

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**SPOTŘEBA PODOBNÝCH BIOLOGICKÝCH
LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ (BIOSIMILARS)
V ČESKÉ REPUBLICĚ**

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Pavel Horký, PhD.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2021

Kristýna Vlachová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Pavlu Horkému, Ph.D za odbornou pomoc, cenné rady, věcné připomínky, trpělivost a vstřícnost při zpracování této diplomové práce. Poděkování patří také Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za poskytnutí dat pro analýzu. Poděkování patří také mé rodině, která mě podporovala a povzbuzovala.

Prohlášení

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

V Hradci Králové

.....

OBSAH

ABSTRAKT	6
ABSTRACT	8
ÚVOD	10
CÍL	10
TEORETICKÁ ČÁST	11
1 DEFINICE	11
1.1 BIOLOGICKÁ LÉČIVA.....	11
1.2 BIOSIMILÁRNÍ PŘÍPRAVKY.....	11
2 SPOTŘEBA	13
2.1 SPOTŘEBA.....	13
2.2 ORGANIZACE ZABÝVAJÍCÍ SE SPOTŘEBOU.....	15
2.3 FARMAKOVIGILANCE.....	17
2.4 SPOTŘEBA BIOSIMILARS VE SVĚTĚ.....	19
2.4.1 EPOETIN.....	19
2.4.2 ADALIMUMAB.....	19
2.4.3 INFLIXIMAB.....	19
2.4.4 ETANERCEPT.....	20
3 BIOSIMILÁRNÍ PŘÍPRAVKY	21
3.1 HISTORIE.....	21
3.2 VÝROBA BIOSIMILARS.....	23
3.2.1 METODA HYBRIDOMU.....	23
3.2.2 TESTY PODOBNOSTI.....	24
3.3 REGISTRAČNÍ PROCES.....	25
3.4 VÝHODY BIOSIMILARS OPROTI DŘÍVE POUŽÍVANÝM LÉČIVŮM.....	27
3.5 NEVÝHODY BIOSIMILARS.....	29
3.6 KLINICKÁ APLIKACE BIOSIMILARS.....	31
3.6.1 POUŽITÍ VYBRANÝCH BIOSIMILARS.....	32
3.6.2 PŘEHLED VYBRANÝCH BIOSIMILARS DOSTUPNÝCH I V ČR.....	68
PRAKTICKÁ ČÁST	76
4 METODIKA	76
5 LIMITACE	77
6 SPOTŘEBA BIOSIMILARS V ČR	78
6.1 EPOETIN.....	78
6.2 ADALIMUMAB.....	80
6.3 INFLIXIMAB.....	82
6.4 ETANERCEPT.....	84
6.5 SROVNÁNÍ ZKOUMANÝCH BIOSIMILARS.....	86
7 DISKUSE	89

ZÁVĚR.....	94
SEZNAM TABULEK.....	95
SEZNAM GRAFŮ	96
SEZNAM ZKRATEK.....	97
CITOVANÁ LITERATURA.....	98

ABSTRAKT

Spotřeba podobných biologických léčivých přípravků (biosimilars) v České republice

Autorka: Kristýna Vlachová

Vedoucí práce: PharmDr. Pavel Horký, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod: Biologická léčba je moderní alternativou k chemoterapeutikům zejména u pacientů s těžce léčitelnými chorobami autoimunitního původu, ale i u pacientů s jiným onemocněním. Biosimilars jsou biologické léčivé přípravky podobné originálním biologickým přípravkům. Jsou stále častěji využívanou skupinou léčiv v široké škále indikací. Nová biosimilars se na trh registrují každým rokem, jakmile vyprší patentová ochrana původního biologika. Předpokladem je, že spotřeba biosimilars i biologik v České republice (ČR) bude stoupat. Otázkou je, jakým dílem a v jakém rozsahu.

Cíl: Cílem diplomové práce byla analýza spotřeb biosimilárního epoetinu, adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v ČR v letech 2010–2020.

