

# Biosimilární denosumab CT-P41 v terapii osteoporózy

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Denosumab je monoklonální protilátka IgG2 cílená proti ligandu receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa-B (RANKL), který je klíčovým regulátorem kostní resorpce osteocyty. Terapie tímto biologickým léčivem je účinnou a bezpečnou možností léčby osteoporózy různé etiologie. Denosumab CT-P41 je biosimilárním přípravkem, který byl v březnu 2025 registrován Evropskou lékovou agenturou pod názvem Stoboclo pro použití v osteologii. V preklinickém i klinickém hodnocení prokázal kvalitu, bezpečnost a účinnost v terapii ztrát kostní hmoty srovnatelnou s originálním přípravkem. Jeho zavedení do klinické praxe zlepší dostupnost nákladné biologické léčby osteoporózy.

**Klíčová slova:** biosimilar, denosumab, osteoporóza.

## Biosimilar denosumab CT-P41 in the treatment of osteoporosis

Denosumab is an IgG2 monoclonal antibody targeted against receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANKL) ligand, a key regulator of bone resorption by osteocytes. Therapy with this biologic is an effective and safe treatment option for osteoporosis of various aetiologies. Denosumab CT-P41 is a biosimilar that was registered by the European Medicines Agency in March 2025 under the name Stoboclo for use in osteology. In preclinical and clinical trials, it has demonstrated quality, safety and efficacy in the treatment of bone loss comparable to the brand-name. Its introduction into clinical practice will improve the availability of expensive biological treatment for osteoporosis.

**Key words:** biosimilar, denosumab, osteoporosis.

Denosumab je humánní monoklonální protilátka proti ligandu RANK receptoru, zavedená v roce 2010 jako první léčivo s tímto mechanismem účinku do terapie postmenopauzální osteoporózy. Řadí se mezi tzv. biologické léky, přesněji biotechnologicky vyráběná léčiva. V současnosti zaujímá stabilní místo v paletě léčiv určených pro léčbu ztráty kostní hmoty různé etiologie. Kromě toho je ve vysokých dávkách využíván i v onkologii k prevenci kostních příhod u pokročilých malignit postihujících kosti a u velkobuněčných kostních nádorů.

### Mechanismus účinku

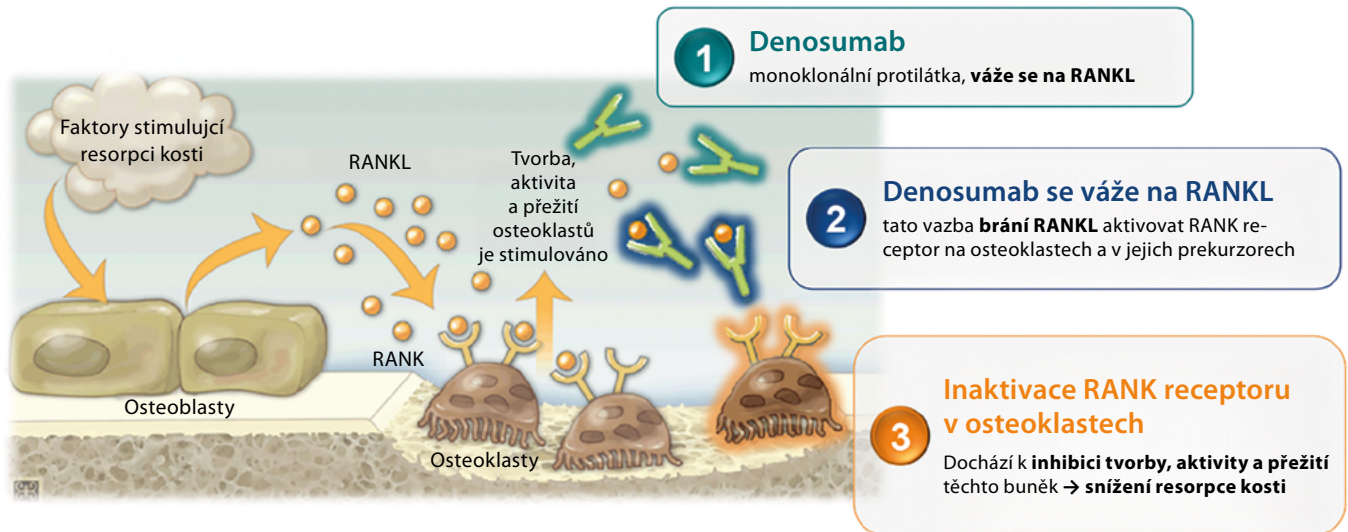
Denosumab je monoklonální protilátka IgG2 cílená proti ligandu receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa-B (RANKL). Jeho vazebné místo vykazuje vysokou afinitu a selektivitu vůči RANKL, který je klíčovým regulátorem kostní resorpce osteocyty.

