

# Biosimilar omalizumabu, liečba chronickej spontánnej urtikárie An omalizumab biosimilar, the treatment of the chronic spontaneous urticaria

Nemilová, Š., Péc, J.

Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského  
v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: nemilovas@gmail.com

## Súhrn

V máji 2025 spoločnosťou Celltrion vyvinutý liečivý prípravok Omlyclo (CT-P39) je prvým biosimilárnym prípravkom omalizumabu, schváleným Európskou liekovou agentúrou (EMA) na liečbu asthma bronchiale, chronickej spontánnej urtikárie (CSU), a chronickej rinosinuitídy s nosnými polypmi.

Článok uvádza randomizovanú dvojito zaslepenú štúdiu fázy I (NCT04018313) s referenčným omalizumabom a biosimilárnym omalizumabom CT-P39 u zdravých jedincov a na základe randomizovanej III fázy štúdie (NCT04426890) porovnanie účinnosti CT-P39 a referenčného omalizumabu v liečbe CSU. Z obidvoch štúdií jednoznačne vyplýva, že omalizumab originálny ako aj biosimilar omalizumabu CT-P39 sú bezpečné molekuly, bez vedľajších účinkov liečby a s takmer 90 % účinkom liečby. Schválenie biosimilárneho omalizumabu z ekonomických dôvodov rozšírilo liečebné možnosti CSU aj pre ďalších pacientov.

**Kľúčové slová:** CSU, liečba, referenčný omalizumab, CT-P39 (biosimilar omalizumabu), identická účinnosť

## Abstract

CT-P39 (Omlyclo, Celltrion) was approved as a biosimilar of reference omalizumab by the European Medicines Agency (EMA) on the treatment of the asthma bronchiale, chronic spontaneous urticaria, chronic rinosinuitis with nasal polyps in May 2025. The paper described comparison double blind phase I (NCT04018313) CT-P39 in healthy persons to double blind phase III (NCT04426890) of original reference omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. Reference omalizumab and also CT-P39 (an omalizumab biosimilar) are safety molecules, without any side effects with more than 90 % effectiveness. From economic point of view approved of CT-P39 (an omalizumab biosimilar) cause that the treatment of CSU with omalizumab start to be possible for more and more patients.

**Key words:** CSU, therapy, reference omalizumab, CT-P39 (an omalizumab biosimilar), identic effectiveness

## Úvod

Urtikária je jedna z najčastejšie sa vyskytujúcich dermatóz prejavujúca sa prchavými pupencami alebo angioedémom, sprevádzaná intenzívnym pruritom s negatívnym dopadom na kvalitu života pacienta [1]. Na základe príčiny vzniku urtikárie rozdeľujeme ju na spontánnu a indukovanú (urtikária tlaková, oneskorená tlaková, teplom provokovaná, dotyková, vibračná, cholinergná, kontaktná a aquagénna [2]).

Chronickú spontánnu urtikáriu (Chronic Spontaneous Urticaria – CSU) medzinárodné smernice EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO definujú ako spontánny každodenný alebo takmer každodenný výskyt svrbivej urtiky, angioedému, alebo súčasne oboch, ktorý trvá 6 alebo viac týždňov [3].

Presný spúšťač príznakov CSU nie je známy. Vie sa, že mastocyty hrajú ústrednú rolu svojou aktiváciou a následnou degranuláciou (Obr. 1), pričom dochádza k uvoľneniu v nich obsiahnutých vazodilatácnych látok [3], zodpovedných za vazodilatáciu, zvýšenie permeability cievnej steny a extravazáciu plazmy, ako aj prílev buniek do urtikariálnych lézií [3].

