

**Univerzita Karlova**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra sociální a klinické farmacie

Analýza spotřeb antiresorpčních léčiv  
Rigorózní práce

HRADEC KRÁLOVÉ 2019

MGR. IVANA HRUBEŠOVÁ

Prohlašuji, že tato práce je mým autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedené v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne....

.....  
Mgr. Ivana Hruběšová

Děkuji PharmDr. Magdě Vytršalové, Ph.D. za konzultace vedené s trpělivostí a ochotou. Děkuji především za cenné rady, a odborné vedení v celém průběhu rigorózního řízení.

# OBSAH

Obsah.....	4
Abstrakt .....	6
Abstract .....	7
Seznam zkratek .....	9
1 Úvod a cíl práce.....	10
2 Teoretická část.....	11
2.1 Charakteristika osteoporózy .....	11
2.2 Právní rámec oblasti cenové a úhradové regulace farmakoterapie.....	12
2.2.1 Regulační omezení úhrad zdravotních pojišťoven.....	13
2.2.2 Podmínky úhrady ze zdravotního pojištění.....	15
2.2.3 Vývoj legislativy v oblasti úhrad .....	16
2.3 Úhradová regulace antiosteoporotik.....	16
2.3.1 Bisfosfonáty .....	17
2.3.2 Denosumab (PROLIA, společnost AMGEN) .....	18
2.3.3 Intaktní parathormon (PREOTACT, společnost NYCOMED).....	19
2.3.4 Raloxifen (EVISTA, společnost ELI LILLY).....	19
2.3.5 Stroncium ranelát (PROTELOS, společnost SERVIER).....	20
2.3.6 Teriparatid (FORSTEO, společnost ELI LILLY) .....	21
3 Praktická část.....	22
3.1 Metodika.....	22
3.2 Výsledky .....	24
3.2.1 Vybrané charakteristiky z let 2005 až 2011 (první etapa) .....	24
3.2.2 Vybrané charakteristiky z let 2010 až 2016 (druhá etapa).....	26
3.3 Diskuze .....	41
3.3.1 Hodnocení nákladů a počtu pacientů antiosteoporotik .....	42
3.3.2 Věková skladba pacientů.....	49

3.3.3	Rozložení preskripce podle odbornosti lékaře .....	52
	Limity práce .....	53
4	Závěr.....	55
5	Seznam obrázků .....	56
6	Reference.....	58

# ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Kandidát: **Mgr. Ivana Hrubešová**

Název rigorózní práce: *Analýza spotřeb antiresorpčních léčiv*

Konzultant: PharmDr. Magda Vytřísalová, Ph.D.

**Úvod a cíl práce:** Prodloužením délky života v rozvinutých zemích se stala osteoporóza v 21. století závažným medicínským problémem. Vzhledem k rostoucímu počtu seniorů, tlaku na úspory ve zdravotnictví a na optimalizaci zdravotní péče v České republice lze v léčbě osteoporózy v oblasti farmakoepidemiologie očekávat změny. Změny se dají v příštích letech očekávat především v počtech diagnostikovaných a léčených pacientů, charakteristice a délce léčby, tak ve vynaložených nákladech ze zdravotního pojištění. Cílem práce bylo zhodnotit náklady antiosteoporotik, trendy v počtech léčených pacientů a další vybrané charakteristiky této skupiny léčiv v letech 2005 až 2016 s využitím dat Všeobecné zdravotní pojišťovny.

**Metodika:** Sběr dat byl retrospektivní a vycházel z dat Všeobecné zdravotní pojišťovny. Sběr dat proběhl ve dvou etapách. Pro roky 2005 až 2011 byla získána data pro stroncium ranelát a deriváty hormonů. Pro roky 2010 až 2016 byla získána data všech zástupců skupiny antiosteoporotik. Byly získány tyto údaje: rok předepsání, obchodní název, síla a velikost balení, počet balení, specializace předepisujícího lékaře a celková úhrada přípravku, dále věk, pohlaví a počet pacientů. Data byla popsána deskriptivní statistikou. Věk byl v první etapě hodnocen pomocí mediánu. Bylo zjištěno zastoupení pohlaví. Ve druhé etapě byl hodnocen počet pacientů ve věkových kategoriích a byly zjištěny náklady v jednotlivých letech. V obou etapách byla hodnocena spotřeba počtem pacientů (definován jako pojištěnec se záznamem alespoň jednoho proplaceného balení v daném roce) a procentuální rozložení preskripce dle specializace lékaře.

**Výsledky:** Celkové i jednotlivé náklady ve sledovaném období klesaly. U většiny antiosteoporotik byla ve sledovaném období zachycena fáze růstu, kulminace a následný pokles. Náklady a počet pacientů denosumabu naopak rostl v celém sledovaném období. Nejmladší pacienti patřili mezi uživatele raloxifenu. Naopak nejstarší pacienti patřili mezi

uživatelé alendronátu včetně kombinovaného. Největší podíl na preskripci u všech antiosteoporik měl obor vnitřního lékařství. Konkrétní pracoviště předepisující ve sledovaném období deriváty hormonů a parenterální bisfosfonáty, nebylo možno ze zdrojových dat určit.

**Závěr:** Ve sledovaném období došlo ve skupině antiosteoporotik k poklesu nákladů a počtu pacientů, na kterém se podílel především vstup generik bisfosfonátů do systému úhrad a nově zavedená limitace délky léčby bisfosfonáty po 5 letech terapie. Ve sledovaném období rostla pouze spotřeba a náklady denosumabu, jediného biologického přípravku ve skupině antiosteoporotik, který vstoupil v České republice do systému úhrad jako poslední. V preskripci antiosteoporotik dominoval obor vnitřního lékařství, který ve sledovaném období zastřešoval osteologická pracoviště. V rozložení věkové struktury jednotlivých molekul bylo možno rozpoznat lišící se postavení jednotlivých antiosteoporotik v algoritmu léčby a podmínkami úhrady.

**Klíčová slova:** Osteoporóza, spotřeba, náklady

## **ABSTRACT**

**CHARLES UNIVERSITY**

**Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

**Department of Social and Clinical Pharmacy**

Candidate: **Mgr. Ivana Hruběšová**

Title of thesis: *Analysis of antiosteoporotics consumption*

Consultant: PharmDr. Magda Vytršalová, Ph.D.

**Introduction and objective:** Osteoporosis is becoming a big medical problem of the 21<sup>st</sup> century accompanying the life prolongation in developed countries. The changes in pharmacoepidemiology characteristics might be expected in the Czech Republic because of increasing number of seniors, pressure on costs savings and health care optimization. The changes would involve numbers of newly diagnosed or treated patients, patients' characteristics and treatment duration and/or costs spent from health care insurance budget. The study aimed at description of costs, trends in patient numbers changes and the other characteristics of antiosteoporotics' treatment in the period from 2005 to 2016 using the data from General Health Insurance Company.

**Methods:** The data were collected retrospectively from General Health Insurance Company database. Data collection was performed in two phases. The strontium ranelate and hormone derivatives related data in the years 2005 to 2011 were sourced. All the antiosteoporotics related data were sourced in the years 2010 to 2016. The year of prescription, trade name, strength, number of packages, package size, the health care reimbursement costs, age, sex and number of patients were collected. The data were evaluated with descriptive statistics. The median age was defined and the sex ratio was calculated in the 1<sup>st</sup> phase. The number of patients in each age category and the costs were evaluated in the 2<sup>nd</sup> phase for each antiosteoporotics. Consumption was evaluated as number of patients (defined as a patient with a minimum one record of reimbursed package in the specific year). The percentage prescription distribution according to prescribing doctor specialization was find out as well.

**Results:** Overall and individual costs decreased in the evaluated period. The increase, culmination and decrease phase of costs trends and patient numbers was identified at the most of antiosteoporotics. Only denosumab costs and patient numbers increased in the evaluated period. The youngest patients used raloxifen. On contrary, the oldest patients represent alendronate (inclusively in combination therapy) users. The majority of prescription represented the internal medicines specialization. Specification of the sites prescribing hormone derivatives and parenteral bisphosphonates was not possible to determine.

**Conclusion:** The entry of bisphosphonates generic drugs to the Czech health care system and newly introduced 5year treatment limit with bisphosphonates caused primarily the decrease in the antiosteoporotics costs and patient numbers. The only biologic drug denosumab, who entered the Czech health care system latest, detected increased costs and patient numbers in the evaluated period. The dominant prescribing specialization of internal medicines covered specialized osteology sites in the evaluated period. The age structure of individual antiosteoporotics adheres to different position of the relevant antiosteoporotics in the treatment schema and defined reimbursement conditions.

**Keywords:** Osteoporosis, consumption, costs

## SEZNAM ZKRATEK

ATC	Anatomicko–terapeuticko chemická skupina
BMD	Denzita kostního minerálu (Bone mineral density)
ČR	Česká republika
EMA	Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency)
EU	Evropská unie
GIO	Osteoporóza indikovaná glukokortikoidy
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (The Food and Drug Administration Agency) USA
IOF	Mezinárodní nadace pro osteoporózu (International Osteoporosis Foundation)
IOM	Ústav medicíny (Institute of medicine of the US National Academy of Science)
iPTH	Intaktní parathormon
IU	Mezinárodní jednotky (International Unit)
Kč	Koruny české
LP	léčivý přípravek
mg	miligram
ml	mililitr
MZd	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
OP	osteoporóza
SD	Standardní odchylka (Standard deviation)
SPC	Souhrn údajů o léčivém přípravku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SMOS	Společnost pro metabolická onemocnění skeletu
VZP ČR	Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky
μg	mikrogram
USA	Spojené státy americké
ZÚLP	Zvlášť účtovaný léčivý přípravek
ZVZP	Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění

# 1 ÚVOD A CÍL PRÁCE

Skupina antiosteoporotik je malá skupina léků, jejíž první zástupci se objevili v 80. letech 20. století. Antiosteoporotika jsou charakteristická dlouhodobým a často netypickým způsobem užívání (1) (2).

Osteoporóza (OP) byla dlouho považována za okrajovou diagnózu jak z perspektivy plátců zdravotní péče, tak z pohledu zdravotníků a pacientů. S prodloužením délky života v rozvinutých zemích se ale její význam postupně změnil a OP se především v 21. století dostala do sféry zájmu odborné a laické veřejnosti a stala se významným medicínským tématem (3).

Z pohledu farmakoepidemiologie a farmakoeconomiky bylo této skupině léčiv dosud věnováno relativně málo tuzemských prací, přestože vzhledem k rostoucímu počtu seniorů v rozvinutých zemích, tlaku na úspory ve zdravotnictví a na optimalizaci zdravotní péče lze v této oblasti očekávat mnoho změn. Změny se dají v příštích letech v České republice (ČR) očekávat jak v počtech diagnostikovaných a léčených pacientů, charakteristice a délce léčby, tak ve vynaložených nákladech ze zdravotního pojištění.

Cílem práce bylo zhodnotit náklady antiosteoporotik, trendy v počtech léčených pacientů a další vybrané charakteristiky této skupiny léčiv v letech 2005 až 2016 s využitím dat Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP ČR).

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Charakteristika osteoporózy

OP je metabolické onemocnění skeletu charakteristické úbytkem kostní hmoty a současně změnou struktury kosti. Onemocnění je svou povahou asymptomatické. S rozvojem osteoporózy se nicméně významně zvyšuje i riziko vzniku zlomenin. (3) (4).

Zlomeniny mohou být současně prvním vodítkem k diagnóze a mají již významný klinický i ekonomický dopad. Jde často o zlomeniny, ke kterým dochází následkem nízké zátěže. Osteoporóza zvyšuje sice riziko zlomenin celkově, přesto jsou některé typy zlomenin typičtější. Takovými zlomeninami jsou například zlomenina kyčle, Collesova zlomenina v dolní části předloktí, nebo kompresní deformity/zlomeniny obratle, které se projeví typicky jen bolestí zad (5).

Riziko zlomenin významně roste s věkem. Většina OP zlomenin se objevuje u seniorů, u kterých snižují kvalitu a zkracují délku života (3) (6) (7). Prevalence OP v Evropě v roce 2010 byla odhadována na 27,6 miliónů, z čehož 22 miliónů byly ženy (8). Incidence zlomenin v Evropské unii (EU) v roce 2010 byla 3,5 miliónů, z toho připadlo 610 000 na zlomeninu kyčle a 520 000 na zlomeniny obratlů (8). Počet úmrtí v souvislosti s OP zlomeninou byl v roce 2010 v EU 43 000 (8).

Nejvíce devastující je zlomenina krčku stehenní kosti, která vede nejen k hospitalizacím a imobilitě, ale také často i k úmrtí (8) (9). Celková mortalita po zlomenině krčku stehenní kosti byla v prvních třech měsících 5,75krát vyšší u žen a 7,95krát vyšší u mužů ve srovnání s kontrolní skupinou a u pětiny postižených osob vede tato zlomenina během prvního roku po úrazu k úmrtí (10).

Podle odhadu v ČR trpělo osteoporózou 400 000 žen a 200 000 mužů (7) (11), přičemž populace v ČR dále stárne. V letech 1981–2009 se počet hospitalizací z důvodu zlomeniny kyčle zdvojnásobil, i když se věk v čase zlomeniny od roku 2004 snižoval (12). S přibývajícím věkem pacientů se narůstal podíl žen na úkor mužů (13). V roce 2010 bylo zaznamenáno v ČR 72 000 nových nízkozátěžových zlomenin, z toho 12 000 byly zlomeninami kyčle a 11 000 zlomeniny v oblasti obratlů (14).

V souvislosti se stárnutím populace se zvýšil socioekonomický dopad tohoto onemocnění. Často se o tomto onemocnění hovoří jako o „epidemii 21. století“. V roce 1994 byla osteoporóza definována hodnotou hustoty kostního minerálu (BMD) a byla zařazena Světovou

zdravotnickou organizací (WHO) mezi prvořadě problémy zdravotnictví. Usnesení přijatá světovou zdravotnickou komunitou na 51. Světovém zdravotnickém shromáždění (World Health Assembly) v květnu 1998 zahrnovala usnesení o nutnosti vytvoření globální strategie prevence a regulace mnoha onemocnění včetně osteoporózy. Na tomto podkladě WHO zřídila pracovní skupinu na britské Univerzitě v Sheffieldu za podpory Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF), Národní nadace pro osteoporózu ve Spojených státech amerických (USA), Mezinárodní společnosti pro klinickou denzitometrii a Americké společnosti pro výzkum kostí a minerálů (3) (4) (15).

V ČR se osteoporózou na odborné úrovni zabývá Společnost pro metabolické onemocnění skeletu (SMOS), která byla ustanovena v roce 1995 při České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, a která byla od vzniku IOF jejím řádným členem. SMOS se účastní tvorby standardů péče v této oblasti, navrhuje koncepci oboru, vyjadřuje se v rámci algoritmů léčby k současným možnostem diagnostiky a terapie v ČR (16).

## ***2.2 Právní rámec oblasti cenové a úhradové regulace farmakoterapie***

Právní rámec je popsán k roku 2016, jelikož to byl poslední rok sběru dat. Základními právními pilíři regulace léků byly v tomto roce zákony č. 378/2007 Sb., o léčivech (17) a č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění (ZVZP), a jejich prováděcí předpisy (18).

Cenová a úhradová regulace léčiv slouží jako prostředek k maximalizaci účelného vynakládání veřejných finančních zdrojů v prostředí prudkého rozvoje lékařství a farmaceutického průmyslu, které přineslo v posledních letech bohatou škálu velmi nákladných zdravotnických technologií.

Cenová regulace léčiv probíhala ve sledovaném období v ČR na úrovni maximální ceny výrobce a maximální obchodní přírážky (19). Výše maximální obchodní přírážky byla určena v souladu s § 9 zákona č. 526/1990 Sb., o cenách, ve znění zákona č. 261/2007 Sb. v cenových předpisech publikovaných ve věstníku ministerstva zdravotnictví (MZd) (20).

Vedle maximální ceny se ve sledovaném období na regulaci nákladů významně podílela výše úhrady z veřejného zdravotního pojištění, která často významně ovlivňovala i reálnou obchodovanou cenu daného léčivého přípravku (LP). Ekonomický dopad na veřejné zdroje dále ovlivňovaly i podmínky úhrady LP (18). Maximální cena výrobce, výše úhrady a podmínky úhrady byly na základě § 15, odstavce 9 ZVZP, výsledkem správního řízení vedeného Státním

ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), jehož účastníky byl držitel registrace a zdravotní pojišťovny, a to podle zásad definovaných v části šesté zmíněného zákona (18).

Praxe specializovaných lékařů byla ve sledovaném období rovněž regulována ročním limitem úhrad, který je výsledkem dohodovacího řízení, resp. jej určuje MZd vyhláškou (21).

Tato práce dále podrobněji popisuje ty regulační mechanismy, které na úrovni úhrady a preskripce přímo ovlivňovaly praxi specializovaných lékařů v oborech pečujících o pacienty s osteoporózou.

### **2.2.1 Regulační omezení úhrad zdravotních pojišťoven**

Roční limit úhrad na předepsané LP se ve sledovaném období určoval společně s hodnotou bodu a výší úhrad hrazených služeb každoročně prostřednictvím tzv. dohodovacího řízení. Dohodovací řízení bylo definováno dle § 17 odst. 5) ZVZP. Účastníky tohoto řízení byli zástupci všech zdravotních pojišťoven a zástupci sdružení poskytovatelů zdravotních služeb, kteří zastupovali smluvní poskytovatele (18).

Dohodovací řízení iniciovalo vždy MZd. Pokud se účastníci řízení dohodli, MZd bylo oprávněno kontrolovat pouze soulad dohody s platnými právními předpisy a veřejným zájmem. Do obsahu v tomto případě MZd již nemělo pravomoc zasahovat. V případě, že v dohodovacím řízení k dohodě nedošlo (nebo dohoda nebyla v souladu s právními předpisy nebo veřejným zájmem), rozhodlo o parametrech regulace přímo MZd. Výsledek (ne)dohody či regulace ze strany MZd byl závazný jak pro zdravotní pojišťovny, tak pro poskytovatele zdravotních služeb a ve své finální podobě byl zpracován a publikován v podobě vyhlášky MZd (tzv. Úhradová vyhláška) (21).

Vyhlášky se ve sledovaném období publikovaly periodicky každý rok. Ve sledovaném období 2010 až 2016 platilo sedm vyhlášek. Aktuální vyhláškou pro rok 2019 je vyhláška č. 201/2018 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2019. Vyhlášky jsou koncipovány v principu podobně, i když jednotlivé parametry se měnily. Proto je zde pro ilustraci popsána a citována (text kurzívou) vyhláška č. 273/2015 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení, platná pro rok 2016, který byl posledním rokem sledovaného období této práce (21).

V příloze č. 3, oddílu B), bodě 3, na kterou se odkazuje § 6 stejné vyhlášky, byla definována hodnota bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulační omezení při poskytování specializované ambulantní péče.

*Pokud poskytovatel dosáhne průměrné úhrady na jednoho unikátního pojištěnce za předepsané léčivé přípravky a zdravotnické prostředky v hodnoceném období vyšší než 102 % průměrné úhrady na jednoho unikátního pojištěnce za předepsané léčivé přípravky a zdravotnické prostředky v referenčním období, zdravotní pojišťovna sníží poskytovateli celkovou úhradu o částku odpovídající součinu 2,5 % z překročení uvedené průměrné úhrady a počtu unikátních pojištěnců v hodnoceném období za každé započaté 0,5 % překročení uvedené průměrné úhrady, nejvýše však 40 % z překročení. Průměrná úhrada na jednoho unikátního pojištěnce v hodnoceném období a počet unikátních pojištěnců v hodnoceném období podle věty první se vypočte z celkového počtu unikátních pojištěnců.*

Stejná regulace se podle přílohy 3, oddílu B) bodu 2 týkala rovněž zvlášť účtovaných léčivých přípravků (ZÚLP) vyjma těch ZÚLP definovaných podle § 39 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 označených symbolem „S“, pro jejichž poskytování pracoviště uzavírá separátní smlouvu se zdravotní pojišťovnou.

*Zdravotní pojišťovna uplatňuje srážku maximálně do výše odpovídající 15 % objemu úhrady poskytnuté touto zdravotní pojišťovnou poskytovateli za výkony snížené o objem úhrady za zvlášť účtovaný materiál a zvlášť účtované léčivé přípravky za hodnocené období.*

Zmírnění nebo zrušení penalizace úhrad bylo popsáno rovněž v příloze 3 a bylo ho možno dosáhnout následovně:

- *Vystaví-li poskytovatel v hodnoceném období alespoň 50 % lékařských předpisů v elektronické podobě, použije se jako hranice pro snížení celkové úhrady částka 101 % průměrné úhrady na jednoho pojištěnce v roce 2015 za předepsané LP a ZP (netýká se ZÚLP).*
- *Pokud poskytovatel odůvodní nezbytnost poskytnutí služeb, kvůli kterým došlo k překročení průměrných úhrad.*
- *Pokud celková úhrada za veškeré ZÚLP a zvlášť účtovaný materiál u poskytovatelů specializované ambulantní péče v hodnoceném období nepřevyší u příslušné zdravotní pojišťovny 100 % úhrad na tento druh hrazených služeb v referenčním období.*
- *Pokud celková úhrada za veškeré LP a ZP předepsané poskytovateli specializované ambulantní péče v roce 2016 nepřevyší předpokládanou částku vycházející ze zdravotně pojistného plánu příslušné zdravotní pojišťovny.*
- *Pokud celková úhrada za vyžádanou péči ve vyjmenovaných odbornostech v hodnoceném období nepřevyší předpokládanou výši úhrad na tento druh hrazených služeb na rok 2016 vycházející ze zdravotně pojistného plánu příslušné zdravotní pojišťovny.*

- *Pokud poskytovatel předepíše ZP schválený revizním lékařem zdravotní pojišťovny, nezahrnuje se úhrada za tento zdravotnický prostředek do výpočtu regulačních omezení.*
- *U poskytovatele, kde oproti roku 2015 došlo ke změně nasmlouvaného rozsahu poskytovaných hrazených služeb.*
- *U poskytovatele, který v roce 2015 nebo v jeho části neexistoval, nebo neměl uzavřenu smlouvu se zdravotní pojišťovnou*
- *Pokud poskytovatel ošetřil v roce 2015 nebo v roce 2016 období v dané odbornosti 50 a méně pojištěnců, pokud dle smlouvy s pojišťovnou ordinuje alespoň 30 hodin týdně*

### **2.2.2 Podmínky úhrady ze zdravotního pojištění**

SÚKL byl delegován pro stanovení podmínek úhrady ze zdravotního pojištění prostřednictvím § 15 odst. 9 písm. b) ZVZP. Zásady pro stanovení výše a podmínek úhrady byly ve sledovaném období definovány v § 39b ZVZP (18). Způsob stanovení úhrady dále podrobně popisovala vyhláška č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení ZVZP (22).