Ve zdravé kosti působí osteoklasty a osteoblasty v rovnováze s cílem udržovat kostní hmotu a opravovat malé defekty, přičemž klíčovou

roli hraje právě RANKL. Funguje jako iniciátor kostní remodelace. Je uvolňován osteocyty a osteoblasty a váže se na svůj receptor (RANK) na osteoklastech, čímž stimuluje jejich aktivitu a spouští proces kostní resorpce. Osteoblasty produkují také osteoprotegerin, falešný receptor pro RANKL, jehož produkce naopak kostní remodelaci tlumí. Estrogeny tlumí produkci RANKL, takže pokles jejich hladiny v menopauze vede postupně k významnému úbytku kostní hmoty. U mužů je riziko osteoporózy menší, avšak nedostatek nebo nefyziologický pokles hladiny androgenů ho významně zvyšuje. K úbytku kostní hmoty vedou i vysoké dávky některých léků, zejména glukokortikoidů a antiandrogenně působících látek. Mechanismus tohoto působení je komplexní, i zde jsou však v patogenezi významně zapojeny zvýšení produkce RANKL a pokles aktivity osteoprotegerinu (1).

Ve všech těchto situacích je selektivní blokáda aktivity RANKL denosumabem účinným zásahem do mechanismu úbytku kostní hmoty, který vede ke snížení rizika zlomenin (Obr. 1).

Obr. 1. Mechanismus účinku denosumabu



## Farmakokinetika a dávkování

Farmakokinetika monoklonálních protilátek je jednou z hlavních odlišností oproti běžným léčivům s malou molekulou. Vzhledem k jejich charakteru proteinů je možná pouze parenterální aplikace, v praxi jsou využívány intravenózní a subkutánní cesty podání. Velmi dlouhý eliminační poločas umožňuje jejich podávání ve velmi dlouhém dávkovém intervalu v řádu týdnů až měsíců. Jejich eliminace není závislá na funkci ledvin a jejich farmakokinetické lékové interakce jsou prakticky bezvýznamné, pokud vůbec existují.

Po subkutánní aplikaci denosumabu byla zjištěna biologická dostupnost účinné látky 78 % podané dávky. Při subkutánním podání dávky 60 mg bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) průměrně 6  $\mu\text{g/ml}$  (rozmezí 1–17  $\mu\text{g/ml}$ ) za 10 dní (rozmezí 2–28 dní). Způsob eliminace monoklonálních protilátek není dosud detailně znám, předpokládá se kompletní metabolizace v retikuloendoteliálním systému. Průměrný eliminační poločas byl 26 dnů (rozmezí 6–52 dnů). Po 6 měsících od podání nebyla hladina denosumabu měřitelná u 53 % pacientů (2, 3).

Farmakokinetika denosumabu není ovlivněna poruchami funkce ledvin nebo jater ani věkem, rasou či pohlavím. Vliv nemá ani závažnost úbytku kostní hmoty, nebo případné kostní malignity. Expozice denosumabem (vyjádřená jako plocha pod křivkou plazmatických koncentrací – AUC) je zřejmě nepřímo úměrná tělesné hmotnosti, avšak tato skutečnost nemá klinický význam. Ani přítomnost protilátek proti denosumabu neovlivňuje významně jeho farmakokinetiku (3).

Výhodné farmakokinetické vlastnosti monoklonálních protilátek umožňují velmi jednoduché dávkování. V případě denosumabu je ve všech neonkologických indikacích podávána subkutánní dávka 60 mg jednou za 6 měsíců. Dávku není třeba upravovat u žádné specifické skupiny pacientů (3).