Je viacero teórií vzniku CSU. Najviac autorov sa prikláňa ku predpokladu vzniku CSU na autoimunitnej báze, predovšetkým autoimunitnej tyreoiditíde. U pacientov s CSU a s autoimunitnou tyreoiditídou sú prítomné autoprotílátky (antiperoxidázové, antimikrosomálne) s normálnou funkciou štítnej žľazy. U týchto pacientov sa diagnostikujú cirkulujúce imunoglobulíny triedy IgG (anti-TP, anti-TPO) proti

IgE aj proti vysoko afinitným IgE receptorom, ktoré priamo aktivujú mastocyty a bazofily [4]. Existuje dokonca názor, že CSU a autoimunitná thyreoiditída sú navzájom prepojené ochorenia [5].

### Biosimilárny omalizumab

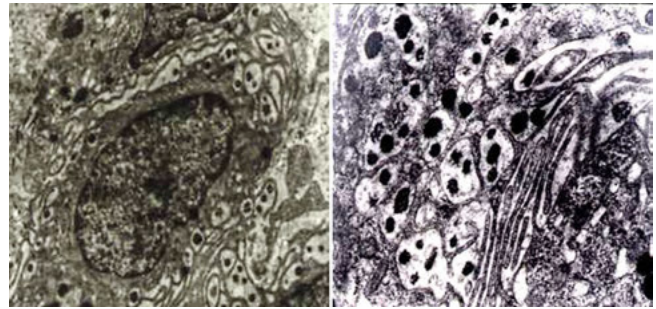
Omalizumab (Xolair) bol schválený v roku 2014 na liečbu pacientov s CSU, refraktérnych na liečbu H1 antihistaminikami. Okrem CSU bol schválený tiež na liečbu asthma bronchiale a chronickej rinosinuitídy s nosnými polypmi (Súhrn údajov o prípravku Xolair. Dostupné na <https://sukl.gov.cz>).

Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1  $\kappa$ ) cieľená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc $\epsilon$ RI, Fc $\epsilon$ RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [6]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc $\epsilon$ RI a Fc $\epsilon$ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov (Obr. 1). Omalizumab svojím účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc $\epsilon$ RI a Fc $\epsilon$ RII) [7]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu expresie Fc $\epsilon$ RI na bunkách zápalu, ako aj *in vivo* expresiu Fc $\epsilon$ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukcii tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [8]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. Napriek svojím účinkom pri liečbe CSU dávka omalizumabu nezávisí od sérovej hodnoty celkových IgE [9] (Obr. 2).

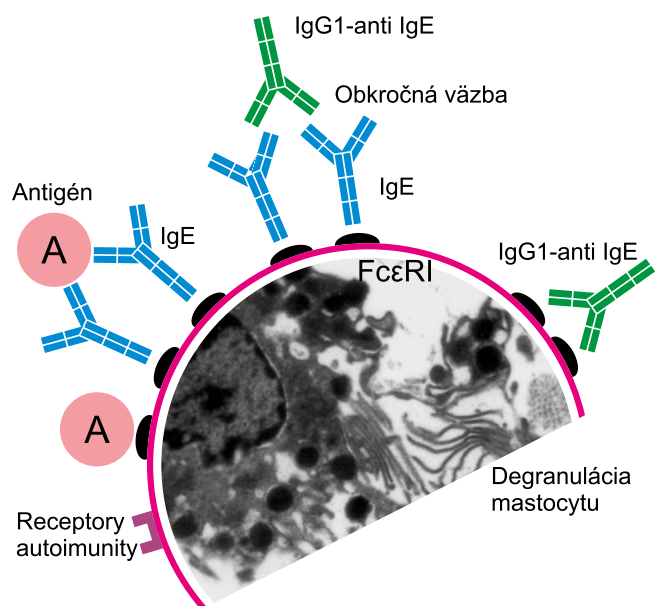
Liečivý prípravok Omlyclo (CT-P39) vyvinutý spoločnosťou Celltrion v máji 2025 je prvým biosimilárnym prípravkom omalizumabu, schváleným Európskou liekovou agentúrou na liečbu asthma bronchiale, CSU a chronickej rinosinuitídy s nosnými polypmi [10] na základe súhrnu dôkazov o biologickej podobnosti s originálnou molekulou, tiež prináša úspory nákladov, a tým zlepšuje prístup pacientov k biologickej liečbe.