Podmínky úhrady jsou definovány jako preskripční omezení podle § 33 a/nebo indikační omezení podle § 34 a/nebo způsob vykazování podle § 36 až § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení ZVZP. Pokud byla taková omezení či způsob vykazování stanoveny a nebyly v praxi dodrženy, předepsaný LP nebyl ze zdravotního pojištění uhrazen (22).

SÚKL zveřejňuje seznam cena u úhrad LP včetně podmínek úhrady na svých webových stránkách. Tato databáze je každý měsíc aktualizována. Podmínky úhrady ze zdravotního pojištění jsou uvedené v databázi registrovaných LP v pořadí indikační omezení, preskripční omezení, vykazovací limit (23).

- **Indikační omezení**

Informuje o omezení úhrady na konkrétní indikaci, tedy na léčbu konkrétní nemoci.

- **Preskripční omezení**

Vyjadřuje informaci o nutné specializaci lékaře nebo pracoviště, kde může být LP předepsán tak, aby byl hrazen ze zdravotního pojištění.

- **Způsob vykazování**

Podmiňuje úhradu LP jeho použitím při určitém typu výkonu nebo na konkrétním typu pracoviště podle definice v § 36 až § 39. Tyto LP jsou pak vykazovány pojišťovně jako ZÚLP (23).

Podle § 15 odst. 10 ZVZP byly některé LP soustředěny k použití jen do specializovaných pracovišť na základě zvláštní smlouvy mezi pojišťovnou a poskytovatelem (18). Podle § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení ZVZP, byla tato pracoviště označena symbolem „S“ (22). Soustředění použití těchto LP pouze na omezený počet specializovaných pracovišť vede k racionálnějšímu vynakládání finančních prostředků a jejich regulaci smluvní politikou zdravotních pojišťoven.

### **2.2.3 Vývoj legislativy v oblasti úhrad**

Po roce 1989 upravoval problematiku úhrady léčiv zákon České národní rady č. Sb., o všeobecném zdravotním pojištění, účinný od 1. ledna 1992 (24). Seznam léčivých látek s příslušnými úhradami byl legislativně ukotven v jeho prováděcí vyhlášce č. 426/1992 Sb., o úhradě léčiv a prostředků zdravotnické techniky. V této vyhlášce byl seznam ve stejném formátu jako v pozdějších vyhláškách o úhradách léčiv. Úhrady zde byly definovány pro každou léčivou látku za uvedené jednotkové množství. Léčivé látky byly rozříděny do anatomicko-terapeuticko chemických (ATC) skupin (25).

Výše uvedený zákon později nahradil ZVZP, účinný od 1. dubna 1997. Úhrada z veřejného zdravotního pojištění byla stanovována v jeho tehdejší znění v souladu s § 15 odst. 5 tohoto zákona prostřednictvím vyhlášek o úhradách léčiv. První vyhláškou byla vyhláška MZd č. 57/1997 Sb., kterou se stanoví LP plně hrazené z veřejného zdravotního pojištění a výše úhrad jednotlivých léčivých látek (26). Tato vyhláška byla pravidelně (zpravidla kvartálně) novelizována. Na základě těchto novelizací vyhlášky pak byl vždy publikován číselník VZP ČR.

Od roku 2008 s novelizací ZVZP, se stal správním orgánem pro stanovení úhrad SÚKL, jak již bylo popsáno v kapitole 2.2.2.

## **2.3 Úhradová regulace antiosteoporotik**

Základem v léčbě osteoporózy je suplementace vitamínem D a vápníkem, která je doporučena souběžně s užíváním všech antiosteoporotik. Doporučený denní příjem vápníku a vitamínu D dle Institute of medicine of the US National Academy of Science (IOM) po vydání aktualizovaných doporučení v roce 2010 ve srovnání s doporučeními z roku 1997 vzrostl (27). V doporučeních publikovaných IOM 30. listopadu 2010 bylo doporučeno 1 000 mg vápníků u mužů ve věku 51 až 70 let a 1 200 mg vápníku u mužů ve věku nad 71 let a žen nad 51 let denně. Doporučený denní příjem vitamínu D byl stanoven 600 IU u mužů a žen ve věku 51 až 70 let a 800 mg u mužů a žen ve věku nad 71 let (5) (28). IOF byla s těmito doporučeními

v souladu kromě příjmu vitamínu D u seniorů nad 60 let věku, u kterých doporučovala pro prevenci pádů a zlomenin dávky vyšší, 800 až 1 000 IU denně (29) (30).

Lékaři měli ve sledovaném období k dispozici léčiva různého mechanismu účinku. Antiresorpční léčivé látky zpomalují úbytek kostní hmoty (bisfosfonáty, denosumab). Osteoanabolika podporují novotvorbu kosti (deriváty parathormonu a kalcitonin). Dále bylo možné využít selektivní modulátory estrogenových receptorů (raloxifen). Osteoanabolický i antiresorpční (duální) efekt je připisován stroncium ranelátu (5).

Následuje přehled léčiv z pohledu úhradové regulace, který je řazený abecedně. Mezi prvními antiosteoporotiky dostupnými na českém trhu byly kalcitonin a bisfosfonáty. Kalcitonin byl stažen z trhu v roce 2012 kvůli podezření, že zvyšuje možnost výskytu nádorových onemocnění při dlouhodobém užívání (5). Spotřeby kalcitoninu nejsou předmětem hodnocení v této práci a není proto v přehledu zahrnut.

### ***2.3.1 Bisfosfonáty***

První bisfosfonáty se používaly nejprve k léčbě nádorové osteolýzy, hyperkalcémie způsobené nádorem, prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění metastazujícího do kosti a k léčbě Pagetovy choroby (31). Pro léčbu osteoporózy byla testována řada molekul. Bisfosfonáty 1. generace (etidronát, klodronát, tiludronát) nevykázaly uspokojivý antiresorpční účinek narozdíl od bisfosfonátů 2. a 3. generace (alendronát, risedronát, ibandronát, zoledronát) (32).

Díky nízké toxicitě a dobrému účinku se stal alendronát prvním bisfosfonátem užívaným k léčbě OP (1). Pro použití v léčbě OP se alendronát v zahraničí používal zhruba od poloviny devadesátých let (2) (33). Alendronát se objevil již v seznamu léčivých látek vyhlášky č. 426/1992 Sb., o úhradě léčiv a prostředků zdravotnické techniky, včetně jeho následných novelizací (25). Podle tohoto předpisu byla ale jeho preskripce určena pro specialisty z oboru onkologie, vnitřního lékařství, ortopedie a hematologie. V ČR bylo využití alendronátu v OP indikaci zmíněno až vyhláškou č. 57/1997 Sb., první prováděcí vyhláškou o úhradách léčiv dle ZVZP (26).

Risedronát byl registrován v USA pro léčbu OP v roce 1998 (34). V ČR byl dostupný od 1. ledna roku 2005 pro léčbu OP (35). Alendronát a risedronát se podávaly v perorální formě. Denní podání bylo nahrazeno intermitentním ve frekvenci 1x týdně (36).

Nejnovějšími bisfosfonáty v současnosti užívanými k léčbě OP jsou ibandronát a zoledronát, které byly registrovány taktéž nejprve v jiných indikacích (37). Ibandronát rozšířil své využití

o OP indikaci v roce 2004 v EU (38) a od roku 2005 je v této indikaci dostupný i v ČR (35). Zoledronát se objevil v OP indikaci v EU v roce 2005 (39) a od roku 2010 je pro léčbu OP povolen v ČR (40). Ibandronát se používá v perorální a parenterální formě (41). Zoledronát se vyskytuje pouze v parenterální formě (42).

Bisfosfonáty podléhaly ve sledovaném období následujícímu indikačnímu omezení ve znění: *Kyselina alendronová, risedronová a ibandronová (o síle 150 mg v jedné tabletě), kyselina zoledronová, parenterální je indikována v terapii osteoporózy prokázané celotělovým denzitometrem ( $T$  skóre  $< -2,5$  SD) nebo osteoporotické patologické zlomeniny. Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší, než dva roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty* (43). Specialisty oprávněnými předepisovat bisfosfonáty byli lékaři z oborů revmatologie, dětská revmatologie, ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, traumatologie, vnitřní lékařství, gynekologie a porodnictví, dětská gynekologie, endokrinologie. Intravenózní zástupce (ibandronát, zoledronát) bylo možné vykazovat při poskytování ambulantní péče pouze v režimu ZÚLP. Perorální bisfosfonáty včetně kombinovaných mohl předepsat od roku 2011 rovněž specialistou písemně pověřený lékař (40). Při nemožnosti léčby perorálními bisfosfonáty (zejména závažná onemocnění gastrointestinálního traktu, malabsorpce, neschopnost setrvat ve vzpřímené poloze) bylo možné dosáhnout na zvýšenou úhradu. Zvýšenou úhradu bylo možno získat při použití zoledronátu u glukokortikoidy indukované OP (GIO) a Pagetovy choroby. V těchto případech nebylo povoleno preskripci delegovat (40). Bisfosfonáty byly dostupné rovněž v kombinované perorální lékové formě s vitamínem D. Ve skupině M05BB se vyskytovali 2 zástupci. Jedním byl alendronát s cholekalciferolem, která byl dostupný v několika koncentracích, a alendronát s alfakalcidolem (40). Alfakalcidol [1 $\alpha$ (OH)D $_3$ ] je jedním ze synteticky vyrobených prekurzorů kalcitriolu. Jedná se o prodrug, kdy aktivní látka vzniká z podaného léčiva hydroxylací přímo v organismu. Používal se jako sekvenční LP, kdy se 1x týdně užije tableta s 70 mg alendronátu a denně večer potom kapsle obsahující 1  $\mu$ g alfakalcidolu (44). Na trhu je nedostupný od 1. března 2017, kdy byla zrušena registrace SÚKL (40).

### **2.3.2 Denosumab (PROLIA, společnost AMGEN)**

Denosumab byl v EU registrován v roce 2010 (45). Z veřejného pojištění v ČR je hrazen od roku 2011 (40). Léčba byla vyhrazena k léčbě:

*postmenopauzální OP s  $T$  skóre  $\leq -2,5 \leq -4,0$  SD v oblasti bederní páteře; proximálního femuru, předloktí při:*

1) *osteoporotické fraktury, nebo*

2) *ve zdravotní dokumentaci prokázané kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv (např. perorální nebo intravenózní bisfosfonáty, stroncium ranelát nebo raloxifen) nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby.*

*Hrazeny jsou maximálně dvě podkožní injekce za 12 měsíců. Léčba delší než 2 roky je hrazena u pacientek, u kterých je prokázán nárůst kostní hmoty (oproti výchozím/vstupním hodnotám, měřeno metodou dvoufotonové kostní denzitometrie) (43).*

Léčbu ordinuje lékař z oblasti revmatologie, dětské revmatologie, ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, traumatologie, vnitřního lékařství, gynekologie a porodnictví, dětské gynekologie, endokrinologie. S ohledem na účinnost a bezpečnost LP není předepisování LP účelné přenést na jiného lékaře (40).

### **2.3.3 Intaktní parathormon (PREOTACT, společnost NYCOMED)**

Registrace v EU proběhla v roce 2006 (46). Na český trh byl intaktní parathormon (iPTH) uveden v roce 2007. V ČR přestal být hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 1. února 2014 (40). LP opustil EU trh 21. března 2014 na žádost držitele registrace (46).

Do března 2009 byla léčba určena pro pacienty:

1) *s postmenopauzální OP po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby u nemocných s T skóre proximálního femuru  $\leq -2,8$  SD.*

2) *s vícečetnými (tj. 2 a více) zlomeninami obratlových těl a současně s T skóre proximálního femuru  $\leq -3,0$  SD (47).*

Následně došlo ke změně indikačního omezení a léčba byla až do konce ledna 2014 vyhrazena k léčbě *postmenopauzální osteoporózou po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající a spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby u nemocných s T skóre lumbální páteře  $\leq -3,0$  SD a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlových těl v anamnéze.*

Léčba podléhala schválení indikační komise a byla vázána na specializovaná pracoviště se smlouvou se zdravotní pojišťovnou. Délkou byla léčba limitována na 24 měsíců a preskripci nebylo možno delegovat (48).

### **2.3.4 Raloxifen (EVISTA, společnost ELI LILLY)**

Raloxifen, zástupce 2. generace selektivních modulátorů estrogenového receptoru, byl vyvinut společností ELI LILLY a v EU byl registrován v roce 1998 (49). Na český trh byl uveden v roce

2001 (50). První dodávky balení LP EVISTA, por tbl flm 28 x 60 mg byly v ČR v roce 2004. Držitel registrace v ČR LP EVISTA byla společnost DAIICHI SANKYO. Od 1. dubna 2016 nemá dle SÚKL stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a nebyl ke konci sledovaného období v ČR dostupný (40). Raloxifen měl stále platnou registraci Evropské lékové agentury (EMA) (51). Do konce roku 2005 byl raloxifen určen pro léčbu *postmenopauzálních žen s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T skóre <-2,5 SD) nebo žen s osteoporotickou zlomeninou, u kterých selhala hormonální substituční léčba (HRT) nebo z objektivních důvodů není možno použít HRT* (35). Od roku 2006 byl raloxifen indikován *jako lék 2. volby při nesnášenlivosti bisfosfonátů u nemocných s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T skóre méně než -2,5 SD) nebo u nemocných s osteoporotickou zlomeninou.*

*Léčba trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky pouze u pacientek s prokazatelnou zástavou úbytku kostní hmoty* (52).

Léčbu ordinoval internista, endokrinolog, revmatolog, ortoped, gynekolog. Delegování preskripce nebylo povoleno (35), (52).

### **2.3.5 Stroncium ranelát (PROTELOS, společnost SERVIER)**

Stroncium ranelát byl registrován v EU v roce 2004 (53). Na český trh byl uveden v roce 2005 (35). Léčba je určena pro pacienty s *OP prokázanou metodou dvoufotonové kostní denzitometrie (T-skóre < -2,5 na standardních měřených místech – bederní páteř, proximální femur, event. předloktí):*

- 1) při osteoporotické fraktuře, nebo*
- 2) při kontraindikaci bisfosfonátů nebo raloxifenu, nebo*
- 3) při nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv nebo při projevech závažných nežádoucích účinků na této léčbě.*

*Léčba delší než 2 roky je indikována pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku kostní denzity* (43).

Léčbu ordinuje lékař specializovaný v oblasti revmatologie, dětské revmatologie, ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, traumatologie, vnitřního lékařství, gynekologie a porodnictví, dětské gynekologie, endokrinologie. Delegovat léčbu lze *na dobu maximálně jednoho roku a lze jí prodloužit pouze po kontrolním vyšetření specialistou* (40).

15. dubna 2014 dochází v EU kvůli zjištěnému podezření z kardiovaskulárního rizika k omezení použití stroncium ranelátu na případy, kdy nelze použít jiné antiosteoporotikum.

Pacienti s kardiovaskulárními komplikacemi v anamnéze, jako je cévní mozková příhoda nebo angina pectoris, nesmí být léčeni. Je doporučeno sledovat pacienty na léčbě a léčbu zastavit v případě kardiovaskulárních obtíží (54). Indikační omezení v ČR nebylo ve sledovaném období touto restrikcí dotčeno (43).

### **2.3.6 Teriparatid (FORSTEO, společnost ELI LILLY)**

Registrace v EU se uskutečnila v roce 2003 a úhradu z veřejného zdravotního pojištění v ČR získal teriparatid v roce 2005 (55) (35). Do roku 2009 se používal pro pacienty:

*1) s postmenopauzální osteoporózou po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby u nemocných s T skóre proximálního femuru (buď krček femuru nebo oblast celého proximálního femuru)  $\leq -2,8$  SD.*

*2) s vícečetnými (tj. 2 a více) zlomeninami obřadových těl a současně s T skóre proximálního femuru (buď krček femuru nebo oblast celého proximálního femuru)  $-3,0$  SD.*

*Léčba teriparatidem je časově omezena na 18 měsíců (56).*

V roce 2009 došlo k úpravě indikačního omezení, které bylo platné do konce sledovaného období. Podle něho je LP určen pro:

*1) pacienty s postmenopauzální OP s T skóre  $\leq -3$  SD v oblasti bederní páteře po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající a spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlových těl v anamnéze.*

*2) ženy a muže s T skóre  $\leq -2,5$  SD léčení glukokortikoidy v denní dávce odpovídající 5 mg nebo více prednisonu po dobu nejméně 6 měsíců.*

*3) muže s OP s T skóre  $\leq -3$  SD v oblasti bederní páteře po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlových těl v anamnéze (57).*

*Doporučená délka léčba je 2 roky, prodloužení není doporučeno. Léčba podléhá schválení indikační komise a je vázána na specializovaná pracoviště se smlouvou se zdravotní pojišťovnou. Preskripci nebylo možno delegovat (40).*

## 3 PRAKTICKÁ ČÁST

### 3.1 Metodika

Zdrojem dat byla databáze VZP ČR. Údaje byly poskytnuty k akademickým účelům na základě zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím (58). Záznamy z VZP ČR byly obdrženy již anonymizované, takže sběr dat nespadal do oblasti působnosti zákona č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů (59).

Sběr dat byl retrospektivní a vycházel z výdajů VZP ČR na úhradu nákladů uvedených antiosteoporotik zdravotnickým zařízením a na proplacení receptů lékárnám. Sběr dat proběhl ve dvou etapách. První etapa pokrývá období let 2005 až 2011, druhá etapa zahrnuje období let 2010 až 2016. Etapy se lišily způsobem analýzy parametrů a zastoupením antiosteoporotik.

#### **První etapa z let 2005 až 2011**

Sběr dat zahrnoval antiosteoporotika s osteoanabolickým mechanismem účinku, tj. teriparatid (H05AA02) a iPTH (H05AA03), a stroncium ranelát (M05BX03), látku s duálním mechanismem účinku.

Byly získány tyto: údaje rok předepsání, obchodní název, ATC, síla, velikost balení, počet balení, celková úhrada LP a specializace předepisujícího lékaře, dále věk, pohlaví a počet pacientů.

Deskriptivní statistikou byl popsán počet pacientů, zastoupení mužů a žen, medián a 5–95 % percentil věku pacientů v jednotlivých letech u jednotlivých molekul. Pro teriparatid a iPTH byl v letech 2008 až 2011 vypočítán průměrný (mean) počet uhrazených balení na pacienta. U stroncium ranelátu, který nebyl omezen na použití ve specializovaných centrech, bylo v jednotlivých letech 2005 až 2011 zjištěno % rozložení počtu pacientů dle specializace předepisujícího lékaře.

Pacient byl definován jako pojištěnec VZP ČR definovaný rodným číslem se záznamem alespoň jednoho proplaceného balení v daném roce.

Specializaci lékaře představovala odbornost lékaře nebo specializace pracoviště, které náklady dané antiosteoporotikum vykazovalo k proplacení na recept nebo v režimu ZÚLP.

## **Druhá etapa z let 2010 až 2016**

Sběr dat se týkal všech antiosteoporik. Ve skupině jednosložkových bisfosfonátů z ATC M05BA byly zahrnuty ATC kódy M05BA04 (alendronát), M05BA06 (ibandronát) v síle 150 mg perorálně a 3 mg/3 ml intravenózně, M05BA07 (risedronát) a M05BA08 (zoledronát) v síle 5 mg/100 ml. U jednosložkových bisfosfonátů, které mají využití i v onkologické indikaci, proběhla separace podle kolonek ATC5 (kód ATC) resp. ATC7 (Název). Z ATC M05BA06 byla konkrétně kvůli onkologické indikaci odstraněna síla 50 mg podávaná perorálně a 1 mg/1 ml INF CNC SOL podávaná intravenózně. Dále byla z ATC M05BA08 odstraněna síla 4 mg/5 ml INF SOL podávaná intravenózně pouze v onkologické indikaci.

Ve skupině kombinovaných bisfosfonátů M05BB se ve sledovaném období vyskytovali dva zástupci. Zástupcem ATC M05BB03 byl alendronát s cholekalciferolem dostupný v koncentracích 70 mg/0,14 mg, 70 mg/2800IU, 70 mg/5600 IU (1 použití). V ATC M05BB06 byl identifikován pouze jediný LP obsahující alendronát a alfakalcidol. V případě denosumabu byla oddělena z ATC M05BX04 koncentrace 120 mg INJ SOL, která odpovídá onkologické indikaci prevence kostních metastáz produktu XGEVA vykazované v režimu ZÚLP. Hodnocen byl pak pouze denosumab dostupný na předpis v koncentraci 60 mg INJ SOL s komerčním názvem PROLIA.

Byly získány údaje rok: předepsání, obchodní název, ATC, síla, velikost balení, počet balení, celková úhrada LP a specializace předepisujícího lékaře, dále věk a počet unikátně ošetřených pacientů.

Deskriptivní statistikou byl analyzován počet unikátně ošetřených pacientů v jednotlivých věkových kategoriích v každém roce sledování. Bylo rovněž analyzováno procentuální rozložení nákladů v každém sledovaném roce podle specializace lékaře a celkové náklady vynaložené v jednotlivých letech.

Věkové kategorie byly vytvořeny zařazením pacientů podle věku v době preskripce do 5letých věkových intervalů. Každá věková skupina rozděluje dekádu na dvě skupiny ve formátu X0–X4 a X5–X9, kde X označuje desetiletí věku pacienta.