## Nežádoucí účinky

Pro léčiva charakteru monoklonálních protilátek je typická vysoká bezpečnost, daná jejich selektivitou. Prakticky se nevyskytují orgánové toxicity. Kromě reakcí z přecitlivělosti jsou zaznamenávány pouze nežádoucí projevy vlastního terapeutického mechanismu účinku. Závažné nežádoucí účinky jsou obvyklé velmi vzácné.

Je tomu tak i u denosumabu, u kterého jsou velmi často zaznamenávány především bolesti kloubů (v klinických studiích u 45,8 % pacientů), bolesti končetin (37,9 %), bolest zad (32,7 %) a hyperkalciurie (32,0 %). Jako další časté nežádoucí účinky jsou uváděny močové infekce a infekce horních dýchacích cest, zácpa a břišní diskomfort a kožní projevy charakteru vyrážky, ekzému nebo alopecie (3, 4).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytují vzácně a jsou shodné s účinky jiných léků používaných v terapii osteoporózy.

Závažná hypokalciemie se většinou vyskytuje během prvních týdnů po zahájení léčby. Projevy hypokalciemie v klinických studiích byly parestézie, svalová ztuhlost, záškuby, spasmy a křeče. Závažnými symptomy mohou být prodloužení intervalu QT, tetanie, epileptické záchvaty a psychotropní účinky. Prevencí je správná substituce vápníku a vitamínu D během léčby a monitorování hladiny vápníku u rizikových pacientů (3, 4).

Osteonekróza čelisti, zaznamenávaná vzácně u bisfosfonátů, se může vyskytnout i při léčbě denosumabem. Vyšší riziko mají onkologičtí nemocní a nemocní se špatnou hygienou dutiny ústní, paradentózou nebo jinými onemocněními v této oblasti, případně s invazivními výkony v ústní dutině. Riziko osteonekrózy zevního zvukovodu je spojeno především s místním poškozením infekcí nebo traumatem. Závažným, ale velmi vzácným nežádoucím účinkem na kost, jsou i atypické zlomeniny femuru (4, 5).

## Použití v terapii osteoporózy

U neonkologických nemocných je denosumab registrován pro tři indikace:

- Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin.
- Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů s karcinomem prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené.
- Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin.

U postmenopauzálních žen denosumab významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. U mužů s karcinomem prostaty, léčených hormonální ablací významně snižuje riziko zlomenin obratlů (3). Pokud jde o glukokortikoidy indukovanou osteoporózu, je prokázán jeho lepší účinek na kostní denzitu v oblasti bederní páteře ve srovnání s bisfosfonáty (6).

Nejrozsáhlejší soubor dat o účinnosti a bezpečnosti denosumabu je k dispozici pro diagnózu postmenopauzální osteoporózy u žen. V roce 2009 byly publikovány výsledky multicentrické randomizované dvojité slepé studie 3 fáze klinického hodnocení FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), která zahrnuje 7 868 žen ve věku od 60 do 90 let, které měly T-skóre denzity kostního minerálu v bederní páteři nebo v kyčli nižší než -2,5, ale ne nižší než -4,0. Pacientky byly randomizovány do dvou skupin léčených buď 60 mg denosumabu, nebo placebem subkutánně každých 6 měsíců po dobu 36 měsíců. Primárním endpointem byla nová zlomenina obratle. Sekundárními endpointy byly nonvertebrální zlomeniny a zlomeniny kyčle. Ve srovnání s placebem denosumab snížil riziko nové zlomeniny obratle o 68 %; jejich kumulativní incidence činila 2,3 % ve skupině s denosumabem oproti 7,2 % ve skupině s placebem. Snížil také o 40 % riziko zlomeniny kyčelního kloubu i riziko nonvertebrálních zlomenin o 20 %. V této studii nebylo zaznamenáno žádné zvýšení rizika malignit, infekcí, kardiovaskulárních onemocnění, opožděného hojení zlomenin ani hypokalcemie, nevyskytly se žádné případy osteonekrózy čelisti ani žádné nežádoucí reakce na injekci denosumabu (7).