Metodika: Retrospektivní analýza spotřeby biosimilárního epoetinu, adalimumabu, infliximabu a etanerceptu bylo provedena pro dané časové období od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2020. Výběr konkrétních biosimilars byl proveden na základě jejich indikační šíře. Údaje o spotřebě byla získána z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). K analýze byla použita deskriptivní statistika. Spotřeba, uvedená v definovaných denních dávkách (DDD), byla následně přepočítána na relativní spotřebu (DID), což je definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den. Údaje o počtu obyvatel byly získány z Českého statistického úřadu.

Výsledky: Spotřeba zkoumaných biosimilars v ČR stoupá. Spotřeba biosimilárního adalimumabu narostla 6,5krát ve sledovaném období. U infliximabu se zvýšila spotřeba 4,7krát a u etanerceptu 1,5krát. Byl zaznamenán pokles (1,2krát) spotřeby biosimilárního epoetinu, ovšem stále má nejvyšší spotřebu (DID 1,3076) ze všech sledovaných biosimilars v posledním sledovaném roce. Na druhém místě se nachází adalimumab (DID 0,0035). Třetí místo patří etanerceptu (DID 0,0020) a poslední je infliximab (DID 0,0017).

Závěr: Do rostoucí spotřeby biosimilars se pravděpodobně promítá mnoho faktorů zahrnujících zejména důvěru lékařů, uskutečňování záměny originálního biologika za biosimilars, lékovou politikou dané země, nižší cenu oproti originálním přípravkům a propagaci jejich užívání. Klesající spotřeba epoetinů může být způsobena nežádoucími účinky či novou, levnější terapeutickou variantou. Podpora a šíření osvěty od lékařských komor a Státního ústavu pro kontrolu léčiv by mohly zajistit růst spotřeby biosimilars.

Klíčová slova: spotřeba léčiv, biosimilars, epoetin, adalimumab, infliximab, etanercept

ABSTRACT

Consumption of similar biological medicinal products (biosimilars) in the Czech Republic

Author: Kristýna Vlachová

Supervisor: PharmDr. Pavel Horký, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction: Biological treatment is a modern alternative to chemotherapeutics especially in patients with difficult-to-treat diseases of autoimmune origin, as well as patients with other diseases. Biosimilars are biological medicinal products similar to the original biologics. They are increasingly used in a wide range of indications. A new biosimilar drug is registered every year, as soon as the patent protection of the original biologics expires. The assumption is that the consumption of biosimilars and biologics in the Czech Republic will increase. The question is to what extent it will increase and what is the market share of biosimilars.

Objective: The aim of the diploma thesis was to analyze the consumption of biosimilar epoetin, adalimumab, infliximab and etanercept in the Czech Republic in 2010–2020.

Methods: A retrospective analysis of the consumption of biosimilars epoetin, adalimumab, infliximab and etanercept was performed from 1. 1. 2010 to 31. 12. 2020. The selection of specific biosimilars was made on the basis of their wide indication spectrum. Consumption data were obtained from the database of the State Institute for Drug Control (SÚKL). Descriptive statistics were used for the analysis. Consumption, given in defined daily doses (DDD), was then converted to relative consumption (DID), which is a defined daily dose/1000 inhabitants/day. Population data were obtained from the Czech Statistical Office.

Results: The consumption of the studied biosimilars in the Czech Republic is increasing. Consumption of biosimilar adalimumab increased 6.5 times. Consumption of biosimilar infliximab increased 4.7 times and consumption of biosimilar etanercept increased 1.5 times with etanercept. There was a decrease (1.2 times) in the consumption of biosimilar epoetin, yet it still has the highest consumption (DID 1.3076) of all monitored biosimilars in the last monitored year. In the second place is adalimumab (DID 0.0035). The third place belongs to etanercept (DID 0.0020) and last one is infliximab (DID 0.0017).