Náklady představovaly finanční prostředky vynaložené VZP ČR na proplacení úhrady antiosteoporotika zdravotnickým zařízením nebo receptu lékárnám v daném roce. Náklady byly vyjádřeny jako částka v českých korunách (Kč).

Specializaci lékaře představovala odbornost lékaře nebo specializace pracoviště, které náklady dané antiosteoporotikem vykazalo k proplacení na recept nebo v režimu ZÚLP.

Unikátně ošetřený pacient, dále jen pacient byl pojištěnec VZP ČR definovaný rodným číslem se záznamem úhrady alespoň 1 kusu balení uvedených antiosteoporotik ve sledovaném roce.

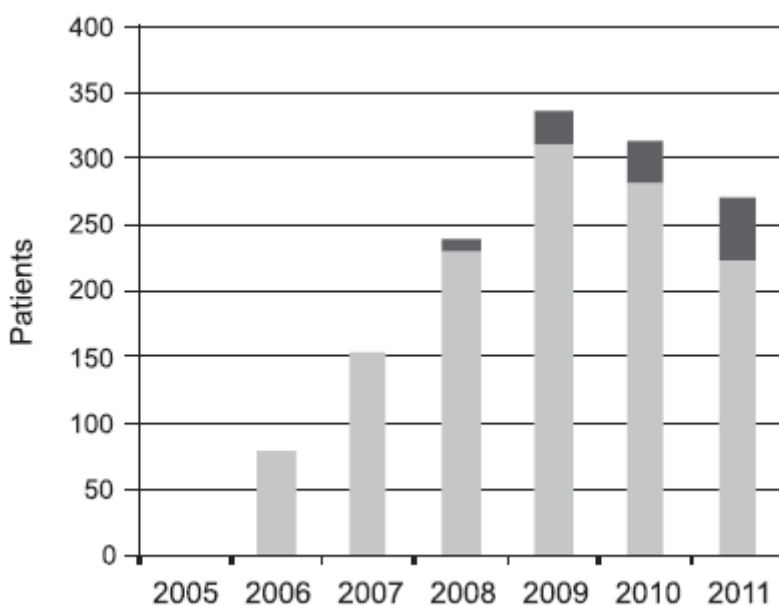
Molekuly byly hodnoceny buď jednotlivě, nebo jako skupina v případě derivátů hormonů, perorálních, parenterálních a perorálních kombinovaných LP. Náklady a počet pacientů v jednotlivých letech byly v těchto skupinách dále rozčleněny na jednotlivé molekuly.

### 3.2 Výsledky

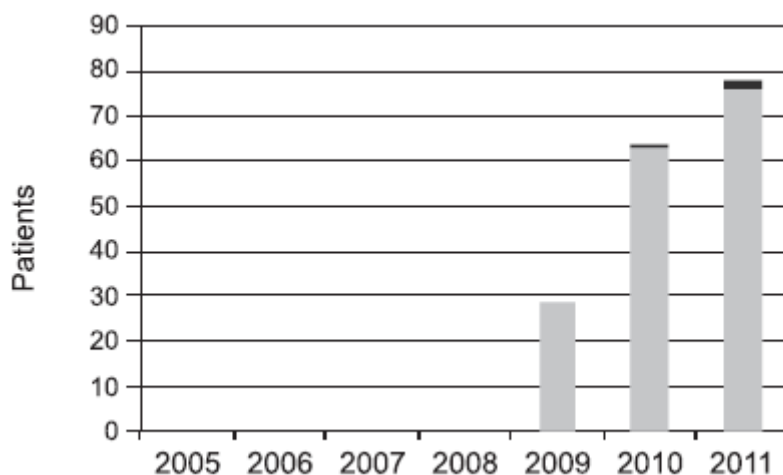
Pro roky 2005 až 2011 z první etapy jsou uvedeny jsou pouze ty charakteristiky, které je možné hodnotit v souvislosti s výsledky z druhé etapy z let 2010 až 2016. Kompletní výsledky byly rozepsány detailně v článku „Consumption of osteoanabolic drugs and strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in the Czech Republic in 2005–2011“ (60).

#### 3.2.1 Vybrané charakteristiky z let 2005 až 2011 (první etapa)

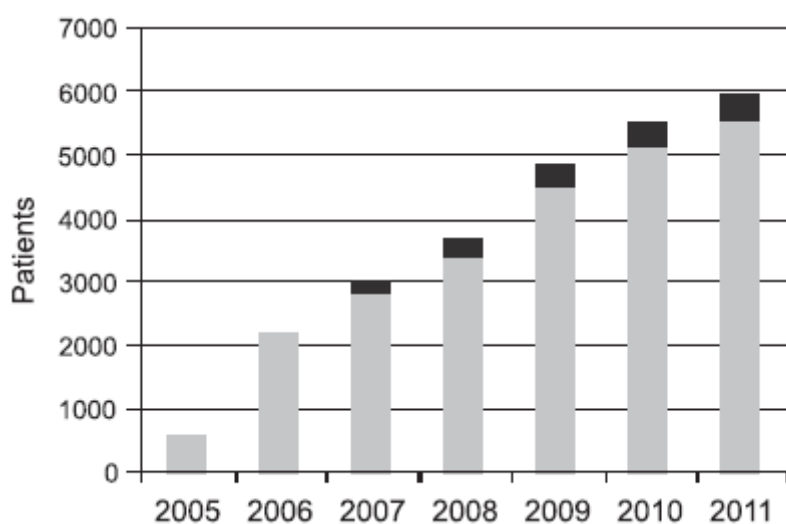
Počet pacientů po uvedení stroncium ranelátu, teriparatidu a iPTH na trh rostl (Obrázek 1, Obrázek 2, Obrázek 3). V roce 2009 byla zaznamenána kulminace počtu pacientů teriparatidu, viz Obrázek 3.



Obrázek 1 Vývoj počtu pacientů užívajících teriparatid v letech 2005 až 2011

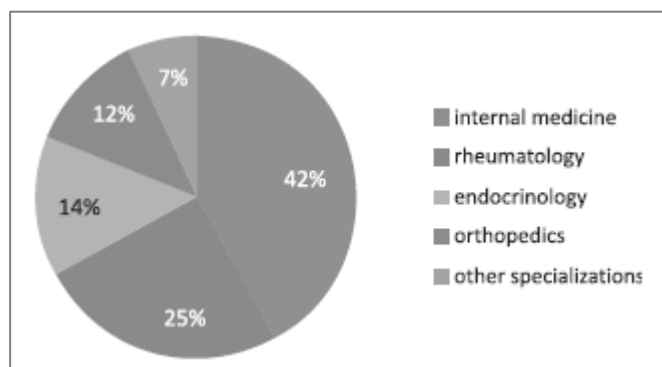


Obrázek 2 Vývoj počtu pacientů užívajících intaktní parathormon v letech 2005 až 2011



Obrázek 3 Vývoj počtu pacientů užívajících stroncium ranelát v letech 2005 až 2011

Procentuální rozložení specializace předepisujícího lékaře stroncium ranelátu bylo v celém sledovaném období konzistentní a reprezentuje ho Obrázek 4, ve kterém dominovala specializace vnitřního lékařství, následuje revmatologie a endokrinologie.



Obrázek 4 Rozložení specializace předepisujícího lékaře stroncium ranelátu v roce 2011

Ve sledovaném období klesal medián věku pacienta výrazně u teriparatidu a mírně u iPTH, a naopak rostl u stroncium ranelátu, viz Obrázek 5, Obrázek 6, Obrázek 7.

Year	Total number of patients (N)	Age: median (5–95% percentile)	Females (%)
2005	1	81	100.0
2006	79	73.0 (56.1–82.0)	100.0
2007	152	73.0 (55.5–82.7)	100.0
2008	237	73.6 (55.1–83.7)	96.2
2009	333	74.3 (53.5–84.3)	93.1
2010	312	70.6 (48.3–84.4)	89.8
2011	271	69.5 (39.4–85.2)	82.7

N = počet pacientů v jednotlivých letech sledování

**Obrázek 5 Charakteristika pacientů užívajících teriparatid v letech 2005 až 2011.**

Year	Total number of patients (N)	Age: median (5–95% percentile)	Females (%)
2009	28	76.8 (64.9–86.5)	100.0
2010	64	76.9 (64.6–87.0)	98.4
2011	77	75.4 (62.0–84.7)	97.4

N = počet pacientů v jednotlivých letech sledování

**Obrázek 6 Charakteristika pacientů užívajících intaktní parathormon v letech 2005 (dostupnost na trhu od roku 2009) až 2011.**

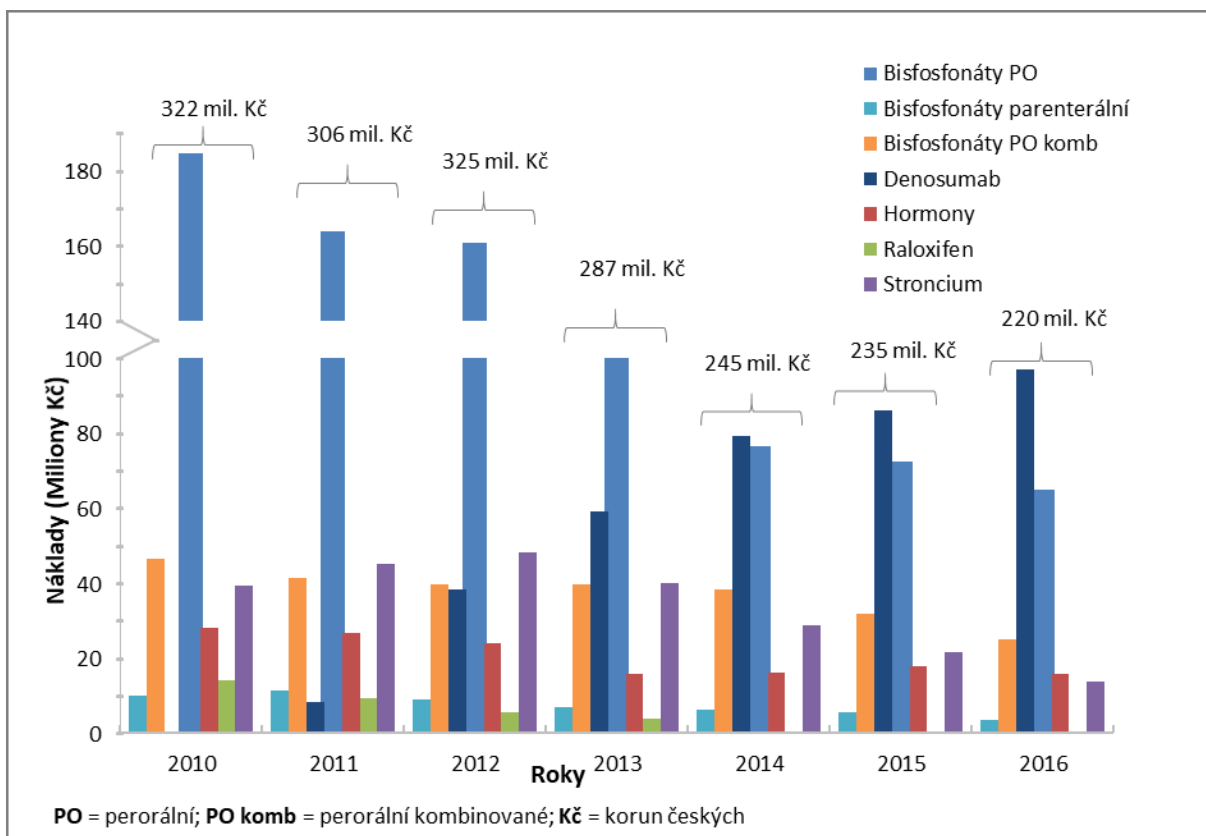
Year	Total number of patients (N)	Age: median (5–95% percentile)	Females (%)
2005	598	70.0 (53.9–82.0)	97.8
2006	2223	71.0 (53.0–83.0)	98.5
2007	3004	77.1 (60.0–89.0)	95.1
2008	3655	75.9 (59.3–88.6)	93.5
2009	4845	75.4 (57.8–88.0)	93.2
2010	5497	74.4 (57.6–87.3)	93.7
2011	5930	73.4 (56.8–86.5)	93.5

N = počet pacientů v jednotlivých letech sledování

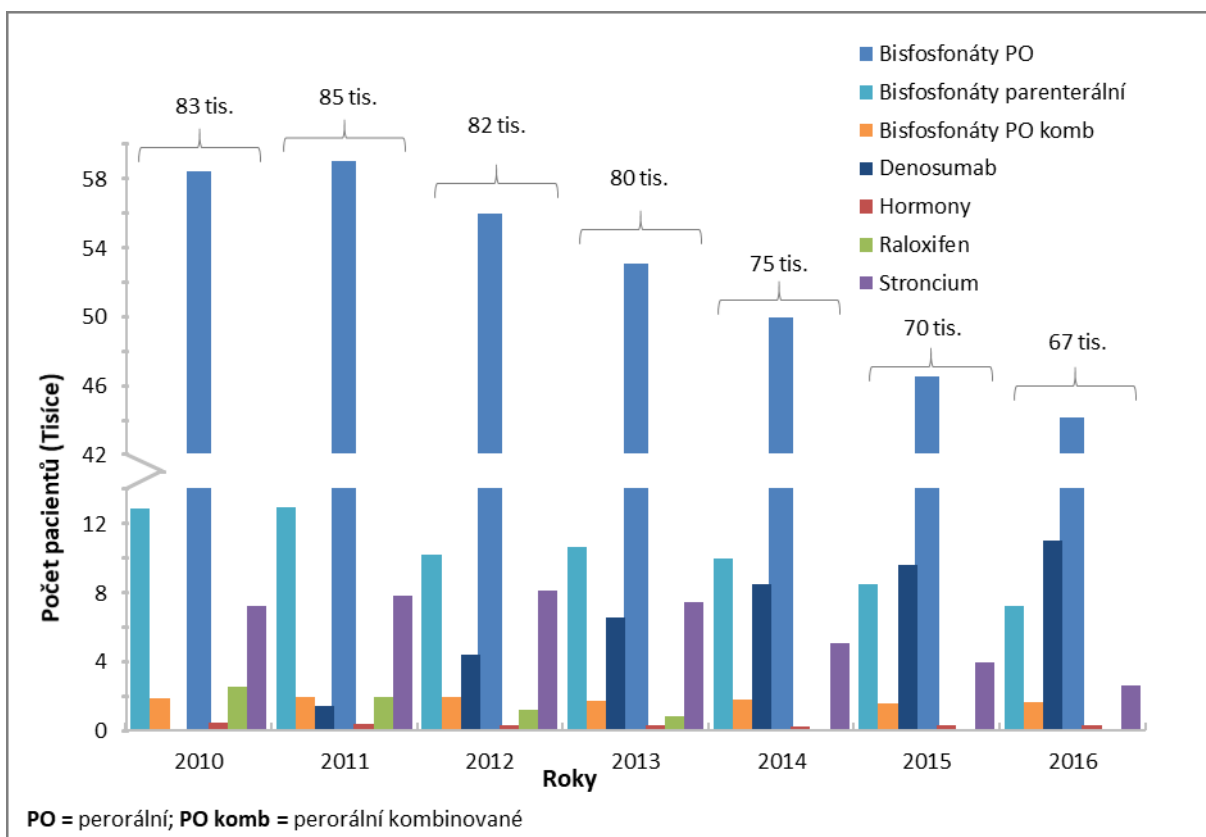
**Obrázek 7 Charakteristika pacientů užívajících stroncium ranelát v letech 2005 až 2011**

### **3.2.2 Vybrané charakteristiky z let 2010 až 2016 (druhá etapa)**

Celkové náklady na farmakoterapii osteoporózy klesaly. Celkový počet pacientů užívajících antiosteoporotika po fázi růstu kulminoval a následně poklesl, viz Obrázek 8 a Obrázek 9.

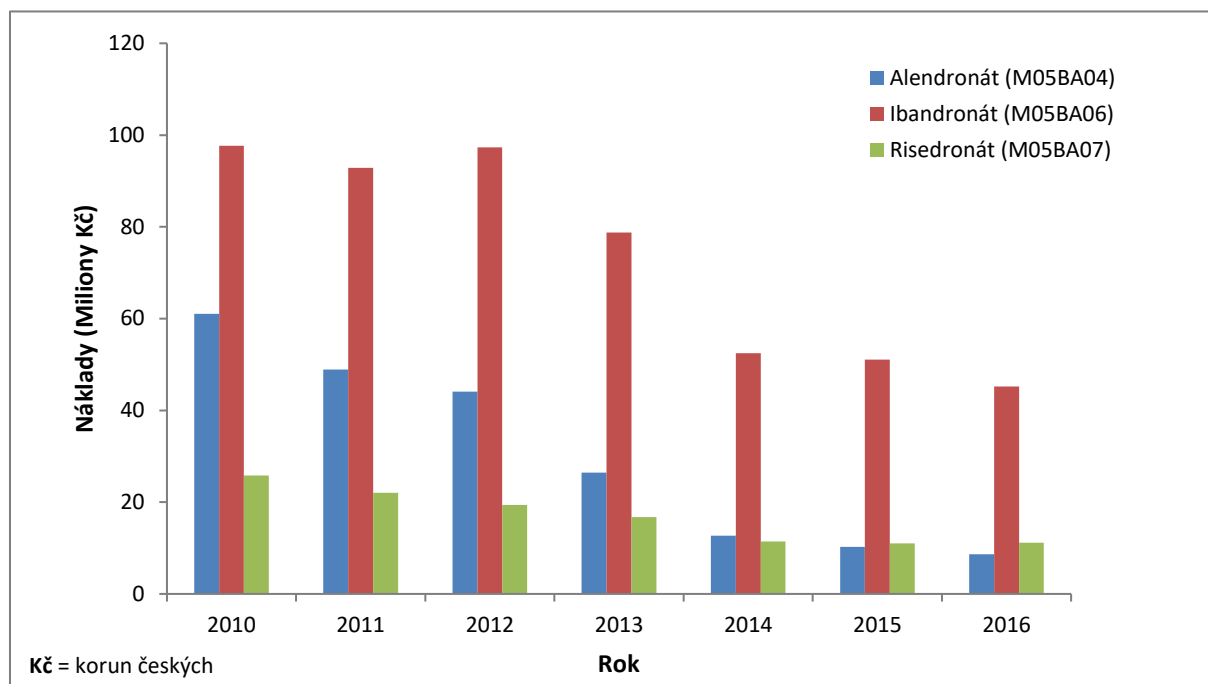


**Obrázek 8 Vývoj nákladů na antiosteoporotika v letech 2010 až 2016**



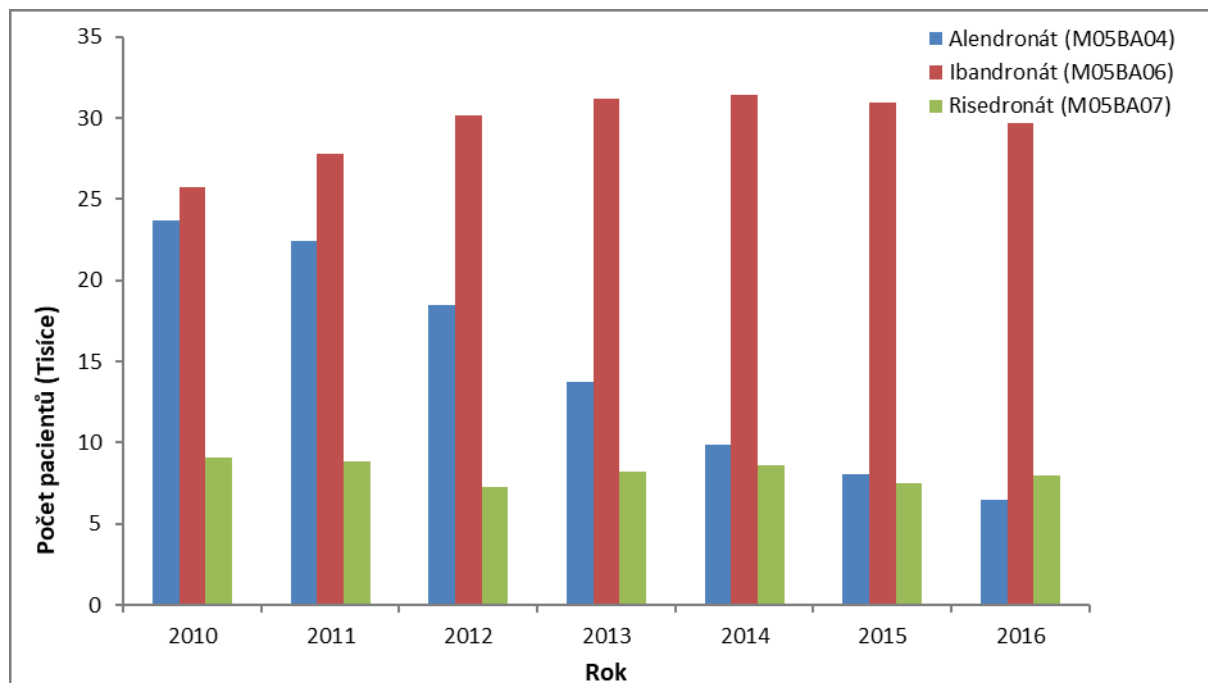
**Obrázek 9 Vývoj počtu pacientů užívajících antiosteoporotika v letech 2010 až 2016**

Náklady jednotlivých molekul perorálních bisfosfonátů v celém období klesaly. Největší podíl představovaly náklady na ibandronát, viz Obrázek 10.