Všechny pacientky, které dokončily studii FREEDOM, aniž by přerušily léčbu, nebo vynechaly více než jednu dávku zkoušeného přípravku, mohly být zařazeny do otevřené sedmileté extenze, v níž byly všechny účastnice léčeny denosumabem. Tuto extenzi dokončilo 2 626 žen (1 343 z léčené skupiny; 1 283 převedeno z placeba). Roční incidence nových zlomenin obratlů i neobratlových zlomenin zůstala během prodloužení nízká, podobná míře pozorované ve skupině s denosumabem během prvních tří let studie FREEDOM. V dlouhodobé skupině se kostní denzita oproti výchozí hodnotě ve studii FREEDOM zvýšila o 21,7 % u bederní páteře, 9,2 % u kyčle, 9,0 % u krčku stehenní kosti a 2,7 % ve třetině vřetenní kosti. Ve skupině převedené z placeba se zvýšila oproti výchozí hodnotě extenze o 16,5 % u bederní páteře, 7,4 % u kyčle, 7,1 % u krčku stehenní kosti a 2,3 % ve třetině vřetenní kosti. Pokud jde o bezpečnost, výskyt závažných nežádoucích účinků byl v průběhu času stabilní, pohyboval se mezi 11,5 a 14,4 na 100 pacientoroků. V každé skupině se během prodloužení vyskytla jedna atypická zlomenina stehenní kosti. V dlouhodobě léčené skupině bylo hlášeno sedm případů osteonekrózy čelisti a ve skupině převedené z placeba šest případů (8).

Terapie denosumabem je tedy účinná a bezpečná možnost léčby osteoporózy různé etiologie. Určité problémy přináší především výrazný syndrom z vysazení, který se dostavuje už při prodloužení dávkového intervalu na 7 měsíců. Takové opoždění dávky je spojeno se čtyřnásobným zvýšením rizika fraktur obratlů. Při úplném vysazení léčby denosumabem bez následné antiresorpční terapie dochází k výskytu fraktur u jednoho ze 14 pacientů, navíc obvykle mnohočetných (9). Proto je doporučováno při ukončení terapie vždy nasadit vysoce účinné bisfosfonáty. I přes tuto terapii dochází vždy ke ztrátě kostní

hmoty a zvýšení rizika zlomenin, a to tím větší, čím déle trvala léčba denosumabem. Problémem zatím stále zůstává nutnost vysazení denosumabu pro nežádoucí účinky, nebo závažnou renální insuficienci, kdy jsou bisfosfonáty kontraindikovány (4, 5).

Denosumab je považován za výhodný především v druhé linii léčby po selhání bisfosfonátů nebo v první linii po relativně kratší dobu, nejlépe do 3 let, z důvodu vyššího rizika závažných nežádoucích účinků a závažnosti syndromu z vysazení při delší léčbě. Pacient musí být schopen dodržovat dávkový interval s odchylkou maximálně 2 týdny a správně užívat substituci kalcia a vitamínu D. U pacientů s rizikem progresu renální insuficience je třeba počítat spíše s kratší léčbou. Měl by být také schopen užívat vysoké dávky bisfosfonátů v případě ukončení léčby (4).

## Biosimilární denosumab CT-P41

Zatímco u běžných chemických léčiv je po vypršení patentu originálního přípravku možné vyrábět jejich generické kopie na základě relativně jednoduchého průkazu jejich chemické totožnosti a bioekvivalence lékové formy, u biologických léčiv je proces zavedení jejich kopií podstatně náročnější. U komplexních molekul typu proteinů, vyráběných pomocí geneticky upravených živých organismů, není možné dosáhnout absolutní chemické totožnosti. Proces hodnocení kopií biologických léčiv proto zahrnuje jak laboratorní, tak i preklinické a klinické testy. Cílem je prokázat dostatečnou podobnost kopie s originálním přípravkem, která zaručuje, že bezpečnost a účinnost originálního přípravku je možné vztáhnout i na takto testovanou kopii. Ta je na základě úspěšného testování nazývána biosimilární přípravek, zkráceně biosimilar (10).