### Farmakokinetická ekvivalencia CT-P39 s referenčným omalizumabom u zdravých jedincov

Bola zrealizovaná randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fáza I (NCT04018313) s referenčným omalizumabom u 47 pacientov a u CT-P39 schváleným



**Obr. 1** • Degranulácia mastocytu za uvoľňovania vazoaktívnych látok a jej detail (transmisná elektrónová mikroskopia, zväčšenie 20 000 x 30 000 x)



**Obr. 2** • Účinky omalizumabu na mastocyt, ovplyvnenie Fc $\epsilon$ RI receptora, ako aj väzby na receptory autoimunity (TPO)

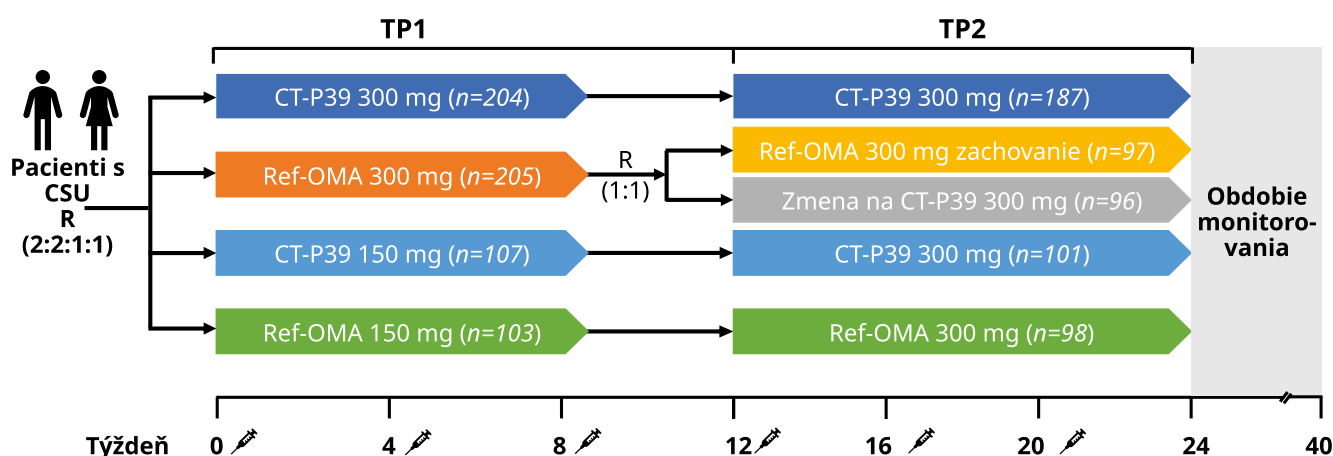
Európskou komisiou vykonaná u 50 pacientov a tiež u 50 pacientov s CT-P39 schválenom v USA. Všetci pacienti boli zdraví s koncentráciou IgE 100 IU/ml resp. menej ako 100 IU/ml stanovenom pri skríningu, pričom im bola subkutánne jednorazovo podaná dávka 150 mg lieku [11]. Prípravok bol dobre tolerovaný, u všetkých sledovaných skupín nedošlo k nijakým nežiaducim účinkom súvisiacich s liečbou. U všetkých primárnych farmakokinetických parametrov sa 90 percentné intervaly spoľahlivosti nachádzali v rozmedzí dopredu definovaného ekvivalenčného rozpätia (80 – 125 %). Pokles hodnoty voľného IgE a zvýšenia koncentrácií celkového IgE boli naprieč skupinami zrovnateľné [11].