**Obrázek 10 Vývoj nákladů perorálních bisfosfonátů dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016**

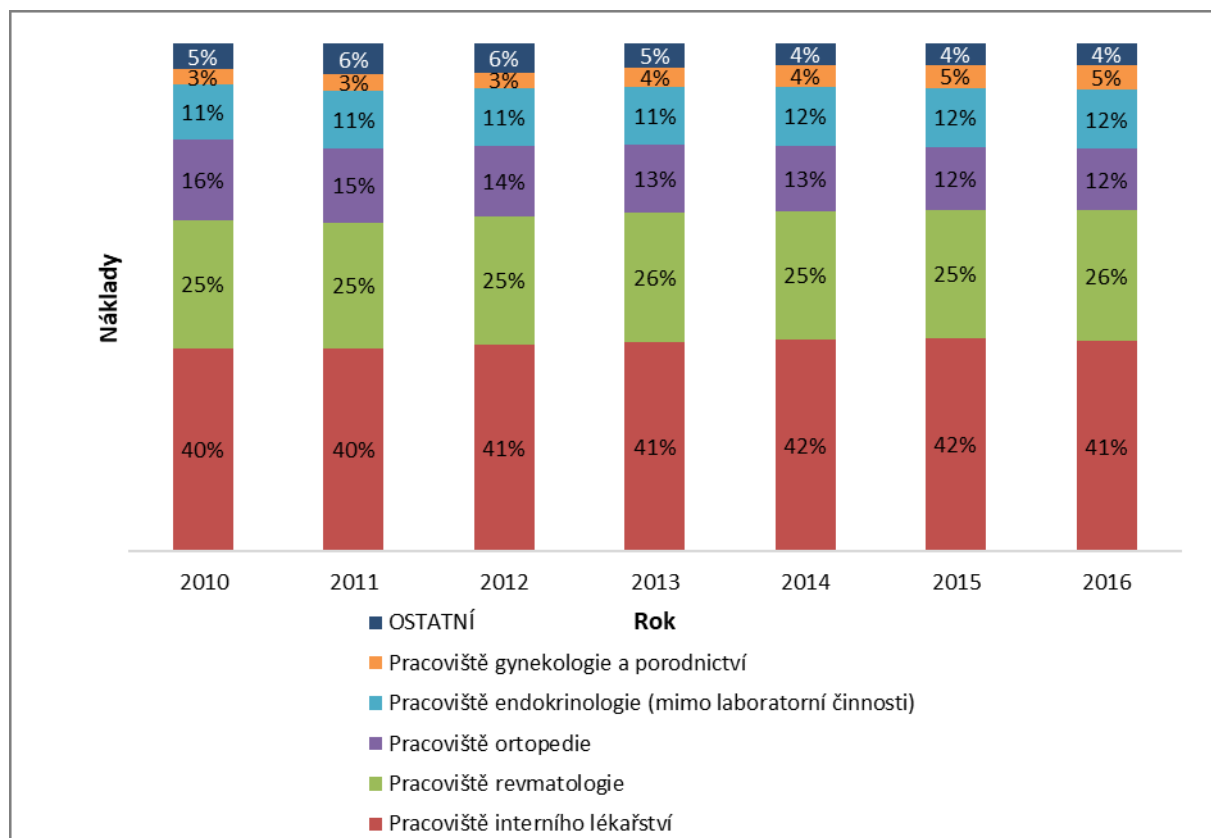
Počet pacientů na alendronátu ve sledovaném období klesal. Naopak počet pacientů na ibandronátu rostl a počet pacientů na risedronátu byl ve sledovaném období víceméně stabilní, viz Obrázek 11.



**Obrázek 11 Vývoj počtu pacientů dle ATC perorálních bisfosfonátů v letech 2010 až 2016**

Pořadí předepisujících odborností bylo u všech perorálních bisfosfonátů identické. V preskripci dominoval obor vnitřního lékařství, následovaly revmatologie a ortopedie, viz Obrázek 12.

Rozložení bylo v celém sledovaném období víceméně stabilní u ibandronátu a alendronátu. Nejvíce se proměňovala preskripce risedronátu, kde klesala především preskripce internistů ve prospěch endokrinologů a gynekologů rovným dílem.



**Obrázek 12 Rozložení nákladů perorálních bisfosfonátů dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016**

Nejčastěji bylo pacientům užívajících perorální bisfosfonáty 65–79 let, viz Obrázek 13.

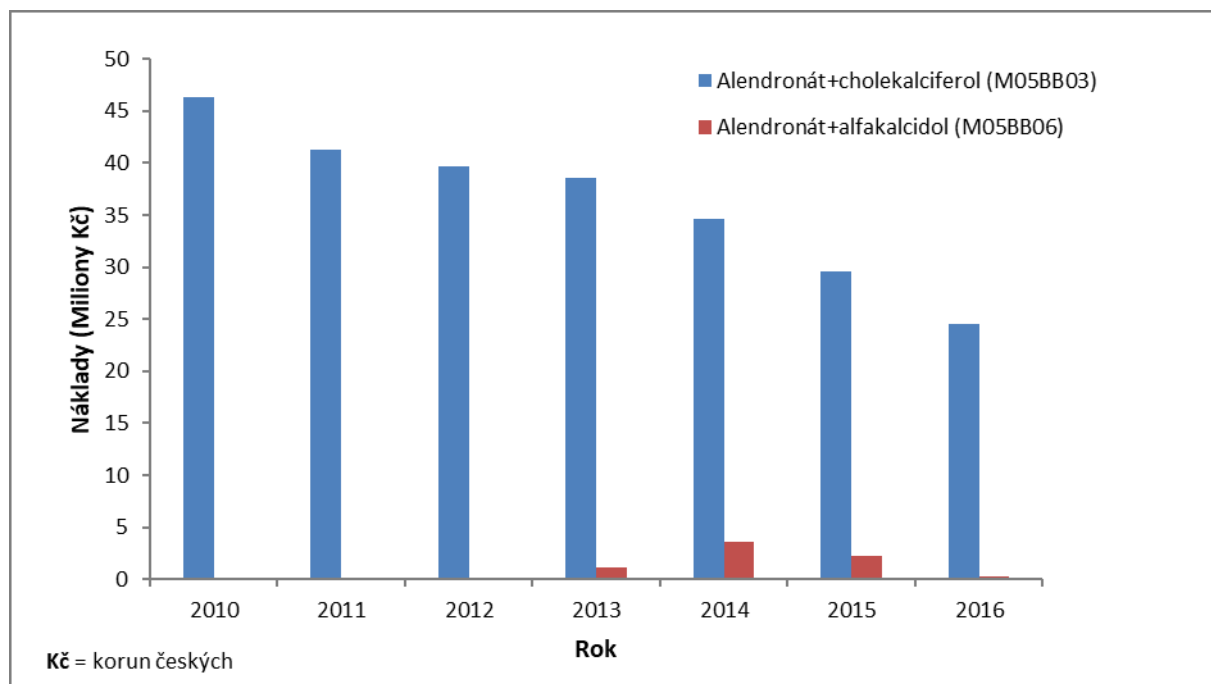
Nejstaršími uživateli perorálních bisfosfonátů byli pacienti na alendronátu, kteří patřili do osmé dekády (70–79 let) věku. Věk pacientů na alendronátu se v uvedeném rozmezí postupně snižoval. Do roku 2012 bylo nejvíce pacientům nad 75 let, posléze nejčastější věk uživatelů alendronátu klesl do věkového pásma 70–74 let věku. Ve sledovaném období rostl i podíl uživatelů ve věku 80–84 let.

Pacienti užívající ibandronát náleží nejvíce do dekády 65–74 let. V rámci této dekády ve sledovaném období pacienti stárli. Na počátku sledovaného období bylo pacientům nejčastěji 65–69 let, od roku 2015 dominuje kategorie starších pacientů ve věku 70–74 let.

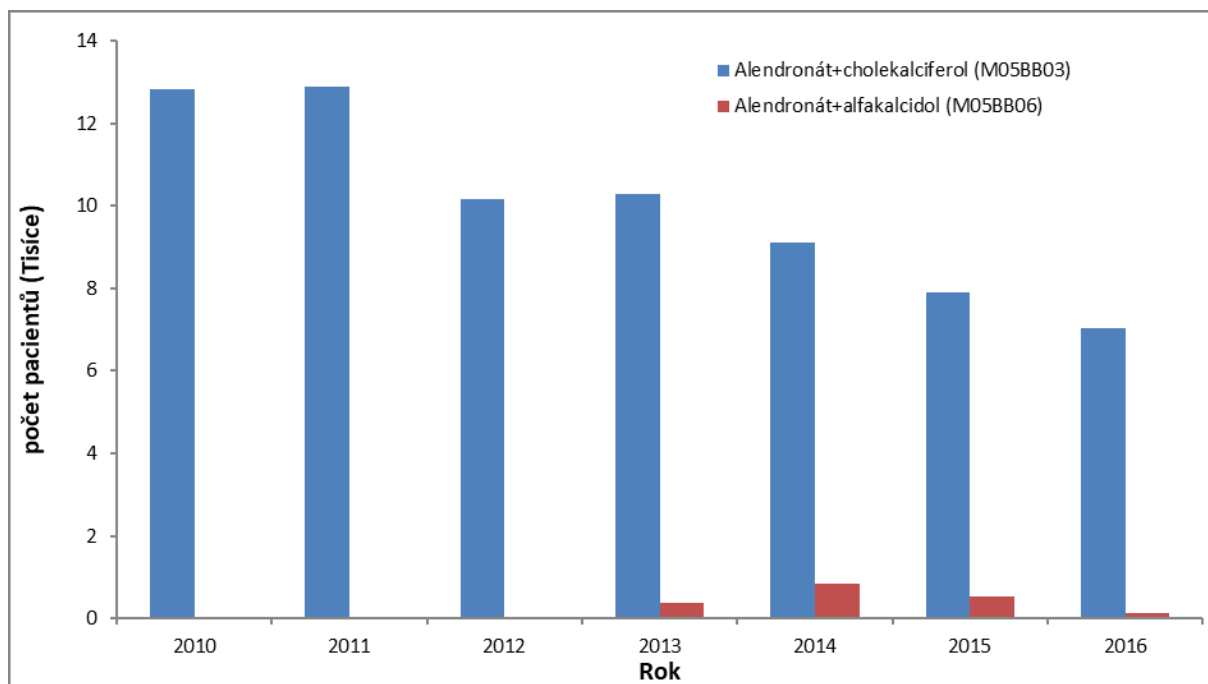
Risedronát užívali nejvíce pacienti ve věku 65–79 let, přičemž všechna zahrnutá 5letá věková pásma byla zastoupena rovnoměrně.

ROK	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Věkové pásmo</b>							
0 - 4	3		2	1		1	
5 - 9	5	7	4	2		2	
10 - 14	12	8	5	7	7	7	5
15 - 19	48	46	36	31	16	15	14
20 - 24	84	69	70	57	48	37	35
25 - 29	97	108	99	81	65	66	58
30 - 34	181	156	180	143	100	84	84
35 - 39	315	287	282	264	203	160	152
40 - 44	336	357	308	270	274	271	274
45 - 49	720	720	711	655	573	509	464
50 - 54	2 283	1 998	1 747	1 548	1 437	1 417	1 317
55 - 59	5 363	5 312	4 789	4 551	4 016	3 513	3 090
60 - 64	8 555	8 674	7 890	7 151	6 829	6 258	5 802
65 - 69	10 421	10 489	10 312	9 968	9 374	8 674	8 214
70 - 74	10 634	10 741	10 257	9 838	9 578	9 150	8 847
75 - 79	10 632	10 493	9 692	8 927	8 227	7 763	7 537
80 - 84	6 474	6 901	6 749	6 689	6 366	5 782	5 324
85 - 89	2 055	2 309	2 427	2 468	2 337	2 338	2 396
90 - 94	197	268	339	401	458	424	453
95 - 99	14	18	21	20	25	27	34
99 >	1		4	3	3	2	1

**Obrázek 13** Počty pacientů užívajících perorální bisfosfonáty v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem  
Náklady na perorální kombinované bisfosfonáty i počet pacientů ve sledovaném období klesaly, viz Obrázek 14, Obrázek 16.

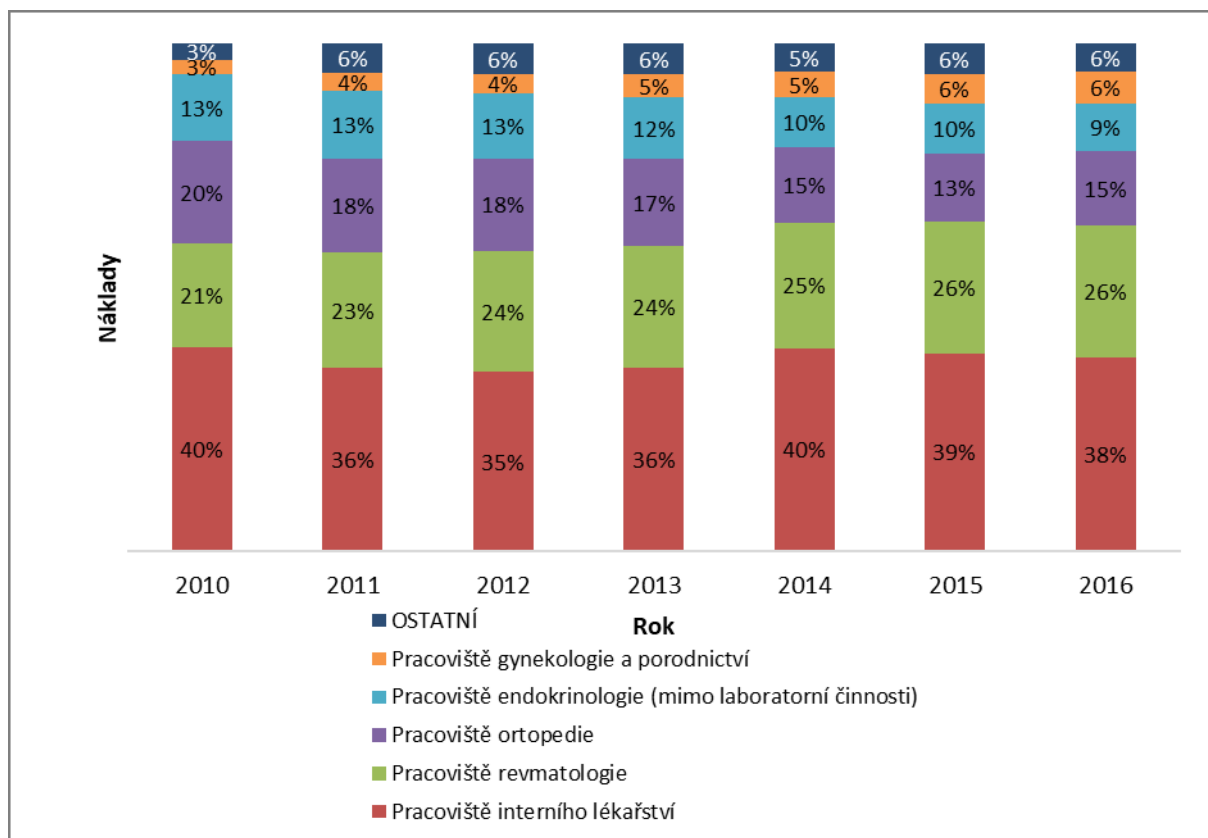


**Obrázek 14** Vývoj nákladů na kombinované bisfosfonáty dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016



**Obrázek 15 Vývoj počtu pacientů dle ATC skupiny kombinovaných bisfosfonátů v letech 2010 až 2016**

Procentuální rozložení preskripce kombinovaných bisfosfonátů bylo ve sledovaném období relativně stabilní. Nejvíce byl v preskripci zastoupen obor vnitřního lékařství, následoval obor revmatologie a ortopedie, viz Obrázek 16.



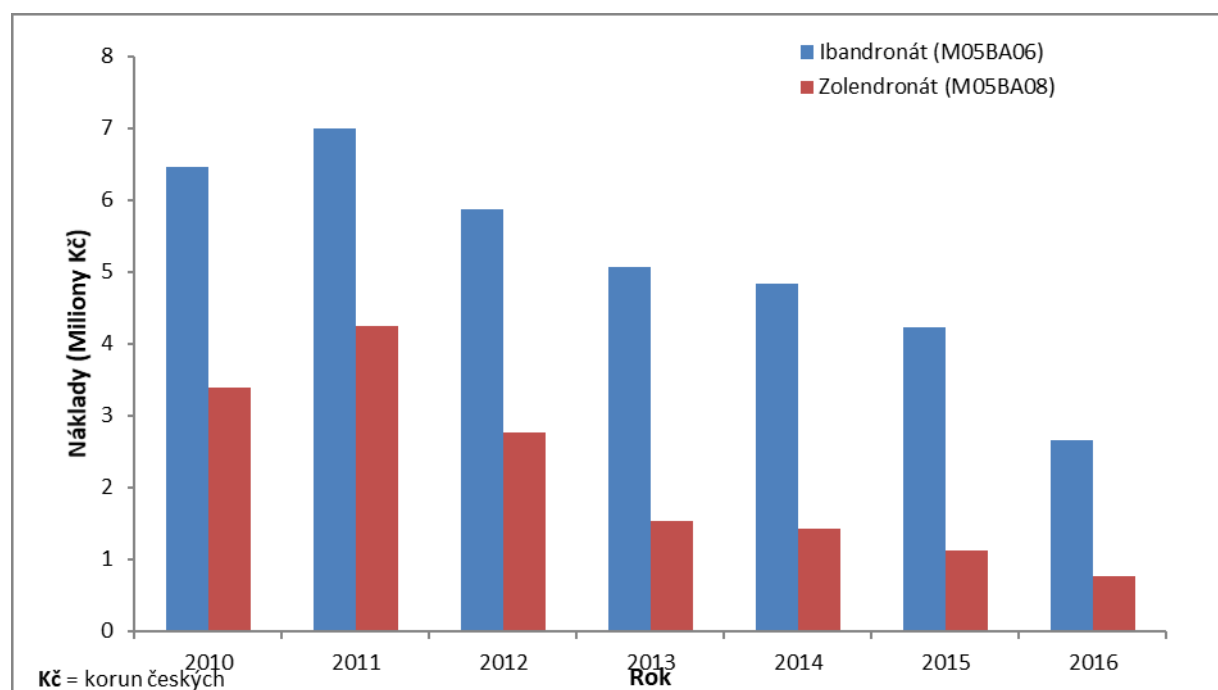
**Obrázek 16 Rozložení nákladů perorálních kombinovaných bisfosfonátů dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016**

Kombinaci alendronátu s cholekalciferolem užívalo ve sledovaném období nejvíce pacientů z věkového pásma 65–79 let. Zpočátku dominovala věková kategorie 75–79 let, od roku 2014 pak věková kategorie 70–74 let. Trend vývoje kombinace alendronátu s cholekalciferolem reprezentoval trend celé skupiny kombinovaných bisfosfonátů, viz Obrázek 17. Kombinaci alendronátu s alfakalcidolem užívali naopak mladší pacienti nejčastěji ve věku 65–69 let.

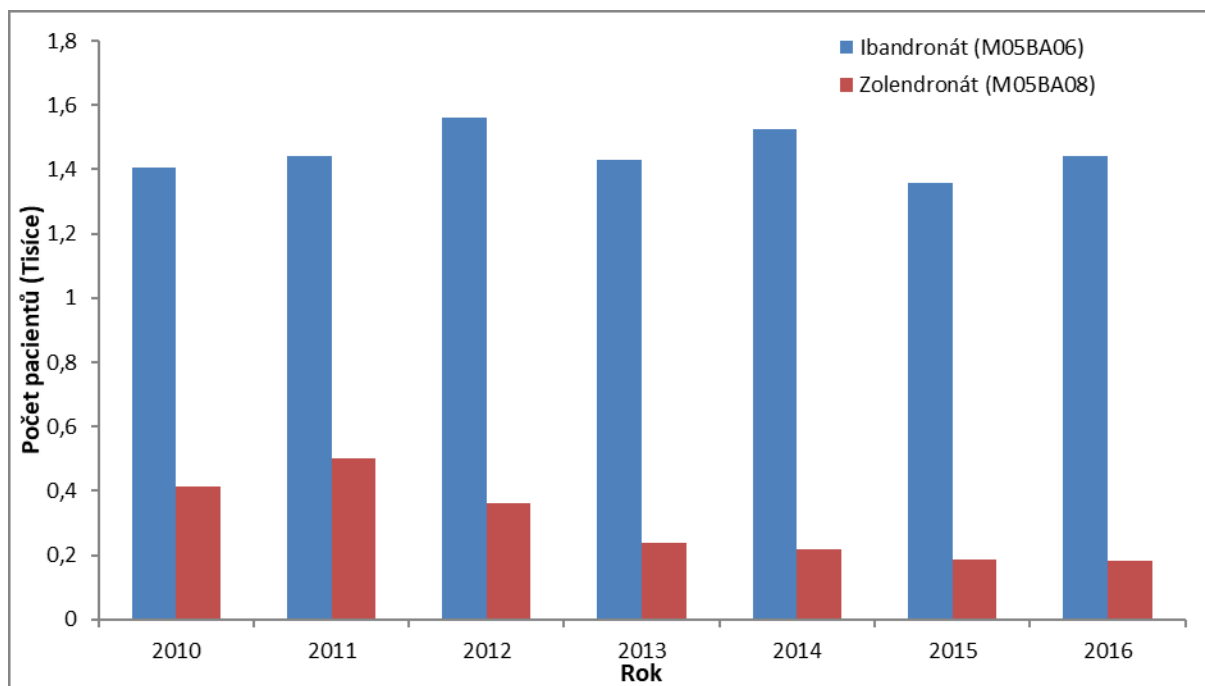
ROK	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Věkové pásmo</b>							
0 - 4	1	0	1	0	0	0	0
5 - 9	3	4	2	0	0	1	1
10 - 14	8	5	6	8	2	2	1
15 - 19	22	16	8	7	7	1	3
20 - 24	17	17	12	11	11	10	4
25 - 29	27	28	15	20	19	12	9
30 - 34	37	33	28	30	32	20	15
35 - 39	62	60	49	44	52	46	41
40 - 44	65	67	57	74	72	62	53
45 - 49	151	164	137	129	126	109	87
50 - 54	474	428	315	331	309	244	205
55 - 59	1 113	1 060	822	859	751	654	540
60 - 64	1 849	1 847	1 369	1 376	1 301	1 050	911
65 - 69	2 212	2 240	1 807	1 869	1 740	1 472	1 250
70 - 74	2 336	2 262	1 833	1 958	1 850	1 578	1 298
75 - 79	2 457	2 511	1 841	1 891	1 737	1 461	1 239
80 - 84	1 425	1 559	1 334	1 424	1 352	1 133	980
85 - 89	523	535	481	516	501	471	430
90 - 94	33	57	59	96	100	86	81
95 - 99	3	5	4	1	5	5	6

Obrázek 17 Počty pacientů užívajících kombinované bisfosfonáty v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem

Celkové náklady na parenterální bisfosfonáty ve sledovaném období kulminovaly v roce 2011, naopak počet pacientů na ibandronátu byl relativně stabilní, viz Obrázek 18, Obrázek 19.