Conclusion: The growing consumption of biosimilars is likely to reflect many factors, including, in particular, the trust of physicians, the substitution of the original biological drug for biosimilars, the country's drug policy, the lower cost for biosimilars compared to the original products, and the promotion of their use. Decreasing consumption of epoetins may be due to side effects or a new, cheaper therapeutic option. Promoting and spreading awareness from medical chambers and the State Institute for Drug Control could ensure an increase in the consumption of biosimilars.

Key words: drug consumption, biosimilars, epoetin, adalimumab, infliximab, etanercept

ÚVOD

Biosimilars jsou biologické léčivé přípravky podobné originálním biologickým přípravkům. (1) V posledních letech se dostaly do popředí zájmů jako alternativa biologik. Biosimilars mohou extrapolovat indikace referenčního biologika po provedení testů podobnosti alespoň v jedné indikaci. (2) Hlavní terapeutické indikace biosimilars jsou autoimunitní onemocnění nádorového i zánětlivého původu. (1)

Biosimilars stejně jako biologika jsou přirozeně proměnlivá. Jsou produktem živých geneticky modifikovaných organismů jako jsou např. bakterie, kvasinky či zvířecí a lidské buněčné linie. (2) (3) Po skončení patentové ochrany originálního přípravku mohou být biosimilars uvedena do klinické praxe. (2) Biosimilars jsou registrována pouze centralizovaně. (4) Jedná se jedno z nejrychleji rostoucích farmaceutických odvětví, ze kterých se nejvíce rozvíjejí monoklonální protilátky. (1)

Spotřeba léčiv je součástí farmakoepidemiologického výzkumu. Popisuje distribuci léčiv, efektivnost marketingu, výši preskripce a užívání léčivých přípravků ve společnosti. (5) Má za cíl zajistit racionální preskripci dle medicíny založené na důkazu (Evidence Based Medicine; EBM). (6) Data pro analýzu pochází z databází lékových agentur, zdravotních pojišťoven, lékáren i nemocnic. (5)

Diplomová práce se zabývá spotřebou biosimilárních přípravků epoetinu, adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v ČR. Vybraná biosimilars lze rozdělit do dvou skupin léčiv, a to hormonální produkty – epoetiny (7) – a monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (TNF α) – adalimumab, infliximab a etanercept. (8)

CÍL

Cílem teoretické části diplomové práce je přiblížit problematiku biosimilars a zpracovat využití vybraných biosimilars v jednotlivých indikacích. Cílem praktické části je analyzovat spotřebu biosimilars epoetinu, adalimumabu, trastuzumabu, infliximabu a etanerceptu v ČR a diskutovat, zda se potvrdí očekávaný nárůst spotřeby a dostatečný podíl na trhu oproti originálním přípravkům.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Definice

1.1 Biologická léčiva

Biologické léčivo je produkováno živými bakteriemi nebo obsahuje části živých organismů. Biologika zahrnují rekombinantní proteiny, tkáně, geny, alergeny, buňky, krevní komponenty a vakcíny. Používají se k léčbě různých nemocí, např. anémie, chronické migrény, hepatitida typu B, hemofilie, revmatoidní artritidy a jiných. (9)

Na přípravu biologik je třeba živých organismů či jejich produktů. Strukturu biologik není možné přesně definovat. Mezi biologika obvykle řadíme proteiny či polypeptidy. Za různorodou strukturu vděčí hostitelské buňce, která je zodpovědná za procesy modifikující tyto proteiny při jejich produkci. Modifikace proteinů je důležitá, aby byly chráněny při transportu přes jednotlivé buněčné prostory. K další modifikaci může docházet při extrakci, čištění, formulaci lékové formy a skladování. Nečistoty ovlivňující vlastnosti biologik vznikají během výrobního procesu spolu s daným léčivým přípravkem. (1)

1.2 Biosimilární přípravky

Biosimilars jsou biologické léčivé přípravky podobné původním, originálním biologickým přípravkům. Stejně jako biologika jsou i biosimilars produktem živých organismů a jsou i stejně přirozeně proměnlivé. Definice jejich struktury je takřka nemožná, a to je jeden z hlavních důvodů, proč je není možné nazývat biogeneriky. Další z těchto důvodů je i fakt, že je třeba doložení preklinických a klinických studií v rámci registračního řízení, které porovnávají biosimilars s původním originálním biologickým přípravkem se zvláštním zřetelem na charakterizaci imunogenního potenciálu. (1)