## Porovnanie účinnosti CT-P39 a referenčného omalizumabu

Vykonaná bola zaslepená, randomizovaná štúdia fázy III (NCT04426890), ktorá demonštrovala porovnanie účinnosti, kvality života, bezpečnosti a imunogenicity CT-P39 a referenčného omalizumabu schváleného Európskou úniou (EU-OMA). Do štúdie boli zaradení pacienti s diagnostikovanou CSU vo veku 12 – 75 rokov refraktérnych na liečbu H1 antihistaminikami na dobu 6 a viac mesiacov. Pacienti užívali počas celej štúdie nesedatívne antihistaminiká H1, počas celej štúdie nesmeli užívať kortikosteroidy a tiež nesmeli užívať biologiká [12].

Štúdia zahrňovala po štvortýždennom období skríningu dve 12-týždňové liečebné obdobia (TPs) a 16-týždňové obdobie sledovania pacientov bez

liečby. V prvom liečebnom cykle bolo 619 pacientov s CSU randomizovaných k liečbe CT-P39 300 mg a s originálnym omalizumabom tiež v dávke 300 mg. Celkovo 579 pacientov pokračovalo do druhého liečebného obdobia, v ktorom boli pacienti liečení EU-OMA 300 mg znovu randomizovaní do skupiny CT-P39 300 mg alebo k pokračovaniu v liečbe EU-OMA 300 mg. Pacienti pôvodne randomizovaní do CT-P39 pokračovali v tomto liečebnom režime. U pacientov pôvodne randomizovaných do skupiny CT-P39 alebo EU-OMA 150 mg došlo k navýšeniu tejto dávky na 300 mg. Študované lieky boli podávané subkutánne predplnenou injekčnou striekačkou v týždňoch 0, 4 a 8 (prvé liečebné obdobie) a v týždňoch 12, 16 a 20 (druhé liečebné obdobie) (Obr. 3).



Obr. 3 • Prehľad dizajnu štúdie.

Skratky: CSU – chronická spontánna urtikária; R – randomizovaná; ref-OMA – referenčný resp. originálny omalizumab, Európskou Úniou povolený referenčný omalizumab, TP – perióda liečby (prevzaté od Grattan a spol. [13]).

Primárnym cieľovým ukazovateľom liečebnej ekvivalencie CT-P39 a referenčného omalizumabu v dávke 300 mg bola zmena oproti pôvodnému stavu v týždennom skóre závažnosti svrbenia (*Itch Severity Score over 7 days - ISS7*) v 12. týždni. V štúdiu bolo pozorované zlepšenie všetkých sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti a kvality života. Sekundárne cieľové parametre účinnosti liečby vrátane výsledkov ISS7 a UASZ (*Urticaria Activity Score over 7 days*), bez angioedému, efekt užívania medikácie a sledovania kvality života, boli zrovnateľné medzi skupinami pri dávkach 300 mg a 150 mg [12].

Na konci prvého liečebného obdobia boli odpovede UAS7 (UAS7 rovné alebo menšie ako 6 a UAS7 – 0) zrovnateľné alebo numericky vyššie v skupine

EU-OMA 300 mg (40,5 % a 30,7 %) než v skupine s CT-P39 300 mg (37,9 % a 23,6 %). V druhom liečebnom období boli odpovede UAS7 zrovnateľné alebo numericky vyššie v skupine s udržiavacou dávkou CT-P39 300 mg (54,5 % a 37,5 %) oproti skupine s udržiavacou EU-OMA 300 mg (47,9 % a 37,5 %). Numericky vyšší podiel respondentov v parametri UAS7 bol zaznamenaný v skupine pacientov, ktorí prešli z liečby EU-OMA 300 mg na CT-P39 300 mg v 12. týždni (67,7 % a 51,0 %) v porovnaní s tými, ktorí po celú dobu dostávali EU-OMA 300 mg alebo CT-P39 300 mg. Prechod z EU-OMA 300 mg na CT-P39 300 mg v 12. týždni nemal negatívny vplyv na účinnosť liečby v porovnaní s liečbou EU-OMA 300 mg [12] (Tabuľka 1).