Obrázek 18 Vývoj nákladů parenterálních bisfosfonátů dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016



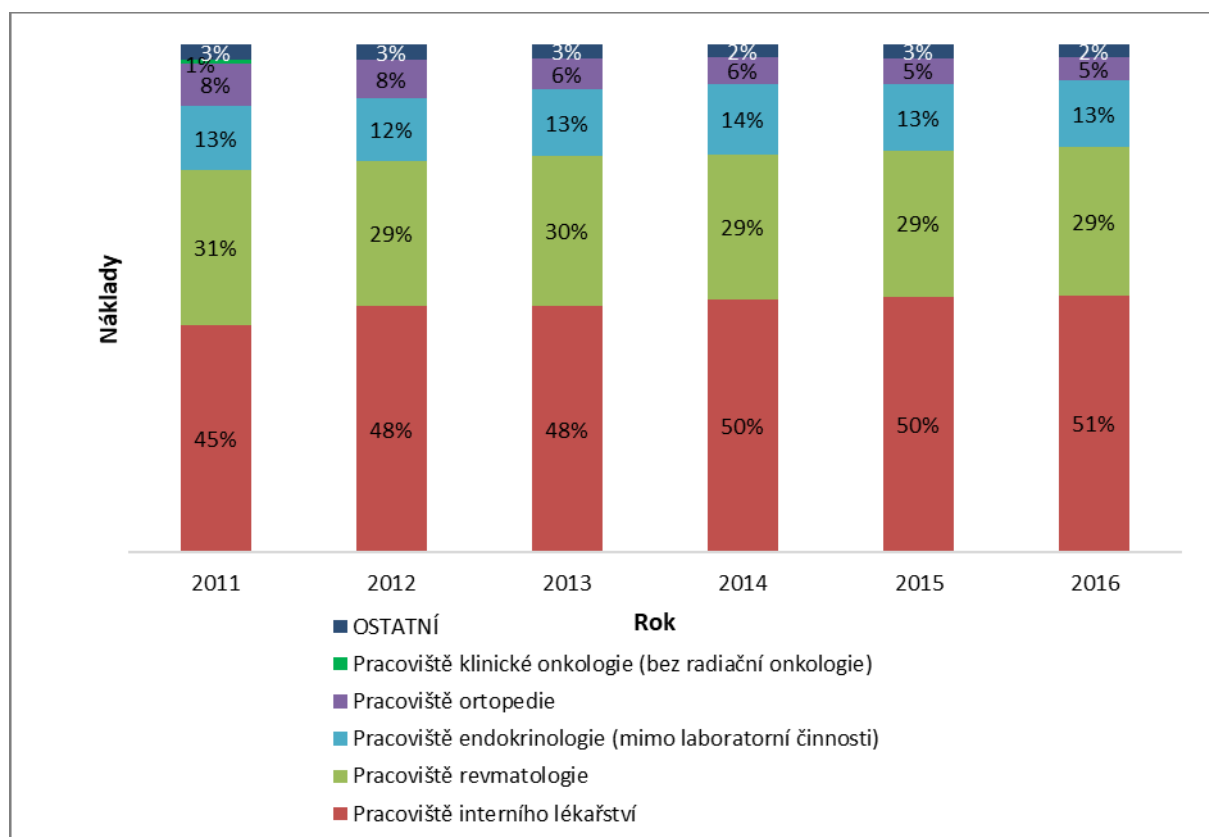
**Obrázek 19 Vývoj počtu pacientů dle ATC parenterálních bisfosfonátů v letech 2010 až 2016**

Typ pracoviště, která vykazovala ve sledovaném období parenterální bisfosfonáty, bylo problematické ve zdrojových datech dohledat, proto nebyly ve výsledcích graficky prezentovány. 95 % pracovišť nebylo identifikováno, 5 % nákladů vykazala pracoviště vnitřního lékařství.

Nejčastější věk pacientů skupiny parenterálních bisfosfonátů byl v roce 2012 v kategorii 65–79 let, viz Obrázek 20. Věková struktura uživatelů zoledronátu a parenterálního ibandronátu byla velmi podobná.

ROK	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Věkové pásmo</b>							
15 - 19	2	1	1	0	1	0	0
20 - 24	1	1	2	0	0	2	2
25 - 29	2	3	2	3	7	6	7
30 - 34	9	8	9	11	8	7	8
35 - 39	17	13	19	15	10	10	19
40 - 44	13	18	29	10	18	18	14
45 - 49	22	36	30	37	32	19	30
50 - 54	80	74	69	50	60	47	49
55 - 59	189	190	171	162	149	109	105
60 - 64	256	287	291	223	252	208	217
65 - 69	303	335	344	324	342	304	295
70 - 74	322	325	329	302	313	298	326
75 - 79	336	328	303	248	259	244	262
80 - 84	199	245	227	188	192	183	202
85 - 89	65	76	92	87	87	73	75
90 - 94	1	3	4	7	14	15	11

**Obrázek 20** Počty pacientů užívajících parenterální bisfosfonáty v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem. Procentuální rozložení preskripce denosumabu ve sledovaném období bylo relativně stabilní. Preskripce dominoval obor vnitřního lékařství, následoval obor revmatologie a endokrinologie, viz Obrázek 21.



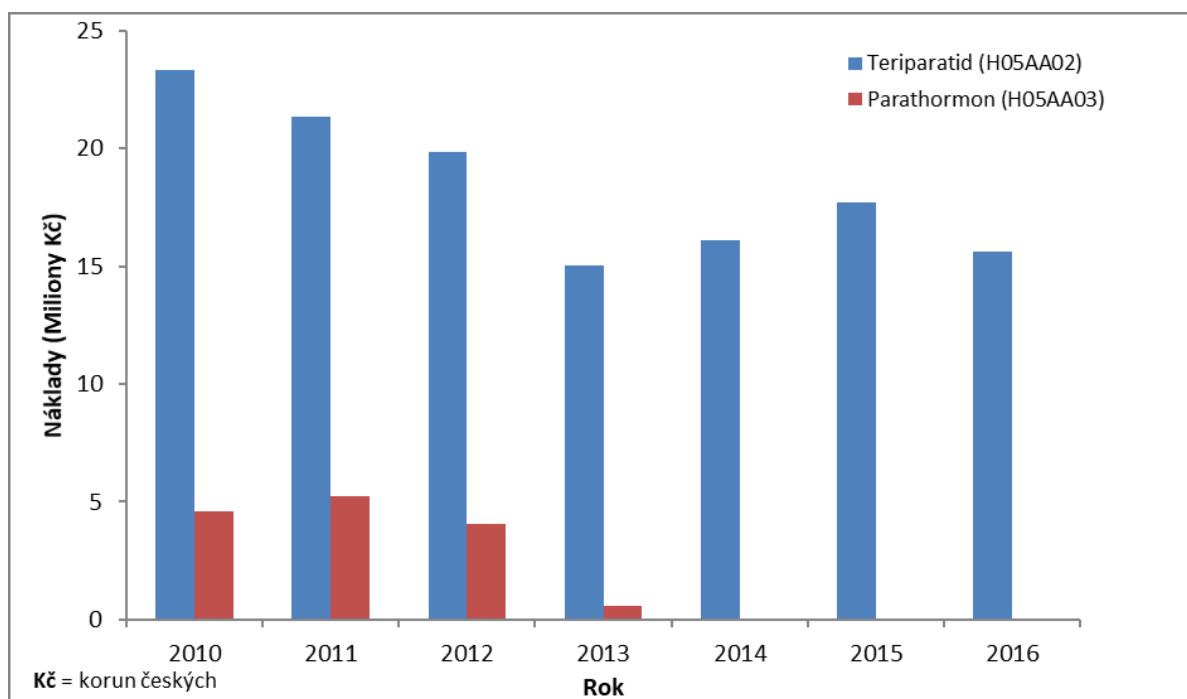
**Obrázek 21** Rozložení nákladů denosumabu dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016

Nejvíce pacientů užívajících denosumab patřilo ve sledovaném období do věkové kategorie 70–79 let, přičemž se věk v uvedené dekádě spíše snižoval, viz Obrázek 22.

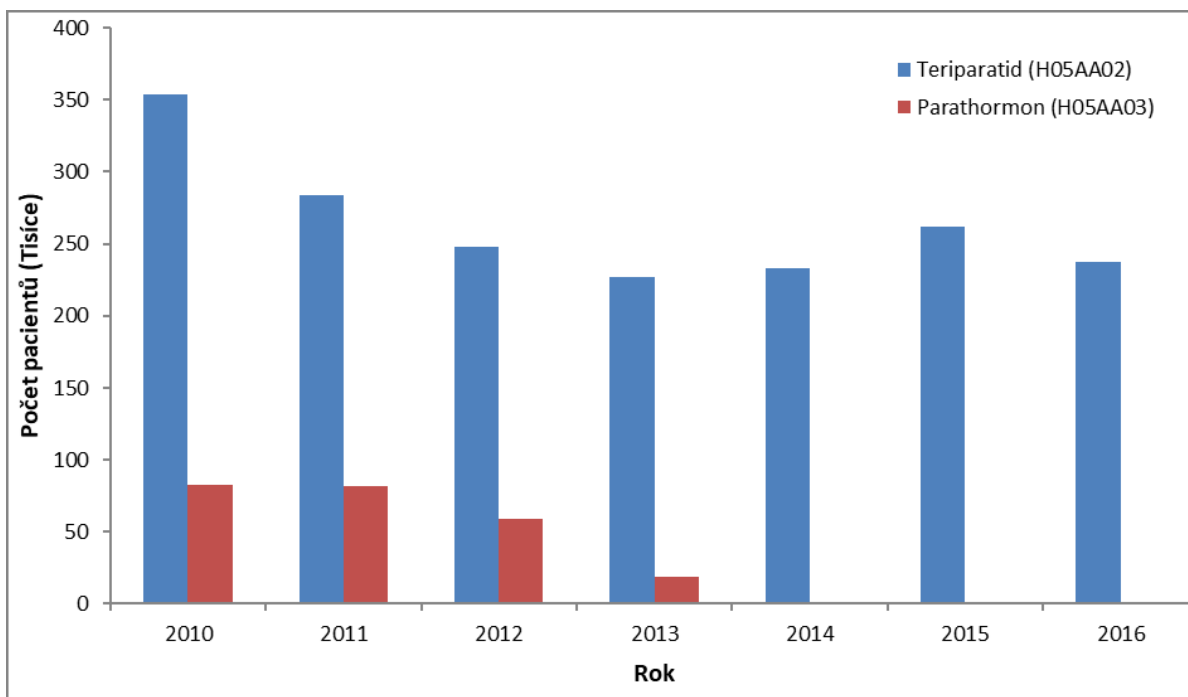
ROK	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Věkové pásmo</b>							
15 - 19		1					
20 - 24		1	5	2	1		1
25 - 29			3	7	5	5	3
30 - 34			7	12	7	9	7
35 - 39		5	18	20	22	18	17
40 - 44		6	18	22	30	21	32
45 - 49		8	25	50	64	54	54
50 - 54		41	113	145	171	175	189
55 - 59		105	330	434	542	555	562
60 - 64		165	533	745	945	1 055	1 174
65 - 69		214	707	1 128	1 416	1 542	1 778
70 - 74		249	794	1 231	1 655	1 913	2 233
75 - 79		280	855	1 297	1 602	1 811	2 149
80 - 84		198	653	1 009	1 388	1 642	1 825
85 - 89		80	237	387	533	657	808
90 - 94		6	31	53	95	126	154
95 - 99		1	1		2	1	3

Obrázek 22 Počty pacientů užívajících denosumab v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem

Zatímco iPTH byl vytlačen z trhu, náklady na teriparatid se po počátečním propadu období stabilizovaly a následně mírně rostly, viz Obrázek 23.



Obrázek 23 Vývoj nákladů derivátů hormonů dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016



**Obrázek 24** Vývoj počtu pacientů dle ATC derivátů hormonů v letech 2010 až 2016

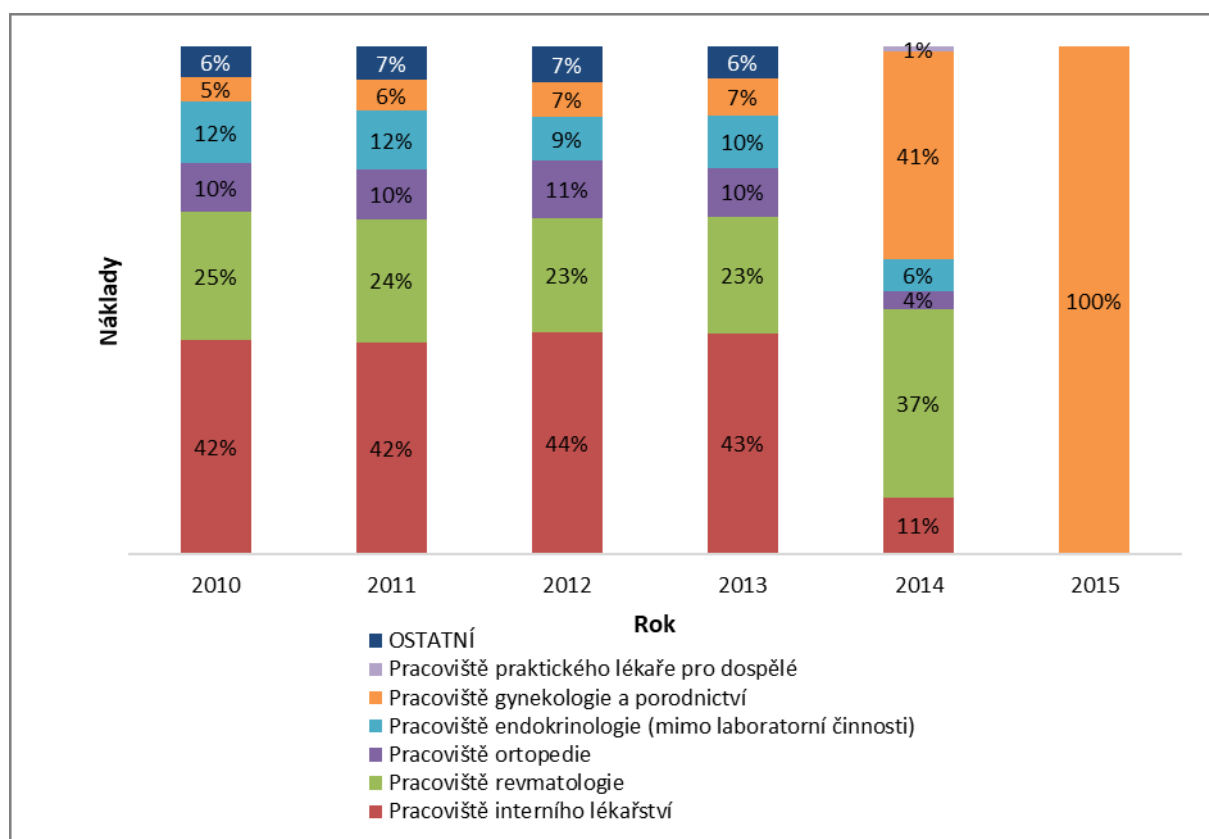
Typ pracoviště, která vykazovala ve sledovaném období deriváty hormonů, bylo problematické dohledat, proto nebyly ve výsledcích graficky prezentovány. U 99 % nákladů na deriváty hormonů nebylo možné identifikovat typ pracoviště.

Počet pacientů užívajících iPTH rostl úměrně s věkem. Největší zastoupení měly skupiny pacientů ve věku 70–79 let. Od roku 2014 nebyl iPTH na trhu dostupný. Nejpočetnějšími skupinami pacientů teriparatidu v letech 2010 a 2011 byly 65–69 a 75–79 let věku. V letech 2012 až 2016 byl věk pacientů víceméně rovnoměrně rozložen v rozmezí 60–74 let věku. Věkové rozložení celé skupiny derivátů hormonů je popsán viz Obrázek 25.

ROK	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Věkové pásmo</b>							
15 - 19	0	0	0	0	0	0	1
20 - 24	1	2	4	4	4	0	1
25 - 29	3	5	2	2	2	1	0
30 - 34	0	4	4	7	5	4	4
35 - 39	3	9	9	8	4	3	6
40 - 44	1	4	7	4	5	11	8
45 - 49	13	20	22	15	14	17	13
50 - 54	15	15	23	16	17	20	17
55 - 59	35	26	30	30	34	36	30
60 - 64	52	43	33	31	31	34	40
65 - 69	70	70	47	38	39	50	46
70 - 74	68	59	47	41	37	45	41
75 - 79	92	66	43	25	22	25	22
80 - 84	67	35	30	19	14	12	7
85 - 89	15	8	6	6	5	4	1
90 - 94	2	0	0	0	0	0	0

**Obrázek 25** Počty pacientů užívajících deriváty hormonů v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem

Procentuální rozložení preskripce raloxifenu se po roce 2014 výrazně proměnilo, v roce 2016 už nebyl zastoupen vůbec, viz Obrázek 26.



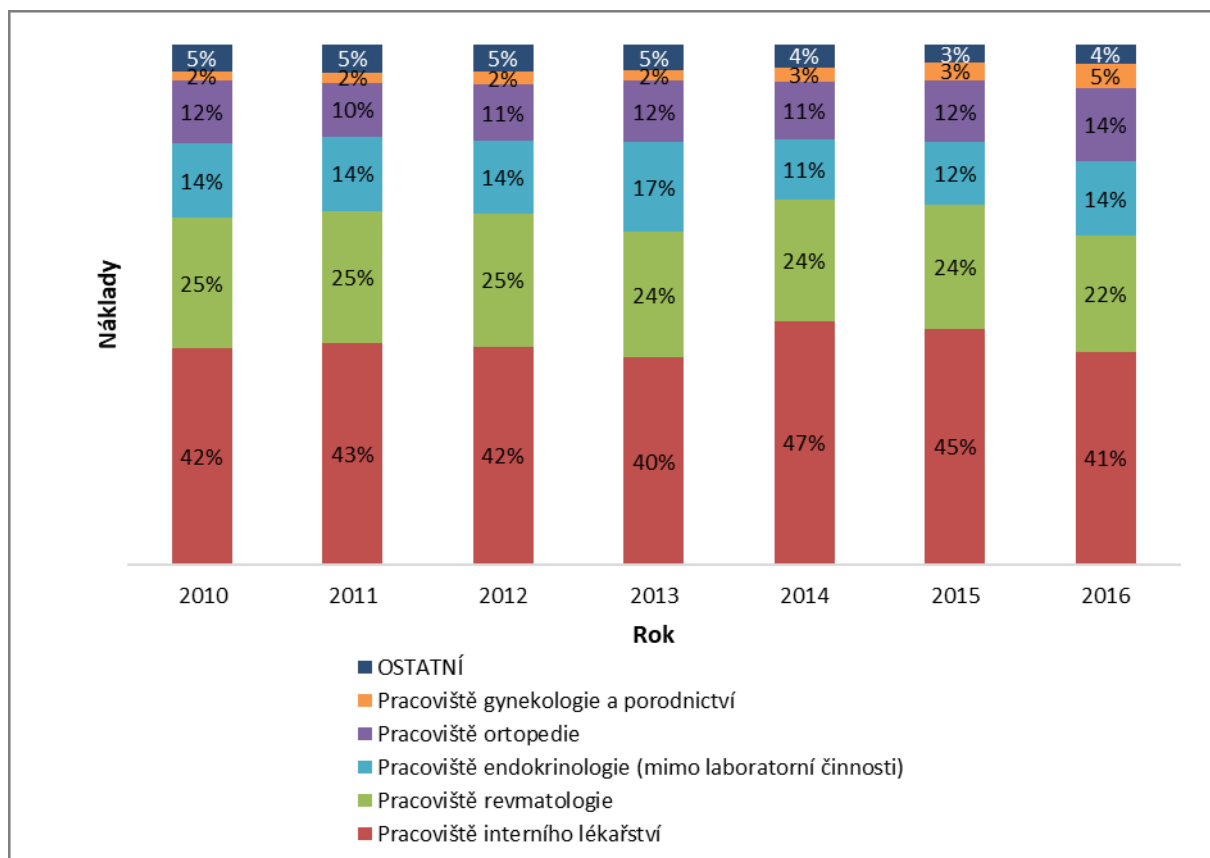
**Obrázek 26** Rozložení nákladů raloxifenu dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016

Nejvíce pacientů užívajících ve sledovaném období raloxifen patřilo do věkové kategorie 60–69 let věku, viz Obrázek 27.

ROK	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Věkové pásmo</b>							
20 - 24	1						
25 - 29	1						
30 - 34	2	1	1				
35 - 39	3			1			
40 - 44	8	8	3	1		1	1
45 - 49	35	25	10	3	1	3	
50 - 54	159	86	48	38	3	11	
55 - 59	435	313	194	136	11	12	2
60 - 64	610	454	283	171	12	11	5
65 - 69	576	469	282	198	11	13	4
70 - 74	345	267	174	126	13	2	1
75 - 79	198	149	106	72	2	4	
80 - 84	73	76	49	38	4	2	
85 - 89	22	21	22	15	2		
90 - 94	4	4	3	6			
95 - 99	1	1					

**Obrázek 27** Počty pacientů užívajících raloxifen v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem

Procentuální rozložení preskripce stroncium ranelátu ve sledovaném období bylo relativně stabilní. V preskripci dominoval obor vnitřního lékařství, následoval revmatologie a endokrinologie, viz Obrázek 28.