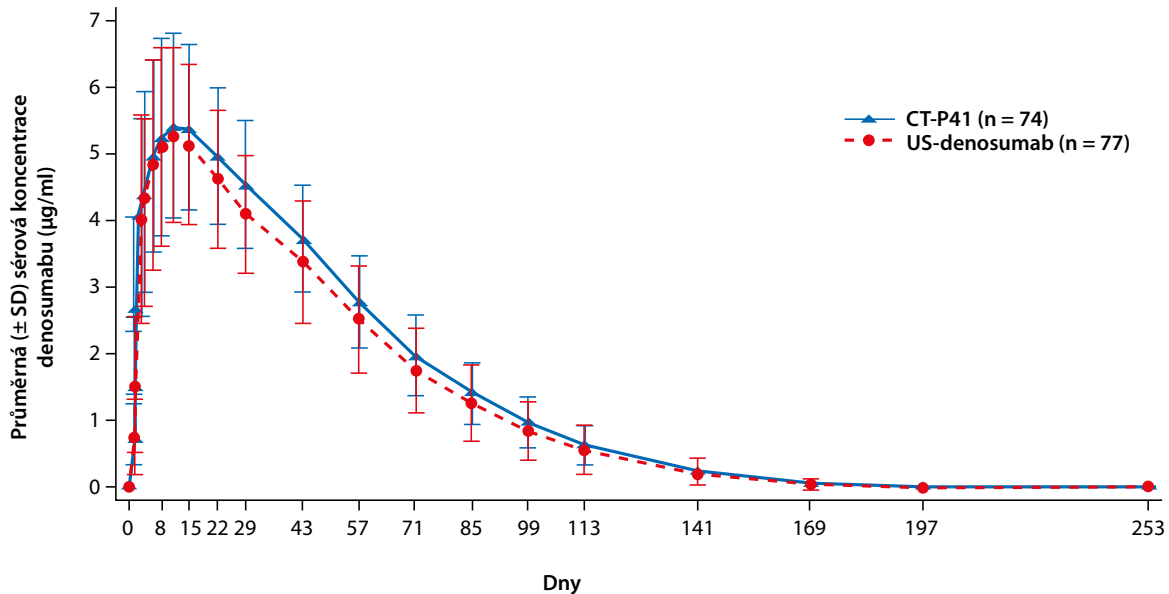
Je třeba zdůraznit, že klinické studie s biosimilárními přípravky nejsou zaměřeny na průkaz účinnosti. Ta byla prokázána studii s originálním přípravkem. Jejich cílem je prokázat dostatečnou podobnost s originálem z hlediska farmakokinetických vlastností, účinnosti a bezpečnosti. Proto také zařazení těchto studií do první nebo třetí fáze klinického testování není totožné se zařazením studií originálních léčiv. Populace pacientů ve třetí fázi klinického hodnocení obvykle nezahrnují všechny indikace biosimilárního přípravku. Jeho použití pro všechny indikace je povolováno na základě principu extrapolace při vědecky prokázané shodě mechanismu účinku léčiva v těchto indikacích.

Biosimilární přípravky, stejně jako generické léky, mají výhodu v nižší ceně, která umožňuje použití biologické léčby u mnohem širšího okruhu nemocných. V Evropské unii jsou všechny biosimilární přípravky schvalovány centralizovaně velmi náročnou procedurou, která zajišťuje jejich kvalitu, účinnost i bezpečnost. Počátkem roku 2025 již bylo v EU registrováno 132 biosimilárních přípravků, které se již staly běžnou součástí farmakoterapie a významným způsobem zlepšily dostupnost velmi nákladné biologické léčby řady závažných onemocnění.

Denosumab CT-P41 je biosimilárním přípravkem vyvinutým firmou Celltrion Inc., který byl v březnu 2025 registrován Evropskou lékovou agenturou pod názvem Stoboclo pro použití v osteologii a Onselvelt v onkologických indikacích.

## Klinické hodnocení denosumabu CT-P41

Program klinického testování denosumabu CT-P41 zahrnoval tři studie. Ve studii první fáze klinického hodnocení s označením 1.1 bylo