**Tabuľka 1** • Demografické, chorobu charakterizujúce a stratifikačné bazálne faktory (RAN-randomizačná sada s RAN-TP2 randomizačnou sadou druhej periódy liečby pacientov pre rerandomizáciu)

	CT-P39 300 mg (n = 204)	Ref-OMA 300 mg <sup>a</sup> (n = 205)	Iniciácia liečby ref-OMA			Ref-OMA 150 mg <sup>b</sup> (n = 103)
			Zmena na CT-P39 300 mg (n = 96)	Ref-OMA 300 mg zachovanie (n = 97)	CT-P39 150 mg <sup>b</sup> (n = 107)	
Medián veku, roky	43 (15 – 71)	41 (12 – 75)	41 (13 – 69)	40 (12 – 75)	42 (13 – 75)	42 (13 – 72)
Ženy, n (%)	133 (65,2)	131 (63,9)	65 (67,7)	56 (57,7)	67 (62,6)	72 (69,9)
Priemer výšky, (SD), cm	169,0 (9,1)	167,6 (8,5)	166,8 (8,4)	168,3 (8,6)	169,3 (8,6)	169,1 (9,3)
Priemer hmotnosti, (SD), kg	76,5 (17,1)	76,7 (17,3)	77,0 (18,5)	77,3 (16,4)	75,8 (17,4)	75,6 (17,5)
Priemer BMI, (SD), kg/m <sup>2</sup>	26,7 (5,3)	27,2 (5,4)	27,6 (5,9)	27,2 (4,8)	26,4 (5,5)	26,4 (5,4)
Rasa, n (%)						
Biela	166 (81,4)	165 (80,5)	75 (78,1)	78 (80,4)	86 (80,4)	83 (80,6)
Ázijská	38 (18,6)	40 (19,5)	21 (21,9)	19 (19,6)	21 (19,6)	20 (19,4)
Etnikum, n (%)						
hispaníske/latinskoamerické	0	0	0	0	1 (0,9)	0
nehispaníske/nelatinskoamerické	204 (100,0)	205 (100,0)	96 (100,0)	97 (100,0)	106 (99,1)	103 (100,0)
Prítomný angioedém, n (%)	65 (31,9)	70 (34,1)	30 (31,3)	38 (39,2)	27 (25,2)	40 (38,8)
Priemerný týždenný počet antihist. tbl (SD) <sup>c</sup>	3,37 (3,07)	3,65 (3,65)	3,30 (3,22)	3,64 (3,17)	3,18 (3,19)	3,61 (3,90)
Priemerné bazálne ISS7 (SD) <sup>c</sup>	15,68 (3,64)	15,27 (3,86)	15,31 (3,63)	15,36 (3,54)	15,53 (3,30)	15,75 (3,26)
Priemerné bazálne UAS7 (SD) <sup>c</sup>	31,74 (7,11)	31,20 (7,49)	31,04 (7,29)	31,70 (7,06)	31,43 (6,95)	32,22 (6,99)
Priemerné HSS7 (SD) <sup>c</sup>	16,07 (4,56)	15,93 (4,50)	15,73 (4,40)	16,34 (4,32)	15,91 (4,55)	16,47 (4,39)

Skratky: **BMI** – index telesnej hmotnosti; **HSS7** – týždenné skóre závažnosti výskytu žihľavky; **HHS7** – týždňové skóre závažnosti svrbenia; **mITT** – modifikovaný plán liečby; **mITT-TP2** – modifikovaný plán liečby periódy 2; **RAN** – randomizované; **RAN-TP2** – randomizovaná sada liečebnej periódy 2; **ref-OMA** – Európskou Úniou schválený referenčný omalizumab; **SD** – štandardná odchýlka; **UAS7** – týždenné skóre aktivity urtikárie; **tbl** – tablety; **antihist.** – antihistaminiká.