**Obrázek 28 Rozložení nákladů stroncium ranelátu dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016**

Nejvíce pacientů užívajících stroncium ranelát ve sledovaném období patřilo do věkové kategorie 70–79 let, přičemž věk pacientů se v uvedené dekádě postupně spíše snižoval, viz Obrázek 29.

ROK	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Věkové pásmo</b>							
0 - 4			1				2
10 - 14				1			
15 - 19	4	1	4	4	4	1	1
20 - 24	1	5	7	8	5	3	2
25 - 29	4	3	3	8	7	3	5
30 - 34	9	12	12	18	11	9	4
35 - 39	15	16	29	38	36	20	10
40 - 44	38	29	37	53	40	29	19
45 - 49	72	66	95	81	62	50	36
50 - 54	217	236	202	180	131	99	65
55 - 59	516	534	573	570	372	288	179
60 - 64	902	959	1 008	863	651	547	347
65 - 69	1 281	1 428	1 517	1 399	925	771	536
70 - 74	1 396	1 535	1 580	1 450	1 051	808	535
75 - 79	1 460	1 554	1 538	1 326	857	657	460
80 - 84	919	1 038	1 029	948	555	404	264
85 - 89	280	337	393	388	261	177	123
90 - 94	34	40	49	57	44	41	23
95 - 99	6	4	3	4			2
99 >		1	1				

Obrázek 29 Počty pacientů užívajících stroncium ranelát v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem

### 3.3 Diskuze

Celkové náklady i náklady většiny antiosteoporotik ve sledovaném období klesaly. U nákladů na stroncium ranelát a parenterální bisfosfonáty byla zachycena fáze růstu, kulminace a pokles. Náklady na denosumab rostly v celém sledovaném období.

U většiny antiosteoporotik byla ve sledovaném období zachycena fáze růstu, kulminace a následný pokles počtu pacientů. Počet pacientů denosumabu naopak rostl v celém sledovaném období. Počet pacientů užívajících risedronát, perorální a parenterální ibandronát byl v celém sledovaném období stabilní.

Nejmladší pacienti patřili mezi uživatele raloxifenu. Naopak nejstarší pacienti patřili mezi uživatele alendronátu včetně kombinovaného.

Největší podíl na preskripci měl u všech LP obor vnitřní lékařství. Na dalším místě u perorálních bisfosfonátů včetně těch kombinovaných a raloxifenu figurovala preskripce revmatology a ortopedy. U denosumabu a stroncium ranelátu následovala po oboru vnitřního lékařství preskripce revmatology a endokrinology. Konkrétní pracoviště předepisující ve

sledovaném období deriváty hormonů a parenterální bisfosfonáty nebylo možno ze zdrojových dat určit.

### ***3.3.1 Hodnocení nákladů a počtu pacientů antiosteoporotik***

Prezentovaná data ukázala, že celkové náklady na farmakoterapii od roku 2013 klesly z přibližně 287 miliónů na přibližně 220 miliónů v roce 2016, a současně počet pacientů klesl od roku 2013 do roku 2016 z přibližně 80 000 na 67 000, (Obrázek 8 a Obrázek 9). Podle údajů publikovaných VZP ČR dne 18. října 2017 formou tiskového prohlášení (61) celkové náklady na léčbu osteoporózy (tj. včetně komplikací) stoupají. V roce 2013 činily zhruba 500 miliónů Kč a v roce 2016 dosáhly téměř 550 miliónů Kč. Stejně tak dle dat VZP ČR stoupal i počet léčených pacientů. V roce 2013 představoval 104 000 pacientů a v roce 2016 přesáhl 111 000. Naše data z oblasti farmakoterapie naopak ukazují na pokles nákladů a počtu pacientů u většiny antiosteoporotik (Obrázek 1, Obrázek 2). Pokud vycházíme z dat VZP ČR týkajících se nákladů a počtu pacientů, kterým byla v roce 2013 a 2016 hrazena léčba osteoporózy, a vztáhneme je k nákladům a součtu počtu pacientů léčených antiosteoporotiky z našeho výzkumu, dojdeme k následujícím údajům. Podíl antiosteoporotik na celkových nákladech na léčbu osteoporózy představoval v roce 2013 přibližně 57 %, v roce 2016 pak poklesl na 40 %. Zatímco v roce 2013 bylo antiosteoporotiky léčeno odhadem 75 % pacientů, jimž byla hrazena léčba OP, v roce 2016 to bylo přibližně 60 % těchto pacientů.

Patrnou klesající farmakologickou proléčenost (75 % vs 60 %) by mohl vysvětlovat například zlepšující se životní styl (zahrnující pohyb a dostatečný příjem vápníku a vitamínu D). Na něj mohlo mít mimo jiné vliv rostoucí povědomí o problematice osteoporózy mezi praktickými lékaři a veřejností. Edukaci veřejnosti i zdravotnických pracovníků se v posledních letech intenzivně věnovala například SMOS. U části veřejnosti pak nemusí dojít vůbec k rozvoji onemocnění a tím pádem ani k nasazení antiosteoporotika.

Jiným vysvětlením poklesu proléčenosti může být, že díky nově nastavenému omezení doby užívání bisfosfonátů (62), dominujícího představitele antiosteoporotik, došlo ve sledovaném období k převaze vysazování léčby nad jejím zahajování (incidence). Důsledkem by pak mohla být pozorovaná fáze plateau a následný pokles proléčenosti pacientů (prevalence).

Faktorem poklesu proléčenosti by mohla být i vzrůstající potřeba seniorů řešit prioritně závažnější zdravotní problémy, kdy klesá ochota se problematikou osteoporózy zabývat a užívat antiosteoporotika (63). Důvody poklesu proléčenosti by bylo třeba ale ověřit následným výzkumem, který však nebyl cílem této práce. Výše uvedené relativní porovnání je však nutno

vnímat jako orientační a má své zřejmé limitace, především neznalost (a tudíž nespolehlivost) metodiky, jakou byly náklady i počty pacientů pro citovanou tiskovou zprávu získány a analyzovány.

Do snižování celkových nákladů na farmakoterapii (57 % vs 40 %), které lze vysledovat v této práci u většiny antiosteoporotik, se mimo jiné promítli pravidelné revize maximálních cen a úhrad, které probíhaly ve sledovaném období až do roku 2015 každé 3 roky. Tento jev, hovořící jednoznačně o „úspoře“ ve sledované oblasti, je zajímavý v situaci neustále rostoucích veřejných výdajů na zdravotnictví (246.562 miliónů Kč v roce 2013 vs. 276.214 miliónů Kč v roce 2016), kdy stabilně rostou i náklady na LP (64).

V obecné rovině docházelo ke snížení úhrady v souladu s ZVZP v celé referenční skupině při vstupu na trh prvního generického LP či jiného originálního LP, což činilo ve sledovaném období o 32 %. Dále docházelo v konkurenčním prostředí s mnoha generiky ke snížení cenové hladiny přirozeně. Toto byl případ hlavně ibandronátu, u kterého došlo v roce 2011 k poklesu maximální ceny a úhrady a ke vstupu několika generických LP ibandronátu na trh. Intenzivní cenová regulace se projevila jako disproporce mezi trendy nákladů a spotřeby ibandronátu: náklady perorálně i parenterálně (3 mg 1krát/3 měsíce intravenózně) ibandronátu trvale klesaly, přestože počet pacientů stoupal a ustálil se až ke konci období (Obrázek 1, Obrázek 2). Naopak je vidět, že trend vývoje nákladů odpovídal trendu změn počtu pacientů u alendronátu, risedronátu a zoledronátu (Obrázek 12, Obrázek 13, Obrázek 18, Obrázek 19). Ve sledovaném období nenastala z pohledu cenové regulace ani u jedné molekuly žádná významná změna. U zoledronátu v ČR nebyl ve sledovaném období dostupný generický LP, takže cena a úhrada byla relativně stabilní a srovnatelná s počtem pacientů. Alendronát a risedronát byly uvedeny na trh v roce 2001 a 2002, takže námi sledované období naopak nezachycovalo konkurenční tlak na ceny po vstupu jejich generik na trh.

Pro první linii léčby OP jsou určeny bisfosfonáty s tím, že přednost mají ty podávané perorálně. Perorální bisfosfonáty jsou z hlediska počtu pacientů skupina, která si udržuje dominantní postavení po celé sledované období (Obrázek 9) i díky tomu, že jsou cenově nejdostupnější, lety nejvíce prověřené a při efektu a mírném výskytu nežádoucích účinků je možné je používat dlouhodobě (38).

Doporučovala se minimálně dvouletá terapie bisfosfonáty při prokázaném efektu léčby. Délka léčby nebyla dlouho omezena. V roce 2011 došlo k úpravě Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) v souvislosti se zjištěním rizika zvýšeného výskytu patologických zlomenin při dlouhodobé léčbě bisfosfonáty (62). Bylo doporučeno mít tato rizika na zřeteli (65). Dále se

ukazuje, že při pokračování léčby bisfosfonáty po 5 letech již neklesá všeobecné riziko fraktur kromě těch vertebrálních, navzdory rostoucímu BMD. Po 3–5 letech léčby bylo proto doporučeno u žen ve středním riziku přerušit léčbu a zvážit její znovunasazení při poklesu BMD nebo při nové zlomenině. U pacientek ve vysokém riziku se dle doporučení SMOS k přerušení léčby přistupuje až po 10 letech léčby (66). Změna parametru délky léčby by mohla být jedním z možných vysvětlení poklesu spotřeby celé skupiny antiosteoporotik, jak již bylo zmíněno výše.

Podmínky úhrady, které stanovil SÚKL pro bisfosfonáty, omezovaly zahájení léčby pouze definovaným poklesem hodnoty BMD (kapitola 2.3.1), naopak preskripční a indikační omezení ostatních antiosteoporotik byla mnohem přísnější (kapitola 2.3). Preskripce léčby bisfosfonáty se od roku 2011 dále uvolnila možností jejího dočasného delegování na praktického lékaře (kapitola 2.3.1). Data z této studie ukázala, že si perorální bisfosfonáty sice udržely dominantní postavení mezi antiosteoporotiky, jejich spotřeba a náklady ale stále průběžně klesaly (Obrázek 8, Obrázek 9). Důvodem mohla být jednak omezená délka léčby, kdy přibývá pacientů dosahujících maximální dobu léčby, a tudíž ji ukončuje, a dále zde byla řada nevýhod spojených s jejich užíváním a současně možnost se těmito nevýhodám vyhnout využitím nových modernějších antiosteoporotik.

Jednou z nevýhod perorálních bisfosfonátů jsou nároky na dodržování řady opatření spojených s jejich užíváním. Tablety se musí polknout celé a zapít dostatečným množstvím tekutin (180 ml; sklenice vody), aby se redukovalo riziko gastrointestinálních komplikací především v horní části traktu). Tableta se polyká ve vzpřímené poloze po celonočním lačnění (alespoň 6 hodin), kdy je možné pít pouze vodu. Po spolknutí je třeba setrvat ve vzpřímené pozici nalačno nejméně dalších 30 až 60 min dle typu bisfosfonátu (62). Risedronát a alendronát byly užívány jednou týdně a měly toxicitu v gastrointestinálním traktu vyjádřenou v podobné míře (67). To odpovídá klesající spotřebě alendronátu a nízké (i když stabilnější) spotřebě risedronátu (Obrázek 11).

Frekvence užívání a s ní spojená gastrointestinální toxicita může být velmi limitující v případě pacientů užívajících větší počet léčiv (68). Výskyt nežádoucích účinků klesá s frekvencí užívání, jak bylo prokázáno v mnoha studiích (36). Perorální ibandronát se užíval z perorálních bisfosfonátů v nejdelším intervalu. Gastrointestinální nežádoucí účinky se daly eliminovat i parenterálním způsobem podání. Tyto výhody se odrazily i ve výsledcích této studie, podle které byla spotřeba perorálního a parenterálního ibandronátu rostoucí nebo stabilní (Obrázek 13, Obrázek 20). Preference k měsíční frekvenci byla zjištěna už ve studii z roku 2006 (69).

Roli perorálního a parenterálního ibandronátu jistě dále posílilo již zmíněné zlepšení jeho dostupnosti pro lékaře snížením maximální ceny a úhrady v roce 2011.

Podle námi zjištěných dat lze do jisté míry soudit, že perorální a parenterální ibandronát nahradil roli alendronátu, na jehož úkor, zdá se, spotřeba rostla (Obrázek 13, Obrázek 20). Roli jistě hraje atraktivnější frekvence dávkování (1). Zajímavým jevem byl zjištěný stabilní počet pacientů na risedronátu (Obrázek 11). Protože jde o starší LP stejně jako alendronát, dal by se spíše očekávat pokles spotřeby i nákladů. Risedronát má ale jistá specifika. Prokázal účinnost například u pacientek s karcinomem prsu léčených anastrozolem ve vysokém riziku zlomeniny (70). Vliv na spotřebu mohl mít také fakt, že podle doporučení SMOS byl jako jediný zástupce bisfosfonátů doporučován u OP mužů (66). Nezastupitelnou roli měl dle řady zahraničních publikací v indikaci u GIO, kde figuroval společně s alendronátem a zoledronátem (71) (72) (73). Zde měl podle všeho risedronát oproti alendronátu lepší efekt na vertebrální fraktury (71). Přesto mohl být poměr spotřeby jednotlivých perorálních bisfosfonátů výsledek lokálních zvyklostí. Například v Lotyšsku představuje jeho spotřeba zhruba 40 %, i když v ostatních státech preferují jiné bisfosfonáty (74).

Parenterální způsob podání má další výhodu v tom, že zajišťuje dle očekávání vyšší compliance pacienta s léčbou, jak mimo jiné ukázaly data z USA (75). Jistá očekávání byla jistě spojena se vstupem nejnovějšího zástupce bisfosfonátů, parenterálního zoledronátu, na trh. Cena/úhrada roční terapie byla u zoledronátu srovnatelná s parenterálním ibandronátem (byl s ním z pohledu SÚKL terapeuticky zaměnitelný, a tudíž ve stejné referenční skupině) (76). V praxi byly oba účtovány jako ZÚLP pro použití v ambulantní péči určité specializace a jejich preskripci bylo dokonce delegovat na praktické lékaře (kapitola 2.3.1). Zoledronát byl navíc podle doporučení SMOS v ČR lékem volby u GIO (66). Zde byla ale preskripce omezena pouze na specialisty. Zoledronát disponuje velice komfortní frekvencí užívání 1x ročně oproti parenterálnímu ibandronátu užívanému každé tři měsíce. Přesto zůstal podle našich dat zoledronát oproti parenterálnímu ibandronátu využíván mnohem méně (Obrázek 20). Limitované rozšíření lze vysvětlit různým způsobem aplikace. Parenterální ibandronát je podáván formou injekce, zoledronát je ale podáván ve formě krátké infúze. Podání infúze klade zvýšené nároky na zkušenosti personálu a vybavení ordinace, které v ordinacích praktických lékařů chybí a je omezeně dostupné i v ordinacích specialistů, a mohlo tak blokovat plošnější rozšíření zoledronátu. Naproti tomu data z let 2005 až 2009 v USA ukázaly, že lepší průměrnou persistenci (82 % po 18 měsících léčby) vykázal zoledronát oproti parenterálnímu ibandronátu. Přesto i tady až 30 % pacientů zoledronátu dostalo jedinou dávku, i když jako hlavní důvody

byly uváděny nejvíce vysoký věk pacientů. Přesto compliance u parenterálních bisfosfonátů byla podle autorů vyšší než u perorálních (77).

Kombinované perorální bisfosfonáty se nedokázaly v ČR dle analyzovaných dat výrazněji prosadit (Obrázek 15). Naopak například v Estonsku byl lékem volby kombinace alendronátu a cholekalciferolem a představoval 59 % spotřeby všech antiosteoporotik v roce 2014 (78). Kombinace alendronátu s alfakalcidolem byla na trhu nedostupná od 1. března 2017, kdy byla zrušena registrace (40). Obecně napříč diagnózami je známo, že kombinované LP mohou zajistit vyšší compliance s doporučenou léčbou (79) případně i nižší cenu. V případě antiosteoporotik byly na trhu dostupné pouze kombinace s alendronátem, který byl v ČR na ústupu ve prospěch modernějších LP, např. s obsahem ibandronátu. Z ekonomického hlediska bylo paradoxně naopak výhodnější podat zvláště jednosložkový bisfosfonát a vitamín D s vápníkem. Podíváme-li se na náklady kombinace samostatného LP Calcichew D3 a alendronátu zjistíme, že byl přibližně o třetinu levnější než fixní kombinace alendronátu s cholekalciferolem (M05BB03) (40), ke kterému bylo ještě třeba navíc přidat vápník, aby byla skladba ekvivalentní. Kombinace alendronátu s alfakalcidolem byla pak vyhrazena pro úzkou skupinu pacientů, u nichž se OP rozvinula i přes užívání vitamínu D a vápníku. Navíc nebylo dle SPC doloženo klinickými studiemi, že užití vitamínu D (2800 IU/5600 IU) jednou týdně v kombinovaném LP je ekvivalentní dennímu užívání vitamínu D a vápníku (80).

Jediným zástupcem antiosteoporotik, u něhož v celém období stoupaly náklady i počet pacientů, je denosumab. Jeho náklady v roce 2014 dokonce překročily celkové náklady na perorální bisfosfonáty a dále stoupaly. Spotřeba byla sice i v roce 2014 zhruba 5 x nižší ve srovnání s perorálními bisfosfonáty a nižší zůstala po celé sledované období, ale i parametr počtu pacientů trvale stoupal. Tento trend byl v souladu s očekáváním. Ve sledovaném období šlo o moderní LP s velmi příznivým bezpečnostním profilem, významným a dobře doloženým efektem jak na prevenci vertebrálních, tak i nevertebrálních zlomenin až po dobu 10 let (81). Perorální bisfosfonáty měly léčebný efekt doložený jen po dobu 5 let (82) (83). Denosumab nebyl spojován s nežádoucími účinky v gastrointestinálním traktu, které tolik znepříjemňují léčbu perorálními bisfosfonáty (84). Možná právě v této souvislosti bylo možno pozorovat v naší studii pokles spotřeby perorálních bisfosfonátů, který zesílil právě po roce 2012, kdy vstoupil denosumab na trh (Obrázek 9).

Denosumab je podáván parenterálně stejně jako parenterální bisfosfonáty. Šlo ale o nákladnější terapii, která by se měla využívat až při selhání nebo kontraindikaci parenterálních bisfosfonátů (kapitola 2.3.1). Při jejich srovnání bylo vidět, že v roce 2015 počet pacientů na denosumabu

překonal počet pacientů parenterálních bisfosfonátů a nahradil je na druhém místě za perorálními bisfosfonáty (Obrázek 9). Lze uvést několik faktorů, který tento jev vysvětlují. Frekvence podání evidentně zvýhodňovala denosumab před parenterálním ibandronátem. Zoledronát disponuje sice nižší frekvencí podání, ale v tomto případě je denosumab výhodnější díky subkutánní formě podání. Zoledronát byl podle naší analýzy nejvíce používán právě v roce 2011, kdy byl denosumab uveden na trh (Obrázek 19).

Denosumab je podáván subkutánně v celkem ideálním 6měsíčním intervalu, se kterým mohou pohodlně korelovat frekvence návštěv zdravotnického zařízení a zajistit tak vysokou compliance pacienta s léčbou (85) (86) (87). Průkaznost účinku ibandronátu na nonvertebrální zlomeniny, především v oblasti proximálního femuru, byla nižší narozdíl od denosumabu, který měl v této oblasti naopak dobře doložitelný efekt léčby (6). Výše uvedené faktory mohla umocnit rovněž dobrá marketingová strategie farmaceutické společnosti v podobě dobré informační a edukační přípravy odborné veřejnosti před uvedením denosumabu na trh. Dalším výraznějším rozšíření zřejmě bránilo omezení přenosu preskripce na praktické lékaře a jeho určení pro druhou linii léčby (při fraktuře nebo kontraindikaci nebo neúčinnosti jiné terapie) (kapitola 2.3.2) a vyšší cena ve srovnání s první linií reprezentovanou všemi typy bisfosfonátů (40).

Mezi antiosteoporotiky se postupem času na českém trhu zvyšovala konkurence. Vedle bisfosfonátů byl dlouhou dobu první volbou raloxifen. V roce 2005 na český trh přibyl stroncium ranelát a v roce 2011 denosumab. Preskripce denosumabu byla omezena na lékaře internisty, revmatology, ortopedy, gynekology a endokrinology (kapitola 2.3.2). Preskripce stroncium ranelátu byla s jistými omezeními uvolněna dokonce mezi praktické lékaře, kteří jej mohli předepisovat za podmínky každoroční kontroly pacienta specialistou (kapitola 2.3.5). Raloxifen byl dobře dostupný díky možnosti delegovat preskripci bez omezení praktickým lékařům (kapitola 2.3.4). Přesto byly jak raloxifen i stroncium ranelát vytlačeny z trhu a denosumab si naopak získal významnou pozici mezi antiosteoporotiky. V této analýze je vidět, že nejdříve klesá spotřeba raloxifenu na úkor stroncium ranelátu. Od roku 2013 se spotřebou začíná prosazovat denosumab a od roku 2014 už dominuje i na úkor stroncium ranelátu (Obrázek 9).

