximabem CT-P13 SC provedené v centru ISCARE (*Černá et al, Crohn's & Colitis 360; 2023*). Do studie bylo zařazeno 32 refrakterních pacientů s CD, kteří se hlali na léčbě více než dvěma monoklonálními protilátkami. Medián věku byl

34,5 roku, vstupní medián HBI byl 6 a výchozí medián jednoduchého endoskopického skóre (SES – simple endoscopic score) byl 11. Pacienti byli rozděleni na ty, kteří měli protilátky proti infliximabu ($n = 17$), a na ty, u nichž imunogenicitu zjištěna nebyla ($n = 15$). V první skupině probíhala indukce podáváním 120 mg CT-P13 SC po dobu 4 týdnů a pacienti pak dostávali 120 mg (při intenzifikaci 240 mg) každé 2 týdny; ve skupině bez protilátek pacienti dostali dvě infuze a poté jim byl podávána CT-P13 SC ve stejném dávkovacím režimu jako

u první skupiny. Pacienti bez protilátek měli vyšší perzistenci na léčbě: terapie byla ukončena u 5 z 15 pacientů oproti 10 z 17 pacientů, kteří měli na počátku studie protilátky proti infliximabu. Studie dále ukázala, že z pacientů s nižším titrem protilátek, kteří byli vystaveni podávání CT-P13 SC v intenzifikovanému režimu, došlo u 57 % k sérokonverzi a tyto protilátky vymizely.

*Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.
katerina.michnova@carecomm.cz*