

# Subkutánní infliximab – poznatky z praxe a další možnosti využití u pacientů s IBD

## Subcutaneous infliximab – knowledge from practice and other possibilities of use in patients with IBD

**Léčba idiopatických střevních zánětů (IBD) subkutánní formou infliximabu přináší pacientům i lékařům praktické benefity v podobě vyšší efektivity, většího komfortu, delší perzistence na terapii a vyšší bezpečnosti.**

V rámci letošních 44. českých a slovenských endoskopických dní konaných v Olomouci pořádala společnost Celltrion satelitní sympozium „Subkutánní infliximab: léčebné postupy a zkušenosti z klinické praxe léčby IBD“, 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 $\alpha$  monoklonální protilátka. První studie s tímto léčivem byla publikována již v roce 1993, kdy se zjistilo, že anti-TNF protilátky potlačují střevní záněty hned několika mechanismy, což vysvětluje rychlý nástup jejich protizánětlivých účinků. V zemích EU byl infliximab registrován v roce 1999 a v roce 2013 byl na trh uveden první biosimilární infliximab CT-P13, který biologickou léčbu idiopatických střevních zánětů (IBD) zpřístupnil většímu počtu pacientů. Zatím posledním milníkem ve vývoji tohoto léčiva je rok 2021, kdy byla schválena první a dosud jediná subkutánní forma infliximabu CT-P13 SC, která má oproti intravenózní formě vylepšenou farmakokinetiku.

Výsledky klíčových studií shrnul MUDr. Tomáš Douša, Ph.D., z IBD centra II. interní gastroenterologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Jako první zmínil randomizovanou multicentrickou otevřenou studii fáze I nazvanou 1.6 Part 2, která srovnávala účinnost a bezpečnost subkutánního infliximabu CT-P13 SC v porovnání s intravenózní formou CT-

-P13 IV u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (CD) (Reinisch et al, 2019). Podání CT-P13 SC vedlo k lepším výsledkům z hlediska klinické a endoskopické odpovědi i klinické a endoskopické remise. Dále bylo zjištěno, že mezi 22. a 30. týdnem jsou sérové koncentrace CT-P13 SC významně vyšší než u CT-P13 IV, což potvrdily aktualizované výsledky této studie (Schreiber et al, 2021). Data také ukázala, že bezpečnostní profil CT-P13 SC je srovnatelný s CT-P13 IV.

Přechodem z intravenózního infliximabu na subkutánní formu u pacientů s různým stupněm intenzifikace intravenózního režimu se zabývala studie REM-SWITCH (Buisson et al, 2022), ve které bylo 133 pacientů převedeno na subkutánní infliximab CT-P13 SC v dávce 120 mg à 2 týdny. Srovnání obou léčivých forem proběhlo na základě klinického hodnocení pacientů a měření sérových koncentrací kalprotektinu, infliximabu a protilátek proti infliximabu. Klíčovým závěrem studie bylo, že přechod z intravenózní na subkutánní formu v dávce 120 mg à 2 týdny je proveditelný a bezpečný a byl dobře přijímaný i pacienty s intenzifikací intravenózní dávky, s výjimkou těch, kterým bylo podáváno 10 mg/kg à 4 týdny. Tito pacienti byli převedeni na 240 mg à 2 týdny.

Další multicentrická kohortová studie sledovala jako primární cíl perzistenci na léčbě subkutánním infliximabem CT-P13 SC při poslední follow-up návštěvě (Smith et al, 2022). Ze 181 pacientů pře-

vedených na CT-P13 SC byly u 59% z nich současně podávány imunomodulátory. Na léčbě CT-P13 SC setrvalo 92,3 % pacientů, přičemž mezi kohortou, které bylo léčivo podáváno každý týden, a kohortou, u níž aplikace probíhala jednou za 2 týdny, nebyly zaznamenány rozdíly. Protilátky proti infliximabu se vytvořily pouze u necelých 8 % pacientů. Závažné nežádoucí účinky nebyly zaznamenány ani nebyla indikována kolektomie.

MUDr. Douša dále prezentoval zkušenosti s léčbou IBD biosimilárním infliximabem CT-P13 na svém pracovišti: dosud bylo léčeno celkem 178 pacientů, u 67 pacientů byla léčba z různých důvodů ukončena. Aktuálně je zde biosimilárním infliximabem CT-P13 léčeno 110 pacientů, z nichž 99 je na terapii subkutánní formou CT-P13 SC. Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací léčiva prokázalo vyšší hodnoty po podání CT-P13 SC (cca 12 mg/ml) oproti CT-P13 IV (cca 7 mg/ml). Vyšších plazmatických koncentrací bylo dosaženo také u většiny intenzifikovaných pacientů. U pacientů dosud neléčených subkutánní formou bylo naměřeno cca 14 mg/ml. Podávání CT-P13 SC bylo ukončeno u 9 pacientů kvůli primární či sekundární neodpovídavosti nebo kvůli kožním nežádoucím účinkům.