Biosimilární léčivé přípravky jsou verze již existujících biofarmaceutik, pro které exspirovala exkluzivita na trhu. Mají dokázanou kvalitu, účinnost a bezpečnost, která se vyrovná referovanému biologickému originálnímu léčivu. (7)

„Biosimilars jsou tedy referenčnímu biologickému přípravku maximálně podobné, ale důležité je, že drobné rozdíly mezi biosimilárním a referenčním biologickým přípravkem nesmějí být klinicky významné.“ (2)

Biosimilars mají naprosto jinou velikost, molekulovou hmotnost a trojrozměrné struktury oproti referenčnímu přípravku. Nelze je tedy nazývat či přirovnávat ke generické verzi u chemických léčiv. Replikace složité proteinové struktury biologických léčiv ztěžuje výrobní proces. Biosimilars se vyrábí za použití živých buněk, čímž je brána variability výrobního procesu otevřena. (2)

Lepších účinků než u originálního biologického přípravku může být dosaženo různými úpravami např. sofistikovanější glykosylací. Takové látky lze nazývat biobetters. (10)

2 Spotřeba

2.1 Spotřeba

WHO definuje spotřebu léčiv jako nástroj pro popisování distribuce léčiv, určování efektivnosti marketingu a jeho strategie, předepisování a užívání léčivých přípravků ve společnosti se speciálním zřetelem k medicínským, sociálním a ekonomickým vztahům. (5) „Spotřeba léků vyjadřuje expozici léku ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a v určitém socioekonomickém prostředí.“ (11) Velikost spotřeby léčiv nebo různé kombinace léčivých látek mohou být signál pozitivního i negativního jevu ve farmakoepidemiologickém výzkumu. Spotřeba je ovlivňována farmakologickými faktory (zdravotní stav populace), tak i nefarmakologickými (socioantropologické, behaviorální a ekonomické). (5) Studium spotřeby léčiv má za cíl zajištění racionálního užívání léčiv v populaci dle pravidel EBM. Důraz je kladen na předepisování cenově dostupných léčiv v optimální dávce. (6)

Jednotky spotřeby léčiv se dají vyjádřit několika způsoby. Vyjádření spotřeby na ceny léčiv je vhodné u léčivých přípravků se stabilní cenou při zaměření na náklady na spotřebovaná léčiva. Vyjádření spotřeby na hmotnost účinné látky, počet jednotlivých lékových forem či počet dávek omezuje sledování celkové spotřeby v konkrétní ATC skupině léčiv. Počet jednotlivých lékových forem, počet dávek a počet receptů neumožní zjištění spotřebovaného množství účinných látek. Počet nemocných užívající léčivý přípravek je neuskutečnitelný, protože databáze v dnešní době neumí rozlišit jednotlivé osoby. (5)

Nejčastějším a nejvýhodnějším vyjádřením spotřeby je DDD neboli definovaná denní dávka. DDD se může použít pro longitudinální a ekologické studie stejně tak jako pro spotřebu v jednotlivých anatomicko-terapeuticko-chemických (ATC) skupinách a různých lékových formách. DDD se však může lišit od obvykle předepisovaných dávek. Ve většině případů totiž představuje udržovací denní dávku pouze u hlavní diagnózy a jiné využití nebere v potaz. (5) K DDD je třeba zvolit i vhodný relevantní denominátor, který v kontextu u zdravotnictví je například 1000 obyvatel a dnů nebo 100 dnů na lůžku. (12)