Přestože byl raloxifen po dlouhou dobu plnohodnotnou alternativou bisfosfonátů v první linii, jeho spotřeba ve sledovaném období trvale klesala. V roce 2016 byl pak rozhodnutím držitele registrace stažen z českého trhu (kapitola 2.3.4). Ke konci sledovaného období neměl stanovenou výši a podmínky úhrady žádný LP s obsahem raloxifenu (40). Postavení raloxifenu ovlivňovalo několik faktorů. U raloxifenu nebyl doložen vliv na snížení rizika fraktury kyčle i

při prokázaném efektu na výskyt vertebrálních fraktur (88). Z alternativy k bisfosfonátům v první linii se stal od roku 2006 až lékem druhé volby (při nesnášenlivosti bisfosfonátů) (kapitola 2.3.4). Několikrát došlo revizí ke snížení maximální ceny a úhrady. Přesto zůstaly ve sledovaném období náklady na raloxifen zhruba dvojnásobné než na perorální bisfosfonáty. Subjektivně nepříjemné jsou i jeho nejčastější nežádoucí účinky jako návaly a křeče v nohou. Další bariérou mohlo být riziko žilního tromboembolismu (89). V současnosti v ČR figuruje v doporučených postupech SMOS do jako lék druhé volby při nesnášenlivosti bisfosfonátů u pacientů bez zlomeniny, ale je možné na něj dosáhnout pouze v režimu mimořádného dovozu (66). V evropských doporučeních z roku 2013 (6) a v doporučeních platných v USA v roce 2016 (83) byl stále veden jako antiosteoporotikum s příznivým risk-benefit poměrem pro léčbu OP.

Náklady i spotřeba stroncium ranelátu rostly až do roku 2012, kdy kulminovaly (Obrázek 13). Nepřetržitý rostoucí trend bylo možné od roku 2005 vysledovat už v naší první publikaci. Tento LP měl jistě velký potenciál stát se lékem volby po bisfosfonátech. Ještě v roce 2013 byl nejpoužívanějším antiosteoporotikem po perorálních a parenterálních bisfosfonátech. V roce 2014 ho v této pozici už nahradil denosumab (Obrázek 13).

Zásadním faktorem byl zřejmě výsledek průběžného risk-benefit hodnocení Periodic Safety Update Report z období 22. září 2011 až 21. září 2012, kde se vedle již známého rizika hluboké žilní trombózy objevil zvýšený výskyt případů infarktu myokardu. Toto podezření se sice (zdá se) v klinické praxi později nepotvrdilo (90), (91), (92), a nebyl zjištěn ani potenciální mechanismus tohoto rizika. Nicméně Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik EMA podal v roce 2013 návrh na pozastavení registrace. Rozhodnutím EMA z dubna 2014 (54) bylo nakonec doporučeno omezit použití stroncium ranelátu pouze na pacienty, u nichž není vhodná jiná antiosteoporotická léčba, a pacienty, kteří nemají v anamnéze kardiovaskulární a oběhové komplikace, navíc za podmínky, že budou tito pacienti sledováni pro případ vzniku takového rizika. Podle doporučení platných v USA z roku 2016 (83) již nebyl stroncium ranelát schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv v USA (FDA) pro léčbu OP. K informování lékařů a pacientů v ČR došlo prostřednictvím SÚKL. Tato regulační opatření zřejmě negativně ovlivnila povědomí o léčivu a omezila jeho používání. V říjnu 2017 ohlásil zástupce držitele v ČR na SÚKL úplné stažení z trhu (kapitola 2.3.5).

Spotřeba a náklady obou derivátů hormonů se v celém období kopírovaly. Pokud se podíváme na výsledky z období z let 2005 až 2010, je vidět, že spotřeba iPTH kontinuálně rostla v letech 2009 až 2011, kdy počet pacientů kulminoval. Ačkoliv měl iPTH stanovenou úhradu už v roce

2007, byl první pacient zaznamenán v podkladech z VZP ČR až v roce 2009 (Obrázek 3). Je ale možné, že iPTH byl užíván nejdříve pacienty z jiných pojišťoven, díky čemuž nemohli být v této práci na datech VZP ČR zachyceni.

Spotřeba teriparatidu v letech 2005 až 2010 rostla (Obrázek 1). Od roku 2011 spotřeba klesala až do roku 2013, kdy se pokles zastavil, a posléze spotřeba opět rostla (Obrázek 24). Tento růst mohl být způsoben několika faktory. Po odchodu konkurenčního iPTH z trhu, zůstal teriparatid jediným dostupným léčivem ze skupiny derivátů hormonů v ČR. Roku 2013 byla publikována studie (93) (94) prokazující účinnost na snížení rizika zlomenin i po 18 měsících terapie, což vedlo v SPC k prodloužení léčby z 18 měsíců na 24 měsíců (kapitola 2.3.6). Teriparatid je díky své osteoanabolické aktivitě doporučenou terapií pro GIO (66). Účinnost prokázal i ve srovnávací studii s alendronátem (95) i risedronátem (96). Díky nákladnosti a omezení délky léčby v terapii GIO zůstal až druhou volbou za bisfosfonáty. To je v souladu se zjištěnými relativně nízkými spotřebami dle této analýzy (Obrázek 1, Obrázek 9).

Nízkou spotřebu teriparatidu v ČR vysvětlují i následující omezení spojená s léčbou teriparatidem. Léčba deriváty hormonů byla vyhrazena pro pacienty, kteří trpí velmi těžkou OP, u nichž selhala předchozí léčba a současně měli v anamnéze vícečetné fraktury a bylo třeba dosáhnout vyššího skóre BMD než u ostatních antiosteoporotik (kapitola 2.3.6). Léčba byla omezena na maximum 2 let dle SPC (97). Použití bylo soustředěno do 12 specializovaných center, která musela pro tento typ péče uzavřít speciální smlouvu (kapitola 2.2.2). Léčbu bylo nutné schválit indikační komisí (kapitola 2.3.6), která se skládá ze zástupců MZD, pojišťoven a odborné společnosti.

Spotřeba teriparatidu v ČR byla velmi nízká (Obrázek 1, Obrázek 24). V Evropských zemích měl teriparatid podobnou roli. Příkladem byla doporučení Velké Británie (71). V USA byla pravidla preskripce volnější (83). Nebyla nicméně identifikována studie, která by popisovala spotřebu teriparatidu v jiných zemích a umožnila srovnání s ČR.

### ***3.3.2 Věková skladba pacientů***

Celkově nejvíce pacientů užívajících perorální bisfosfonáty patřilo do věkové kategorie 65–79 let. Nejstarší uživatelé bisfosfonátů (nad 70 let věku) byli dle očekávání mezi pacienty na alendronátu a risedronátu (Obrázek 13). Léčba perorálními bisfosfonáty byla určena pro nejběžnější typ pacientů, u nichž vzniká primární OP, a těmi byly pacientky spíše až po 70 roku věku (7). Efekt na věkovou strukturu mohla mít i doporučená dlouhodobost léčby bisfosfonáty,

kdy uživatelé přirozeně stárli a přesouvali se do kategorií vyššího věku. Přispět mohla konzervativnost starších uživatelů zvyklých na konkrétní LP.

Podle údajů z roku 2009 byl na Slovensku nejčastější věk zahájení léčby bisfosfonáty a stroncium ranelátem 72 let, přičemž průměrný věk byl 67 let (98). Podle francouzské studie byl v roce 2007 věk v době zahájení léčby perorálními bisfosfonáty průměrně 68 let u týdenní frekvence a 69 let u měsíční frekvence užívání (99). Naopak zde chybělo významnější zastoupení pacientů z mladších kategorií, které by mohlo reflektovat doporučené využití v terapii GIO (Obrázek 13) (71) (72) (73).

Nejmladší pacienti (pod 70 let věku) užívali z bisfosfonátů perorální ibandronát. Od roku 2015 ale dominovala vyšší kategorie, 70–74 let věku (Obrázek 13). To mohlo být způsobeno opět přirozeným stárnutím dlouhodobých uživatelů a jejich přesunem do vyšší věkové kategorie. Mladší věk uživatelů perorálního ibandronátu by logicky mohl vyplývat z již zmíněného zlevnění preskripce kolem roku 2011, kdy tímto LP mohlo zahajovat léčbu především mnoho nově diagnostikovaných (logicky i mladších) pacientů. Detailní údaje o věku v době zahájení léčby jednotlivými antiosteoporotiky ale nebyly předmětem studie.

Kombinované bisfosfonáty užívalo dle očekávání nejvíce pacientů z kategorie nad 75 let, případně nad 70 let věku (Obrázek 15). Vzhledem k vyššímu věku pacientů, u kterých je předpokládán vyšší deficit vitamínu D a vápníku a již zmíněná vyšší morbidita spojená i s polypragmasií, bylo možné výběrem kombinovaného LP snadno redukovat množství užívaných léků. Kombinaci alendronátu s alfakalcidolem užívali nejčastěji pacienti pod 70 let, což by v souladu s SPC doporučením mohlo odpovídat spíše pacientkám s předčasnou menopauzou, po operativním vyjmutí vaječníků, či pacienty s GIO (44), kde je pouhá suplementace vitamínem D a vápníkem často nedostačující a kde se navzdory tomu rozvine OP v mladším věku.

Věková struktura uživatelů zoledronátu a parenterálního ibandronátu byla velmi podobná (Obrázek 18). V počátku období patřilo nejvíce pacientů užívajících zoledronát buď do skupiny 75–79 let věku, nebo 60–64 let věku. Mladší skupinu mohli představovat noví nepředlčení pacienti, kteří jsou kontraindikováni k léčbě ostatními bisfosfonáty po zlevnění preskripce kolem roku 2011. Starší skupinu mohou reprezentovat ti v sekundární prevenci po prevalentní zlomenině.

Uprostřed sledovaného období pak bylo nejvíce pacientům na zoledronátu a parenterálního ibandronátu 65–69 let. V roce 2016 byl nejčastější věk 70–74 let (Obrázek 18). Tyto změny se dají vysvětlit přesunem stálých uživatelů mezi kategoriemi v důsledku stárnutí. Ve srovnání

s našimi daty, belgická studie ukázala průměrný věk 76 let (100). Podle americké studie byl v letech 2007 až 2008 nejčastější věk nových uživatelů zoledronátu 75–79 let. Stejná data byla zjištěna u parenterálního ibandronátu v letech 2006 až 2007. V letech 2007 až 2008 byl nejčastější věk nových uživatelů parenterálního ibandronátu 80–84 let (77).

Podobnou věkovou strukturu měly stroncium ranelát a denosumab. V počátku sledovaného období patřilo nejvíce pacientů do kategorie 75–79 let. Posléze se věková struktura mírně omladila a dominovalo věkové pásmo 70–74 let (Obrázek 22, Obrázek 29). Vyšší věk pacientů by odpovídal určení léčby v druhé linii po selhání terapie bisfosfonáty.

Studie z doby od uvedení denosumabu na trh do roku 2013 ukázala, že největší množství žen (38 %) užívajících denosumab spadalo do kategorie 71–80 let věku (85). Evropská studie sbírající data v letech 2011 až 2015 ukazovala průměrný věk při zahájení léčby denosumabem v Německu, Rakousku a Belgii kolem 72 let, v Řecku byl průměrný věk 66 let (86).

V první etapě z let 2005 až 2011 kolísal medián věku pacientů na stroncium ranelátu v uvedeném období mezi 70–76 let věku. Na Slovensku byla v roce 2009 největší skupinou užívající stroncium ranelát a bisfosfonáty věková kategorie 70–74 let (98). Ve francouzské studii byl v roce 2007 věk zahájení léčby stroncium ranelátem o něco nižší, konkrétně 69 let (99).

Raloxifen užívali spíše mladší pacienti ve věku 60–69 let (Obrázek 27). Věkovou skladbu pacientek ovlivňovalo zřejmě doporučení používat raloxifen preventivně proti vzniku vertebrálních zlomenin u žen se zrychleným úbytkem hmoty s dosud neprodělanou zlomeninou ve věku pod 70 let (7) a prokázaný efekt na prevenci karcinomu prsu (101) (102). Mladší věk ukazovala i francouzská studie, kde byl průměrný věk v době zahájení léčby 60 let (99).

Teriparatid užívali spíše pacienti z vyšší věkové kategorie, nejčastěji starší 70 let. Relativně vysoký podíl měli i mladší pacienti (Obrázek 24). Vyšší věk pacientů byl v souladu s indikačním omezením, protože podle něho byl určen pro pacienty se závažnou formou OP nebo až po selhání dlouhodobé předchozí léčby. Skupina pacientů nižšího věku by mohla odpovídat pacientům s rozvinutou GIO (viz kapitola 2.3.6). V první etapě z let 2005 až 2011, kde byl sledován medián věku, v letech 2006 až 2009 medián osciloval kolem 73 let, v letech 2010 a 2011 klesl na zhruba 70 let (Obrázek 5). Medián věku uživatelů iPTH se v letech 2009 až 2011 pohyboval kolem 75 let věku (Obrázek 6). Naopak například americká data ze studie z let 2005 až 2012 určila průměrný věk v době zahájení léčby teriparatidem o něco nižší, 68 let. (103) (83).

### ***3.3.3 Rozložení preskripce podle odbornosti lékaře***

Skladba pracovišť dle specializací byla obdobná u všech antiosteoporotik, jejichž preskripce byla dostupná standardně na recept (tj. nikoliv ZÚLP) a mimo specializovaná pracoviště. Očekávaně nejvýznamnější podíl zaujímal stabilně v celém sledovaném období a u všech molekul vnitřní lékařství. Ten reprezentují především osteologická pracoviště, která se na léčbu OP přímo orientují a která ve sledovaném období spadala pod vnitřní lékařství. Seznam akreditovaných pracovišť bylo možné nalézt na webových stránkách SMOS (16). Nově byl ustaven nadstavbový obor klinické osteologie, pod který byla tato pracoviště převedena. Následovali revmatologové a ortopedi nebo endokrinologové, kteří mohli v mnoha regionech suplementovat dostupnost osteologických pracovišť. Internisté společně s revmatology představovali 60 % až 80 % preskripce (Obrázek 12, Obrázek 16, Obrázek 21, Obrázek 26, Obrázek 28).

Vysledovat bylo možné jistá specifika v zastoupení specializací u jednotlivých molekul, která by mohla být do určité míry vysvětlitelná zvyklostmi preskripce v daném oboru. Raloxifen ve zvýšené míře preferovali gynekologové (Obrázek 26), kde to lze vysvětlit možným využitím v prevenci u pacientek ve vysokém riziku vzniku karcinomu prsu (101) (102). U raloxifenu gynekologové se dokonce podíleli na preskripci ze 41 % v roce 2014 a 100 % v roce 2015 (Obrázek 26). Pro rok 2016, kdy odcházel raloxifen z trhu, se již údaje nepodařilo získat.

Naopak denosumab předepisovali odborníci z oblasti gynekologie minimálně (Obrázek 21). Obliba denosumabu a stroncium ranelátu byla nižší mezi specialisty z oboru ortopedie. Místo oboru ortopedie figurovala na třetím místě specializace endokrinologie (Obrázek 21, Obrázek 28)

Specializace praktického lékaře byla v preskripci zastoupena minimálně a byla díky tomu zahrnuta do skupiny „ostatní“ s podílem do 5 % nákladů na celkové preskripci. Je patrné, že využití možnosti přenést preskripci na praktického lékaře u stroncium ranelátu a bisfosfonátů nebylo ve sledovaném období významněji využíváno (Obrázek 12, Obrázek 16, Obrázek 28).

95 % nákladů na parenterální bisfosfonáty bylo ve zdrojových datech bez údaje o specializaci pracoviště. Parenterální bisfosfonáty byly totiž vykazované jako ZÚLP, a proto se dá předpokládat, že byly při účtování párovány k výkonu místo typu pracoviště. 99 % nákladů na deriváty hormonů bylo ve zdrojových datech rovněž bez identifikace pracoviště. To se dá vysvětlit omezením preskripce na specializovaná pracoviště a potřebou uzavření speciálního typu smlouvy s konkrétním pracovištěm (kapitola 2.2.2, 2.3.3, 2.3.6). Na internetových

stránkách VZP ČR bylo možné sice dohledat seznam konkrétních specializovaných pracovišť, která měla uzavřenou zvláštní smlouvu s VZP ČR pro předepisování derivátů hormonů, nicméně údaje o rozložení nákladů či počtech pacientů nebylo možné vyčíst (104).

Preskripci zoledronátu bylo možné delegovat na praktické lékaře kromě indikace GIO, kde zůstávala výlučně v rukou specialisty. Stejně tak, pokud byl parenterální ibandronát a zoledronát vykazován při kontraindikaci perorálních forem bisfosfonátů, byl omezený na danou specializaci lékaře. Vzhledem k absenci dat o specializaci lékaře u parenterálních bisfosfonátů nebylo možno určit, jak byla delegovatelnost preskripce na praktické lékaře v praxi využívána.

### ***Limity práce***

Zdravotní pojištění je v ČR povinné. Každý občan byl tedy pojištěncem některé ze sedmi zdravotních pojišťoven. Nejvíce pojištěnců v uvedených obdobích registrovala VZP ČR (111). Tím, že bylo čerpáno z dat jediné pojišťovny, je potřeba vzít v úvahu možný bias při extrapolaci na celou populaci ČR. Pokud se však podíváme na možný pohyb pacientů mezi pojišťovnami, riziko zkreslení není příliš velké z následujících důvodů. Změna zdravotní pojišťovny byla po celou dobu sledování možná pouze jedenkrát ročně. Populace pacientů užívajících antiosteoporotika jsou hlavně senioři, u nichž se předpokládá spíše konzervativní chování, a právě relativně nejvíce občanů v seniorském věku je pojištěno u VZP ČR.

Podíl pojištěnců VZP ČR ve sledovaném období mírně klesal (105). Ke konci roku 2010 bylo u VZP ČR pojištěno 6,2 milionu pojištěnců (60 % populace) a ke konci roku 2016 to bylo 5,9 milionu pojištěnců (57 % populace) (106). Přesto si VZP ČR udržovala relativně stabilní podíl celé populace ČR (107) (108). Každopádně klesající počet pojištěnců nijak nezkrsluje (nemá vliv) na vývojové relativní trendy při porovnání mezi antiosteoporotiky navzájem. Pokud trend u jednotlivého antiosteoporotika opticky stagnuje nebo mírně klesá, lze to nicméně vysvětlit zčásti i tímto poklesem. Rozložení mužů a žen bylo rovnoměrné a pohybovalo se kolem 50 % (105).

Díky dominantnímu postavení VZP ČR je zajištěno, že měla smlouvu uzavřenou se všemi poskytovateli zdravotních služeb včetně těch specializovaných, a nevznikaly tudíž bariéry dostupnosti, které by limitovaly naopak využití dat jiných (menších, lokálněji zaměřených) pojišťoven. Nebyla sledována demografická data o jednotlivých pacientech (např. podíl pohlaví či věk v čase zahájení léčby) a další komorbidity. Obzvláště další souběžná onemocnění mohou být subjektivním i objektivním limitem pro užívání antiosteoporotické léčby a mít vliv na její délku.

Při volbě antiosteoporotika hrála roli kombinace preskripčního, indikačního omezení, vykazovacího limitu a postavení antiosteoporotika v doporučeních odborných společností v kombinaci s individuální charakteristikou zdravotního stavu a věku pacienta. Na volbu a množství ošetřených pacientů měly vliv dále ekonomické faktory. Limitujícím faktorem pro lékaře jsou zejména roční limity úhrad na předepsané LP s možností penalizace tak, jak je popsáno v teoretické části.

Z pohledu pacienta má na ochotu užívat určitý LP často zásadní vliv i finanční spoluúčast pacienta (doplatek), což se projevuje obzvláště ve skupině seniorů. Nicméně z povahy doplatků na LP (které se mnohdy liší a rychle proměňují v čase i místě) nemohly být analyzovány žádné údaje o jejich skutečné výši.

## 4 ZÁVĚR

Byly popsány náklady všech dostupných antiosteoporotik v letech 2010 až 2016. Počet léčených pacientů byl v letech 2005 až 2016 zhodnocen u stroncium ranelátu a derivátů hormonů, v letech 2010 až 2016 u všech antiosteoporotik. Bylo analyzováno rozložení preskripce dle specializace lékaře v letech 2010 až 2016 u všech dostupných antiosteoporotik. V letech 2005 až 2011 bylo vyhodnoceno rozložení preskripce dle specializace lékaře stroncium ranelátu. Pacienti byli popsáni pomocí mediánu věku nebo věkových kategorií.

Celkové náklady na antiosteoporotika a počet léčených pacientů se v letech 2010 až 2016 snížily především z důvodu klesajícího trendu ve skupině perorálních bisfosfonátů, majoritní skupiny antiosteoporotik. Klesající trend lze vysvětlit zavedením limitace délky léčby bisfosfonáty po 5 letech terapie, což zasáhlo především historicky hojně používaný (kombinovaný) alendronát. Ke klesajícímu trendu přispěl rovněž odchod LP obsahujících iPTH a raloxifen z trhu v souvislosti se vstupem konkurenčního antiosteoporotika denosumab na trh, v důsledku významného zlevnění LP s obsahem ibandronátu kolem roku 2011 a v důsledku zpřísnění indikačních omezení (pouze raloxifen). Do poklesu se dále promítlo významné snížení preskripce stroncium ranelátu po roce 2014, po vzniku podezření na působení kardiovaskulárních komplikací. Výjimkou byla ve sledovaném období pouze rostoucí spotřeba a náklady na denosumab od jeho vstupu na trh v roce 2011, která je vysvětlitelná dobrou účinností, příznivým bezpečnostním profilem a komfortem spojeným s podáním LP.

V rozložení věkové struktury jednotlivých molekul bylo možno rozpoznat lišící se postavení jednotlivých antiosteoporotik v algoritmu léčby a podmínkami úhrady. Pro přesnější vyhodnocení věkové struktury by bylo potřeba využít další statistické metody.

Rozložení preskripce bylo u všech skupin antiosteoporotik podobné. Největší podíl na preskripci měl obor vnitřního lékařství, pod který byla ve sledovaném období řazena osteologická pracoviště.

Cíl, který byl vytyčen v úvodu práce, se podařilo naplnit. K přesnějšímu popisu trendů v léčbě osteoporózy by bylo nutno získat a statisticky vyhodnotit např. data o délce léčby u jednotlivých LP, věk v čase zahájení léčby, případně mít k dispozici k analýze další klinické údaje o zdravotním stavu pacientů. Pro kompletní popis situace na trhu antiosteoporotik by bylo potřeba analyzovat data z ostatních pojišťoven a porovnat je s případnými dalšími zdroji, jako jsou údaje z konkrétních pracovišť a od držitelů registrace jednotlivých LP.