**Obr. 2.** Průměrné plazmatické koncentrace denosumabu ve studii 1.2 (11)

zařazeno 30 zdravých dobrovolníků. Cílem této dvojitě slepé randomizované jednodávkové studie s dvěma paralelními rameny bylo porovnat bezpečnost a farmakokinetické vlastnosti denosumabu CT-P41 s originálním denosumabem registrovaným v EU. Primárním endpointem byl celkový výskyt nežádoucích účinků. Cílem studie označené 1.2 bylo srovnat farmakokinetiku, farmakodynamiku, bezpečnost a imunogenicitu denosumabu CT-P41 s originálním denosumabem registrovaným v USA. Do této randomizované dvojitě slepé studie se dvěma paralelními skupinami bylo zahrnuto 154 zdravých dobrovolníků. Primárním endpointem byly farmakokinetické parametry, AUC a Cmax. V žádném ze sledovaných parametrů nebyl prokázán významný rozdíl mezi testovaným a referenčním přípravkem (Obr. 2), primární i sekundární endpointy farmakokinetiky, farmakodynamiky, bezpečnosti i imunogenicity nevykazovaly signifikantní rozdíly mezi referenčním a testovaným přípravkem denosumabu (11).

Třetí fáze klinického hodnocení denosumabu CT-P41 byla reprezentována dvojitě slepou randomizovanou aktivně kontrolovanou studií s označením 3.1. Do studie bylo randomizováno 479 postmenopauzálních žen trpících osteoporózou. V první fázi studie byly pacientky randomizovány v poměru 1 : 1 pro léčbu dávkou 60 mg denosumabu CT-P41 nebo originálního denosumabu registrovaného v USA. V 52. týdnu

pokračovaly pacientky testované skupiny v léčbě, zatímco v referenční skupině byly randomizovány v poměru 1:1 buď k pokračování v léčbě nebo převedení na denosumab CT-P41. Studie potom pokračovala až do 78. týdne. Primárním účinnostním endpointem byla procentuální změna kostní denzity bederní páteře v 52. týdnu. Primární farmakodynamický endpoint byla plocha pod křivkou sérového fragmentu C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (S-CTX) v 26. týdnu. Výsledky studie prokázaly ekvivalenci denosumabu CT-P41 a referenčního denosumabu v primárních parametrech účinnosti i farmakodynamiky, stejně jako v sekundárních endpointech účinnosti, farmakodynamiky, farmakokinetiky a bezpečnosti až do 78. týdnu léčby, a to i ve skupině pacientek převedených z referenčního přípravku na testovaný (12).

## Závěr

Denosumab CT-P41 je biosimilární léčivo s prokázanou kvalitou, bezpečností a účinností v terapii ztrát kostní hmoty různé etiologie. Jeho zavedení do klinické praxe zlepší dostupnost nákladné biologické léčby zaměřené na klíčový patofyziologický mechanismus těchto onemocnění, kterým je efekt relativní nadprodukce RANKL v kostech. V situaci stárnutí populace a stálého růstu prevalence osteoporózy jde o významný medicínský přínos.

## LITERATURA

1. Matsumoto T, Endo I. RANKL as a target for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2021 Jan;39(1):91-105.
2. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004 Jul;19(7):1059-66.
3. SPC Stoboclo. Celltrion Healthcare Hungary Kft., 2025.
4. Lamy O, Everts-Graber J, Rodriguez EG. Denosumab for osteoporosis treatment: when, how, for whom, and for how long. A pragmatical approach. *Aging Clin Exp Res.* 2025 Mar 8;37(1):70.
5. Ha J, Lee YJ, Kim J, et al; Catholic Medical Center Bone Research Group. Long-Term Efficacy and Safety of Denosumab: Insights beyond 10 Years of Use. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2025 Feb;40(1):47-56.
6. Chen CL, Wang JY. Superiority of denosumab over bisphosphonates in preventing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis with GRADE quality assessment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Dec 18;15:1407692. doi: 10.3389/fendo.2024
7. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65.
8. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523.
9. Jain S. Prevention and Management of Denosumab Discontinuation Rebound Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2024 Dec;53(4):559-583.
10. Urbánek K. Generické léky: teorie a praxe. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(3):5-10.
11. Kim A, Hong JH, Shin W, et al. A randomized, double-blind, single-dose, phase 1 study comparing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and immunogenicity of denosumab biosimilar CT-P41 and reference denosumab in healthy males. *Expert Opin Biol Ther.* 2024 Jul;24(7):655-663.
12. Reginster JY, Czerwinski E, Wilk K, et al. Efficacy and safety of candidate biosimilar CT-P41 versus reference denosumab: a double-blind, randomized, active-controlled, Phase 3 trial in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2024 Nov;35(11):1919-1930.