<sup>a</sup> Rerandomizované rameno zmeny a nie zmeny liečby v 12.týždni.

<sup>b</sup> Údaje navýšenia zo 150 mg na 300 mg v 12.týždni.

<sup>c</sup> Údaje z mITT (mITT-TP2 pre rerandomizovaných pacientov): CT-P39 300 mg (n = 203); ref-OMA 300 mg (n = 205); zmena na CT-P39 300 mg (n = 96); so zachovaním ref-OMA 300 mg (n = 96); CT-P39 150 mg (n = 107); ref-OMA 150 mg (n = 103). (Prebraté od Grattan a spol. [13])

Medzi liečenými skupinami neboli počas 16-týždňového sledovaného obdobia pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v kvalite života, bezpečnosti a imunogenicite. Čo sa týka nežiaducich účinkov liečby (TESAEs – Treatment Emergent Severe Adverse Events) za celé 40-týždňové obdobie sa miera nežiaducich účinkov liečby naprieč všetkým skupinám pohybovala od 0 – 3,1 % [13]. Najčastejšie to boli reakcie v mieste vpichu, Covid-19, bolesti hlavy, nazofaryngitída, tonzilitída a infekcie dýchacích ciest, ktoré až na reakcie v mieste vpichu [14] nesúviseli s liečbou.

## Záver

Omalizumab originálny aj biosimilar omalizumabu CT-P39 sú bezpečné molekuly, bez vedľajších účinkov liečby s takmer 90 % účinkom liečby. Schválenie biosimilárneho omalizumabu tam, kde štandardná liečba nie je dostatočne účinná, rozšíri možnosti CSU pre ďalších pacientov.

## Literatúra

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-330.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2014, doi:10.1111/all.12370.

3. Zuberbier T. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69(7): e1-e29.
4. Chang TW, Chen Ch, Lin ChJ, et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.036>.
5. Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AP. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24(1):1-5.
6. Carillo DC, Borges MS, Garcia E, Egea E, Serrano CD. Omalizumab vs. Placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systemic review. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:72.
7. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foiadelli T, Barberi S, Marseglia GL. Omalizumab in children. *Pediatr Drugs* 2014; DOI 10.1007/s40272-014-0107-z
8. Zuberbier T., Maurer M.: Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2):171-180.
9. Song ChH, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman GL. Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:113-117.
10. Celltrion, Inc. Celltrion receives European Commission approval of Omlyclo (CT-P39), the first and only omalizumab biosimilar approved in Europe. (press release). Accessed May 28, 2025. Dostupné na <https://celltrion.com/en-us/company-media-center//press-release/3246>.
11. Maurer M, Saini SS, McLendon K, et al. Pharmacokinetic equivalence of CT-P39 and reference omalizumab in healthy individuals: A randomised, double-blind, parallel-group, Phase 1 trial. *Clin Transl Allergy* 2022;12:e12204,<https://doi.org/10.1002/ctt2.12204>.
12. Saini SS, Maurer M, Dytyatkovska Y, et al. CT-P39 compared with reference omalizumab in chronic spontaneous urticaria: result from double-blind, randomized, active-controlled, phase 3 study. *Allergy*, 2025; 80:2167-2177 <https://doi.org/10.1111/all.16446>.
13. Grattan C, Dytyatkovska Y, Springer M, et al. Efficacy and safety of CT-P39 an omalizumab biosimilar in chronic spontaneous urticaria: 16-week follow-up study. *Clin Transl Allergy* 2025;15:e70069.
14. Hasunuma T, Grattan C, Eto T, et. al. Pharmacokinetics and safety of CT-P39 via auto-injector are comparable to reference omalizumab via pre-filled syringe. *Immunotherapy* 2025;17:113-121.