## 5 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Vývoj počtu pacientů užívajících teriparatid v letech 2005 až 2011 .....	24
Obrázek 2 Vývoj počtu pacientů užívajících intaktní parathormon v letech 2005 až 2011.....	25
Obrázek 3 Vývoj počtu pacientů užívajících stroncium ranelát v letech 2005 až 2011 .....	25
Obrázek 4 Rozložení specializace předepisujícího lékaře stroncium ranelátu v roce 2011.....	25
Obrázek 5 Charakteristika pacientů užívajících teriparatid v letech 2005 až 2011. ....	26
Obrázek 6 Charakteristika pacientů užívajících intaktní parathormon v letech 2005 (dostupnost na trhu od roku 2009) až 2011. ....	26
Obrázek 7 Charakteristika pacientů užívajících stroncium ranelát v letech 2005 až 2011 .....	26
Obrázek 8 Vývoj nákladů na antiosteoporotika v letech 2010 až 2016 .....	27
Obrázek 9 Vývoj počtu pacientů užívajících antiosteoporotika v letech 2010 až 2016.....	27
Obrázek 10 Vývoj nákladů perorálních bisfosfonátů dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016 .....	28
Obrázek 11 Vývoj počtu pacientů dle ATC perorálních bisfosfonátů v letech 2010 až 2016.	28
Obrázek 12 Rozložení nákladů perorálních bisfosfonátů dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016.....	29
Obrázek 13 Počty pacientů užívajících perorální bisfosfonáty v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem .....	30
Obrázek 14 Vývoj nákladů na kombinované bisfosfonáty dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016.....	30
Obrázek 15 Vývoj počtu pacientů dle ATC skupiny kombinovaných bisfosfonátů v letech 2010 až 2016 .....	31
Obrázek 16 Rozložení nákladů perorálních kombinovaných bisfosfonátů dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016.....	32
Obrázek 17 Počty pacientů užívajících kombinované bisfosfonáty v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem .....	33
Obrázek 18 Vývoj nákladů parenterálních bisfosfonátů dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016 .....	33
Obrázek 19 Vývoj počtu pacientů dle ATC parenterálních bisfosfonátů v letech 2010 až 2016 .....	34
Obrázek 20 Počty pacientů užívajících parenterální bisfosfonáty v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem .....	35
Obrázek 21 Rozložení nákladů denosumabu dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016 ....	35

Obrázek 22 Počty pacientů užívajících denosumab v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem .....	36
Obrázek 23 Vývoj nákladů derivátů hormonů dle ATC skupiny v letech 2010 až 2016.....	36
Obrázek 24 Vývoj počtu pacientů dle ATC derivátů hormonů v letech 2010 až 2016 .....	37
Obrázek 25 Počty pacientů užívajících deriváty hormonů v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem.....	38
Obrázek 26 Rozložení nákladů raloxifenu dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016 .....	38
Obrázek 27 Počty pacientů užívajících raloxifen v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem .....	39
Obrázek 28 Rozložení nákladů stroncium ranelátu dle odbornosti lékaře v letech 2010 až 2016 .....	40
Obrázek 29 Počty pacientů užívajících stroncium ranelát v letech 2010 až 2016, dle věkových pásem.....	41

## 6 REFERENCE

1. **Vytřísalová, Magda.** Dávkovací režimy bisfosfonátů používaných v léčbě postmenopauzální osteoporózy. [Online] leden 2011. [Citace: 25. duben 2019.] <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Osteologie/Davkovaci-rezimy-bisfosfonatu-pouzivanych-v-lecbe-postmenopauzalni-osteoporozy/8-1i-ZB.magarticle.aspx>.
2. **Licata, A A.** Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci.* Jan 1997, Sv. 313, 1, stránky 17-22.
3. *Prevention and management of osteoporosis report. Scientific Group on the Prevention and Management of Prevention and management of osteoporosis, WHO.* Geneva : WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2003. str. 921.
4. *Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis.* [Online] Jan © 1991 . [Citace: 26. leden 2020.] [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(91\)90512-V/fulltext](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(91)90512-V/fulltext).
5. **Horák, P a Skácelová, M.** Současné možnosti léčby postmenopauzální osteoporózy. *Klin Farmakol Farm.* 2014, Sv. 28, 3, stránky 99–104.
6. **Kanis, J A, a další.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* Jan 2019, Sv. 30, 1, stránky 3-44.
7. **Štěpán, J.** Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. [Online] květen 2005. [Citace: 6. březen 2018.] <https://www.farmakoterapie.cz/c1068/algoritmus-diagnostiky-a-lecby-osteoporozy>.
8. **Hernlund, E, a další.** Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013, Sv. 1-2, 8, str. 136.
9. **Kanis, J A, a další.** The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* May 2003, Sv. 32, 5, stránky 468-473.
10. **Haentjens, P, a další.** Meta-analysis: Excess Mortality After Hip Fracture Among Older Women and Men. *Ann Intern Med.* 16. Mar 2010, 6, stránky 380-390.
11. **Dolezal, T.** Farmakoekonomické aspekty prevence a léčby osteoporózy. *Postgraduální medicína.* 1 2009, str. 108.
12. **Stepan, J, Vaculik, J a Pavelka, K.** Hip Fracture Incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a Basis of the Country-Specific FRAX Model. *Calcified Tissue International.* 2012, Sv. 90, 5, stránky 365-372.

13. **Skala-Rosenbaum, J, a další.** Single-centre study of hip fractures in Prague, Czech Republic, 1997–2007. *Int Orthop.* Apr 2011, Sv. 35, 4, stránky 587–593.
14. **Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, et al.** Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* December 2013, 8, str. 137.
15. **WHA 51 document archive.** WHO. [Online] [Citace: 12. říjen 2019.] [http://apps.who.int/gb/archive/e/e\\_wha51.html](http://apps.who.int/gb/archive/e/e_wha51.html).
16. **SMOS.** *Společnost pro metabolická onemocnění skeletu.* [Online] © 2020. [Citace: 25. leden 2020.] <http://www.smos.cz/>.
17. **Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.** [Online] [Citace: 12. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>.
18. **Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.** [Online] [Citace: 12. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>.
19. **ČR, Ministerstvo zdravotnictví. Cenový předpis 1/2013/FAR. MZCR.** [Online] [Citace: 20. duben 2019.] [http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/cenova-regulace\\_1953\\_3.html](http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/cenova-regulace_1953_3.html).
20. **Zákon č. 261/2007 Sb., o stabilizaci veřejných rozpočtů.** [Online] [Citace: 12. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-261/zneni-20170701>.
21. **Vyhláška č. 273/2015 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2016.** [Online] [Citace: 13. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2015-273>.
22. **Vyhláška č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění.** [Online] [Citace: 13. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-376>.
23. **Informace k databázi registrovaných léčivých přípravků. SUKL.** [Online] [Citace: 27. listopad 2018.] <http://www.sukl.cz/informace-k-databazi-registrovanych-lecivych-pripravku>.
24. **Zákon České národní rady č. 550/1991 Sb., o všeobecném zdravotním pojištění.** [Online] [Citace: 15. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1991-550>.
25. **Vyhláška č. 426/1992 Sb., o úhradě léčiv a prostředků zdravotnické techniky.** [Online] [Citace: 14. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1992-426>.
26. **Vyhláška č. 57/1997 Sb., kterou se stanoví léčivé přípravky plně hrazené z veřejného zdravotního pojištění a výše úhrad jednotlivých léčivých látek.** [Online] [Citace: 14. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-57>.

27. **IOF statement on new IOM dietary reference intakes for calcium and vitamin D.** *Iofbonehealth*. [Online] [Citace: 22. září 2019.] <https://www.iofbonehealth.org/iof-statement-new-iom-dietary-reference-intakes-calcium-and-vitamin-d>.
28. **Ross, A C, a další.** The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 2011, Sv. 96, 1, stránky 53–58.
29. **IOF. Calcium and vitamin D in the elderly.** *Iofbonehealth*. [Online] 2017. [Citace: 25. září 2019.] <https://www.iofbonehealth.org/calcium-and-vitamin-d-elderly>.
30. **Dawson-Hughes, B, a další.** IOF position statement: vitamin D recommendations. Jul 2010, Sv. 21, 7, stránky 1151-1154.
31. **Francis, M D a Valent, D J.** Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. Jan-Mar 2007, Sv. 7, 1, stránky 2-8.
32. **Drake, T D, Clarke, B L a Khosla, S.** Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. Sep 2008, Sv. 83, 9, stránky 1032–1045.
33. **Kanis, J A, a další.** Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporos Int*. Jan 1995, Sv. 1, 5, stránky 1-13.
34. **Drug Approval Package: Actonel (Risedronate Sodium).** *FDA*. [Online] [Citace: 25. duben 2019.] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/98/20835\\_Actonel.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20835_Actonel.cfm).
35. **Vyhláška č. 589/2004 Sb., o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely** [Online] [Citace: 15. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2004-589>.
36. **Broulík, P D.** Terapeutická účinnost natrium alendronátu v léčbě osteoporózy. *Solen*. [Online] 2003. <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/05/02.pdf>.
37. **EPAR Zometa Authorisation details.** *EMA*. [Online] [Citace: 26. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zometa#authorisation-details-section>.
38. **EPAR Bonviva Authorisation details.** *EMA*. [Online] [Citace: 26. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bonviva#authorisation-details-section>.
39. **EPAR Aclasta Authorisation details.** *EMA*. [Online] [Citace: 28. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aclasta#authorisation-details-section>.
40. **Seznam léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění.** *SÚKL*. [Online] [Citace: 27. leden 2020.] <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>.

41. **EPAR Bonviva.** *EMA.* [Online] 14. srpen 2019. [Citace: 26. leden 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bonviva#product-information-section>.
42. **EPAR Aclasta.** *EMA.* [Online] 8. srpen 2019. [Citace: 26. leden 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aclasta>.
43. **Seznam hrazených LP/PZLÚ 1. 2.2016/DETIND1\_161201.** *SÚKL.* [Online] [Citace: 25. duben 2019.] <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-1-12-2016>.
44. **SPC Tevabone.** *SUKL.* [Online] 6. červen 2012. [Citace: 20. září 2019.] <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC32783.pdf>.
45. **EPAR Prolia Authorisation details.** *EMA.* [Online] [Citace: 27. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia#authorisation-details-section>.
46. **EPAR Preotact Authorisation details.** *EMA.* [Online] [Citace: 27. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/preotact#authorisation-details-section>.
47. **Seznam hrazených LP/PZLÚ k 1.3.2009/DETIND1\_090227.** *SÚKL.* [Online] [Citace: 25. duben 2019.] <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-hrazenych-lp-pzlu-k-1-3-2009>.
48. **Seznam hrazených LP/PZLÚ k 1.1.2014/DETIND1\_140101.** [Online] [Citace: 25. duben 2019.] <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-1-1-2014>.
49. **EPAR Evista Authorisation details.** *EMA.* [Online] [Citace: 27. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evista#authorisation-details-section>.
50. **Vyhláška č. 184/2001 Sb., kterou se mění vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 57/1997 Sb., kterou se stanoví léčivé přípravky plně hrazené z veřejného zdravotního pojištění a výše úhrad jednotlivých léčivých látek.** [Online] [Citace: 14. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2001-184>.
51. **EPAR Evista.** *EMA.* [Online] 10. červenec 2019. [Citace: 26. leden 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evista>.
52. **Vyhláška č. 532/2005 Sb. o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely.** [Online] [Citace: 15. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2005-532>.
53. **EPAR Protelos Authorisation details.** *EMA.* [Online] [Citace: 28. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protelos#authorisation-details-section>.
54. **Referrals Protelos Osseor\_EMA/235924/2014.** *EMA.* [Online] 20. leden 2019. [Citace: 28. duben 2019.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/protelos-osseor>.

55. **EPAR Forsteo Authorisation details.** *EMA*. [Online] [Citace: 28. listopad 2018.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo#authorisation-details-section>.
56. **Seznam hrazených LP/PZLÚ k 1.11.2009/DETIND1\_091030.** *SÚKL*. [Online] [Citace: 25. duben 2019.] <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-hrazenych-lp-pzlu-k-1-11-2009>.
57. **Seznam hrazených LP/PZLÚ k 1.12.2009/DETIND1\_091130.** *SÚKL*. [Online] [Citace: 25. duben 2019.] <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-hrazenych-lp-pzlu-k-1-12-2009>.
58. **Zákon č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím.** [Online] [Citace: 15. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1999-106>.
59. **Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů.** [Online] [Citace: 14. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2000-101/zneni-20170701>.
60. **Fuksa, L, a další.** Consumption of osteoanabolic drugs and strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in the Czech Republic in 2005-2011. *Acta Pol Pharm*. Mar-Apr 2014, Sv. 71, 2, stránky 329-335.
61. **Proč ženám po padesátce praskají kosti víc než mužům? Může za to osteoporóza.** *VZP ČR*. [Online] 18. říjen 2017. <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/proc-zenam-po-padesatce-praskaji-kosti-vic-nez-muzum-muze-za-to-osteoporoz>.
62. **SPC Bonviva.** *EMA*. [Online] [Citace: 24. listopad 2018.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bonviva-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bonviva-epar-product-information_en.pdf).
63. **Vytríšalová, M, Toušková, T a Fuksa, L.** Adherence k terapii osteoporózy v České republice – výsledky dotazníkového průzkumu. [Online] říjen 2017. [Citace: 2. březen 2018.] <https://www.prolekare.cz/tema/suplementace/detail/adherence-k-terapii-osteoporozy-v-ceske-republice-vysledky-dotaznikoveho-pruzkumu-8101>.
64. **Zdravotnická ročenka z roku 2016.** *UZIS*. [Online] [Citace: 26. leden 2020.] <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/zdroccz2016.pdf>.
65. **Bisfosfonáty a výskyt vzácné atypické fraktury femuru.** *SÚKL*. [Online] Oddělení farmakovigilance, 5. květen 2011. [Citace: 22. únor 2019.] <http://www.sukl.cz/vzacne-atypicke-fraktury-femuru-ucinek-cele-lekove-skupiny?highlightWords=Bisfosfon%C3%A1ty+riziko+atypick%C3%A9+fraktury+femuru>.
66. **Rosa, J, Palička, V a Býma, S.** Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018. [Online] 2018. [Citace: 22. duben 2019.] [http://www.smos.cz/wp-content/uploads/2019/12/dp\\_diagnosticke-a-terapeuticke-postupy-pro-praktiky-2018.pdf](http://www.smos.cz/wp-content/uploads/2019/12/dp_diagnosticke-a-terapeuticke-postupy-pro-praktiky-2018.pdf).

67. **Rosen, C J.** Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* Jan 2005, Sv. 20, 1, stránky 141-151.
68. **Yeam, C T, a další.** A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* Dec 2018, Sv. 29, 12, stránky 2623-2637.
69. **Reginster, J Y, Rabenda, V a Neuprez, A.** Adherence, patient preference and dosing frequency: Understanding the relationship. *Bone.* April 2006, Sv. 38, 4, stránky 1-22.
70. **Monda, V.** Improvement of Bone Physiology and Life Quality Due to Association of Risedronate and Anastrozole. *Front Pharmacol.* 12. Sep 2017, 8, str. 632.
71. **Compston, J.** UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017, Sv. 12, 1, str. 43.
72. **Wallach, S, a další.** Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* Oct 2000, Sv. 67, 4, stránky 277-285.
73. **Compston, J, a další.** Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 20. February 2009, Sv. 62, 2, stránky 105-108.
74. **Laius, O, a další.** Use of drugs against osteoporosis in the Baltic countries during 2010–2014. *Medicina.* 2016, Sv. 52, 5, stránky 315-320.
75. **Durden, E, a další.** Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporosis.* Dec 2017, Sv. 12, 1, str. 22.
76. **Vyhláška č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin.** [Online] [Citace: 13. říjen 2019.] <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-384>.
77. **Curtis, J R, a další.** Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States medicare population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Jul 2012, Sv. 64, 7, stránky 1054-1060.
78. **Laius, O, a další.** Trends in and relation between hip fracture incidence and osteoporosis medication utilization and prices in Estonia in 2004–2015. *Arch Osteoporosis.* Dec 2017, Sv. 12, 1, str. 48.
79. **Bangalore, S F, a další.** Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 120, 2007, Sv. 8, 120, stránky 713–719.
80. **SPC Fosavance. EMA.** [Online] [Citace: 25. duben 2019.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fosavance-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fosavance-epar-product-information_cs.pdf).

81. **Bone, H G, a další.** 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.* Jul 2017, Sv. 5, 7, stránky 513-523.
82. **Eriksen, E F, Díez-Pérez, A a Boonen, S.** Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: A systematic review. *Bone.* January 2014, 58, stránky 126-135.
83. **Camacho PM.** Guidelines, US. *AACE.* [Online] 2016. [Citace: 22. leden 2019.] <https://www.aace.com/files/postmenopausal-guidelines.pdf>.
84. **SPC Prolia. EMA.** [Online] [Citace: 28. listopad 2018.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_en.pdf).
85. **Fuksa, L a Vytrisalova, M.** Adherence to denosumab in the treatment of osteoporosis and its utilization in the Czech Republic. *Curr Med Res Opin.* 20. Aug 2015, Sv. 31, 9, stránky 1645-1653.
86. **Fahrleitner-Pammer, A, Papaioannou, N a Gielen, E.** Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Arch Osteoporos.* 12. Dec 2017, Sv. 12, 1, str. 58.
87. **Reyes, C, a další.** One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporosis Int.* October 2017, Sv. 28, 10, stránky 2997–3004.
88. **Ettinger, B, Black, D M a Mitlak, B H.** MORE Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA.* 1999, Sv. 282, 7, stránky 637–645.
89. **SPC Evista. EMA.** [Online] [Citace: 24. listopad 2018.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evista-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evista-epar-product-information_en.pdf).
90. **Reginster, J Y.** Cardiac concerns associated with strontium ranelate. *Expert Opinion on Drug Safety.* 1. Sep 2014, stránky 1209–1213.
91. **Reginster, J Y.** The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* Jun 2015, Sv. 26, 6, stránky 1667-1671.
92. **Martín-Merino, E.** Risk of venous thromboembolism among users of different anti-osteoporosis drugs: a population-based cohort analysis including over 200,000 participants from Spain and the UK. *Osteoporos Int.* Feb 2018, Sv. 29, 2, stránky 467-478.

93. **Silverman, S, a další.** The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) study: 2-year nonvertebral fragility fracture results. *Osteoporos Int.* Aug 2013, Sv. 24, 8, stránky 2309-2317.
94. **Langdahl, B L, a další.** Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int.* Sep 2016, Sv. 99, 3, stránky 259-271.
95. **Saag, K G.** Effects of teriparatide versus alendronate for testing glucocorticoid-induced osteoporosis: 36 months results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum. Arthritis Rheum.* Nov 2009, Sv. 60, 11, stránky 3346–3355.
96. **Glüer, C C, a další.** Comparative Effects of Teriparatide and Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Men: 18-Month Results of the EuroGIOPs Trial. *J Bone Miner Res.* Jun 2013, Sv. 28, 6, stránky 1355–1368.
97. **SPC Forsteo. EMA.** [Online] [Citace: 24. listopad 2018.]  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_en.pdf).
98. **Bielik, J, Jureček, L a Hroncová, D.** Epidemiologické a ekonomické aspekty osteoporózy. *Farmakoekonomika lieková politika.* 2010, Sv. 6, 1, stránky 25-28.
99. **Confavreu, C B, Szulc, P a Casey, R.** Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database. *European Journal of Endocrinology.* Apr 2012, Sv. 4, 166, stránky 735–741.
100. **Tasci, I, a další.** Assessment of geriatric predictors of adherence to Zoledronic acid treatment for osteoporosis: a prospective follow-up study. *Acta Clinica Belgica.* 2018, Sv. 73, 4, stránky 237-243.
101. **Martino, S, a další.** Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 1. Dec 2004, Sv. 96, 23, stránky 1751–1761.
102. **Vogel, V G.** The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* Jan 2009, Sv. 9, 1, stránky 51-60.
103. **Burge, R T, a další.** Hip and other fragility fracture incidence in real-world teriparatide-treated patients in the United States. *Osteoporos Int.* 2017, Sv. 28, 3, stránky 799–809.
104. **Specializovaná pracoviště pro léčbu osteoporózy. VZP ČR.** [Online] [Citace: 21. únor 2019.] <https://www.vzp.cz/pojistenci/zdravotnicka-zarizeni-a-specializovana-centra/specializovana-pracoviste/specializovana-pracoviste-pro-lecbu-osteoporozy>.

105. **Ročenky VZP ČR.** *VZP ČR.* [Online] [Citace: 15. březen 2019.] <https://www.vzp.cz/o-nas/dokumenty/rocenky>.
106. **Křeček, Štěpán.** Ekonomická analýza zdravotních pojišťoven v České republice. *Zdravotní pojišťovny.* [Online] 2017. [Citace: 9. září 2019.] <http://www.zdravotnipojistenci.cz/static/soubory/stranka-58/ekonomicka-analyza-zdravotnich-pojistoven-v-ceske-republice-2017-29.pdf>.
107. **Změny počtu pojištěnců jednotlivých zdravotních pojišťoven mezi 1.1.2015 a 1.1.2016 po krajích.** *MZd.* [Online] /[http://www.mzcr.cz/obsah/zmeny-poctu-pojistencu-jednotlivych-zdravotnich-pojistoven-mezi-112015-a-112016-po-krajich\\_3507\\_3.html](http://www.mzcr.cz/obsah/zmeny-poctu-pojistencu-jednotlivych-zdravotnich-pojistoven-mezi-112015-a-112016-po-krajich_3507_3.html).
108. **Změny počtu pojištěnců jednotlivých zdravotních pojišťoven mezi 1. 1. 2010 a 1. 1. 2012 po krajích.** *MZd.* [Online] /[http://www.mzcr.cz/dokumenty/zmeny-poctu-pojistencu-jednotlivych-zdravotnich-pojistoven-mezi-112010-a-1\\_6183\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/zmeny-poctu-pojistencu-jednotlivych-zdravotnich-pojistoven-mezi-112010-a-1_6183_1.html).