### Kdy indikovat převedení na s.c. infliximab?

Při rozhodování, za jakých okolností převést pacienta z intravenózního (i.v.)

infiximabu na subkutánní (s.c.) formu, mohou být inspirací dva modelové případy z praxe MUDr. Jany Koželuhové z Gastroenterologického a hepatologického oddělení I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň. Jednalo se o komplikovaného pacienta, u kterého se nedařilo dosáhnout úplného slizničního zhojení, a o fyzicky aktivní pacientku s problematickým žilním přístupem.

Nyní 40letému muži byla v 21 letech diagnostikována CD s lumenálními postižením tračníku a perianální nemoc s nutností drenáže perianálního abscesu. Pacient byl do roku 2017 léčen azathioprinem a po relapsu v tračníku (bez perianální nemoci) u něj byla zahájena léčba i.v. infliximabem. Primární odpověď byla velmi dobrá, ale kompletní remise se nepodařilo dosáhnout, a to ani po intenzifikaci léčby. K úplnému zhojení slizničních lézí došlo až po převedení pacienta na s.c. infliximab, kdy bylo dosaženo sérové koncentrace infliximabu 11,9 mg/ml (oproti 3,7 mg/ml před intenzifikací a 4,6 mg/ml po intenzifikaci i.v. léčby) a zároveň se výrazně snížila koncentrace fekálního kalprotektinu.

MUDr. Koželuhová dále popsala případ 43leté ženy, které byla v 35 letech po porodu diagnostikována ulcerózní kolitida (UC) extenzivního typu. Pacientka byla řadu let na mesalazinu. V roce 2022 po relapsu UC byla převedena na azathioprin, po kterém došlo k výraznému zhoršení jatrních testů. Následně byla pacientka indikována k biologické léčbě. Kvůli problematickému žilnímu přístupu a zvýšené fyzické aktivitě bylo od začátku zvažováno s.c. podání infliximabu, o které také projevila zájem sama pacientka. Po podání tří infuzí infliximabu v běžném indukčním režimu byla zahájena léčba s.c. formou, při které bylo dosaženo remise UC při sérové koncentraci infliximabu 12,4 mg/ml a nulové koncentraci neutralizačních protilátek.

### Kdo ještě může z převedení na s.c. infliximab profitovat?

Zkušenosti z praxe popsala také MUDr. Barbora Pipek, Ph.D., MBA, z Cen-

tra péče o zažívací trakt Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice a.s. Zde se v současnosti léčí 369 pacientů s IBD a 164 z nich je podáván infliximab. Z 62 pacientů na s.c. formě byla většina (76 %) převedena postupně z již zavedené i.v. formy a zbylých 24 % pacientů bylo převedeno primárně po dvou infuzích infliximabu. U těchto 62 pacientů byla léčba s.c. infliximabem přerušena pouze u tří z nich. Medián sérové koncentrace infliximabu po i.v. podání byl 7,1 mg/ml a po s.c. podání 9,6 mg/ml (měřeno náhodně u 10 pacientů z každé skupiny).

Mezi modelové případy, kdy pacienti profitují z převedení na s.c. formu infliximabu, patří muž, u kterého se i.v. podání vylučovalo se sportovní aktivitou, které se věnuje na vrcholové úrovni, a žena, u níž se vedle CD časem vyvinula artropatie.

U nyní 23letého muže byla v 9 letech diagnostikována CD. V letech 2017 a 2018 byl léčen adalimumabem, který mu byl pro sekundární selhání vysazen a od roku 2018 je na infliximabu. Kvůli chabému žilnímu přístupu byl pacientovi zaveden žilní katétr, u něhož opakovaně došlo k dislokaci, protože pacient je aktivním hráčem korfbalu. Bylo tedy rozhodnuto o převedení na s.c. formu. Sérová koncentrace infliximabu se oproti i.v. formě zvýšila z 5,9 na 11,7 mg/ml. Již při i.v. podání byl pacient v remisi a po převedení na s.c. formu infliximabu je stále v remisi klinické, laboratorní i endoskopické.

O tom, že léčba s.c. infliximabem může přinést benefit i sekundárně, svědčí případ 51leté ženy s CD zjištěnou v 39 letech, u které byla postupně nutná pravostranná hemikolektomie s enterokolickou anastomózou a resekce sigmoidu. Po rekurenci v neoterminálním ileu v roce 2013 byl pacientce nasazen infliximab s dosažením klinické i endoskopické remise. Zároveň však u ní došlo k rozvoji enteropatické artritidy. Léčba sulfasalazinem a kortikoidy zůstala bez účinku, podání metotrexátu sice přineslo efekt, ale pacientka jej netolerovala. Po nasazení s.c. infliximabu rev-

matologické obtíže ustoupily během 4 týdnů. Sérová koncentrace infliximabu dosáhla 10,1 mg/ml (v porovnání s 5,9 mg/ml po i.v. podání).

### Výhody s.c. infliximabu potvrzené praxí

Na základě klinických zkušeností se všichni tři přednášející shodli na tom, že mezi výhody s.c. podání infliximabu patří větší pohodlí a flexibilita, což umožňuje vykonávat pracovní i volnočasové aktivity nezávisle na infuzním centru. Z pohledu lékaře je podstatným plus snadná monitorace sérových koncentrací, vhodnost s.c. podání pro telemedicínské sledování a také uvolnění kapacit centra. Další výhodou s.c. formy je také vyšší a setrvalá koncentrace léčiva v séru, která může být spojena s větším a trvalejším efektem terapie. V neposlední řadě má s.c. forma nízkou imunogenicitu, což přispívá ke zvýšené bezpečnosti léčby.

Přes nesporné výhody není s.c. forma infliximabu vhodná univerzálně pro všechny pacienty. Mezi aspekty, které je třeba při rozhodování pro podávání s.c. formy vzít v úvahu, patří „sociální prvek“, který při aplikaci léčiva v domácím prostředí odpadá a který někteří pacienti při léčbě vyžadují. Pro některé pacienty může být významným důvodem odmítnutí s.c. podání bolest či otok v místě vpichu. Subkutánní podání je rovněž náročnější na spolupráci pacienta, takže je vhodné vybírat ty, u nichž je zajištěna dobrá compliance. V neposlední řadě je třeba přihlídnout k tomu, že při standardních režimech dávkování je s.c. forma finančně nákladnější, u pacientů přecházejících z intenzifikovaného i.v. režimu se však tento rozdíl stírá.

### Novinky v léčbě IBD pomocí CT-P13 SC

S nejnovějšími poznatky týkajícími se léčby biosimilárním infliximabem v s.c. formě (CT-P13 SC) seznámil přítomné prof. Lukáš. Hned v úvodu označil CT-P13 SC za „látku, která do terapie přináší velké naděje a perspektivy“.

Data o pacientech s IBD léčených v ČR přípravky biologické a inovativní léčby jsou od roku 2016 sbírána v registru CRedIT. Podle nich je CT-P13 SC v současnosti podáván 637 pacientům, z nichž 436 se léčí pro CD (medián věku 38 let) a 190 pro UC (medián věku 39,5 let). U většiny pacientů je CT-P13 SC nasazován především v 1. linii léčby (při CD v 75 % a při UC v 86 % případů).

### CT-P13 SC na Digestive Disease Week 2023

Na letošním Digestive Disease Week (DDW 2023) byla mezi jinými prezentována studie fáze 3 LIBERTY provedená v USA, kde je CT-P13 SC registrován jako nový (nikoli jako biosimilární) lék vzhledem ke změně lékové formy, a tedy i dávkování. To zásadně ovlivnilo design studie, kdy byla sledována účinnost CT-P13 SC u pacientů s CD a UC v porovnání s placebem. 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).

Superiorita infliximabu CT-P13 SC v porovnání s intravenózním infliximabem a také s vedolizumabem byla potvrzena v síťové metaanalýze studií u dospělých pacientů s CD a UC, kteří nebyli nikdy léčeni biologiky (Peyrin-Biroulet L, DDW 2023). Ukázalo se, že poměr šancí, že pacient s CD zůstane po roce léčby infliximabem CT-P13 SC v remisi, je oproti placebo šestinásobný a u pacientů s UC je tento poměr 5,5násobný, což v porovnání s ostatními léky představovalo nejlepší výsledek.

Na DDW 2023 byla dále prezentována *post hoc* analýza registrační studie CT-P13 SC zaměřená na prediktory imunogenicity pacientů s IBD (Schreiber S, DDW 2023). Výsledky analýzy vrátili počáteční (chybnou) představu, že imunogenicita infliximabu je způsobena chimérickou strukturou této protilátky; ve skutečnosti je tvorba neutralizačních protilátek vyvolána kolísáním sérových koncentrací léčiva, tj. rozdílem

mezi maximální koncentrací ( $C_{max}$ ) a tzv. údolní koncentrací ( $C_{trough}$ ). U s.c. formy je toto kolísání velmi malé, a proto je u CT-P13 SC tvorba protilátek významně nižší, přičemž nejnižší koncentrace těchto protilátek byla naměřena u pacientů, kteří měli nejvyšší koncentraci infliximabu v séru. Jako marker nižší imunogenicity bylo identifikováno dosažení  $C_{trough} \geq 4,7$  mg/ml. Demografické charakteristiky ani charakteristiky onemocnění imunogenicitu neurčovaly.

Ve vztahu k imunogenicitě infliximabu se jako velmi zajímavá jeví zkušenost prof. Zeissiga z Drážďan, se kterým centrum ISCARE spolupracuje. Pokud byl CT-P13 SC ve vyšších dávkách podán pacientům, u nichž již byly vytvořeny protilátky proti infliximabu po i.v. podání, pak u 60 % z nich tyto protilátky následně vymizely.

### Význam terapeutického monitorování koncentrace infliximabu v praxi

Toto téma bylo předmětem expertní diskuze u kulatého stolu, která proběhla letos v březnu v Praze. Diskutující vycházeli z vlastní praxe i z literárních údajů. Výstupem diskuze bylo expertní stanovisko ke správné klinické praxi (Černá K, Gastroenterologie a hepatologie 2023), z něhož prof. Lukáš vybral následující závěry.

U i.v. formy bylo prokázáno, že terapeutické měření sérových koncentrací léčiva v plazmě vede ke zvýšení účinnosti léčby a snižuje riziko vzniku nežádoucích účinků. U s.c. formy jsou důkazy podporující stejný význam monitorace omezené, ale naznačují, že při vyšší sérové koncentraci infliximabu narůstá podíl pacientů v dlouhodobé remisi, konkrétně při koncentraci  $\leq 16$  mg/ml bylo remise dosaženo u 46 % pacientů a při koncentraci 26,7 mg/ml dokonce u 78 % pacientů (Ye BD, UEGW 2020).

Bylo také poukázáno na farmakokinetické odlišnosti i.v. a s.c. formy, přičemž při i.v. podání je  $C_{max}$  dosaženo cca po 1,5 hod ( $> 100$  mg/ml), zatímco u s.c. formy trvá nárůst sérové koncentrace

na maximální hodnotu přibližně 3 dny (20 mg/ml). Nejpřesnějším parametrem z hlediska farmakokinetiky je zřejmě tzv. plocha pod křivkou (AUC) závislosti koncentrace léčiva na čase od podání v čase 0 extrapolovaná do nekonečna (při jednorázovém podání) nebo v časovém intervalu mezi dvěma dávkami.

Byla rovněž diskutována intenzifikace léčby s.c. infliximabem. Z praxe vyplývá, že u pacientů, u kterých léčba selhává nebo dochází k vyššímu odbourávání léčiva, je vhodnějším postupem dávkovací schéma 240 mg à 2 týdny než 120 mg à 1 týden.

### Indukční režim léčby s.c. infliximabem a další plánovaná změna dávkování

V červnu tohoto roku společnost Celltrion předložila Evropské lékové agentuře (EMA) ke schválení změnu souhrnu údajů o přípravku (SPC) vč. možnosti indukčního režimu léčby infliximabem CT-P13 SC u pacientů s UC, CD a fistulující CD. Byla zvažována celkem čtyři dávkovací schémata: podání 240 mg v týdnech 0, 2 a 4 bylo vyhodnoceno jako nedostatečné, a to kvůli mnohem nižší hodnotě  $C_{trough}$  v 2. týdnu (12,9 mg/ml) ve srovnání s referenčním modelem (25,5 mg/ml). V dalších dvou režimech bylo navrženo podání buď 240 mg v týdnech 0–2 a 120 mg v týdnech 3–4, nebo 240 mg v týdnech 0–3 a 120 mg v týdnu 4. Tyto režimy byly zamítnuty z důvodu vyšší  $C_{trough}$  v týdnech 2–4 v porovnání s referenčním modelem, navíc nejsou k dispozici data o bezpečnosti těchto režimů. Ke schválení bude tedy předložen dávkovací režim, při kterém bude podáno 240 mg v týdnu 0 a 120 mg v týdnech 1–4.

Další změnou SPC, kterou společnost Celltrion předložila agentuře EMA ke schválení, je možnost eskalace dávky infliximabu CT-P13 SC po ztrátě odpovědi v léčbě UC/CD na 240 mg à 2 týdny.

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