Jednotná metodika užívání ATC/DDD je důležitá pro možnost vzájemného srovnávání. Provádí se preferenčně přepočet $DDD / 1\,000$ obyvatel a den. V případě léků hrazených pojišťovnou lze použít přepočet $DDD / 1\,000$ pojištěnců a den. Ve zdravotnických zařízeních je přepočet $DDD/100$ ošetrovacích dnů, kde je zohledněna délka hospitalizace pacienta. (11) Benefity

systému ATC/DDD jsou flexibilita, internacionalizace a vědeckost. V Oslu se nachází úřadovna SZO pro lékovou statistiku a každý čtvrtrok se schází a diskutuje nad změnami hodnot DDD ale i ATC klasifikací. Systém ATC/DDD je nyní užíván na všech kontinentech a konkrétně se používá k vědecké analýze spotřeby léčiv. Lze jej také použít k odhadu velikosti populace, která se denně léčí zkoumanou léčivou látkou, a odhadu farmakoterapeutického ekvivalentu. (5)

Analýzu spotřeby provádíme na longitudinální či ekologické studii. Longitudinální studie se zaměřuje na vývoj spotřeby u jednoho subjektu v časovém úseku. Ekologická studie zase na kohortu s různým společenským či geografickým umístěním v jednom časovém období. Odhad farmakoterapeutického ekvivalentu se dělá z hodnot DDD léků ze stejné ATC skupiny. Hodnoty DDD se určují tak aby měly stejný ATC účinek. (5)

2.2 Organizace zabývající se spotřebou

Státní i soukromé organizace jsou zdrojem informací pro studie a analýzy spotřeby léčiv. (5) První sdružení zabývající se spotřebou léčiv ve světě bylo Drug Utilization Research Group DURG. Vzniklo v roce 1969 (11) jako sdružení dočasných expertů a rádců WHO. (13) Zavedlo systém ATC/DDD, který je od roku 1981 doporučený pro mezinárodní studie spotřeb léků. (11) Od svého začátku mělo DURG silnou vazbu na evropskou kancelář WHO, které si i nyní udržuje i Euro DURG. Jak rostli členové DURG, tak se rodil nápad na vytvoření organizace, která posílí DURG a bude zvyšovat svůj dopad na výzkum spotřeby léčiv. (13)

Evropské odvětví Euro DURG vzniklo v roce 1994. (11) Stalo se tak, protože WHO/Euro nemohlo podpořit WHO-DURG v tajemnických funkcích. Na desátém sjezdu International Society for Pharmacoepidemiology v roce 1994 ve Stockholmu, spoluorganizovaném WHO-DURG, byl zvolen prozatímní výbor EuroDURG. Na první schůzi v Maďarsku v roce 1996 formálně vzniklo EuroDURG. (14)

Členství v tomto sdružení je otevřené všem Evropským rezidentům. Legálně stanovená národní sdružení zabývající se spotřebou léčiv (DURG) v Evropě mají zabezpečené kolektivní členství. Valné shromáždění všech členů (13) se schází jednou ročně. (14) Volí výkonnou radu a každá země má jeden hlas. (13)

EuroDURG převzal cíle od DURG, a to podporovat výzkum spotřeby léčiv tak, aby se zlepšilo užívání léčiv tím, že se poskytne mezinárodní fórum pro komunikaci a kooperaci. Podporuje komunikaci a kooperaci mezi vědci, kteří se chtějí zabývat spotřebou léčiv a farmakoepidemiologií. Pomáhá osvojovat standardizované mezinárodní a národní metodologie k výzkumu spotřeby léčiv. Spolupracuje s nadnárodními a národními regulačními lékovými autoritami jako WHO a EU, Evropská rada, zdravotní pojišťovací agentury, farmaceutický průmysl, akademická pracoviště a profesní orgány prosazující výzkum spotřeby léčiv. Podporuje také začlenění výzkumu spotřeby léčiv do edukačních programů. (14)

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Spolupracující centrum Světové zdravotnické organizace pro metodologii lékové statistiky) vzniklo roku 1982 v Oslu. (11) Je financováno Norskou vládou. Hlavní aktivity tohoto centra je vývoj a udržování ATC/DDD systému, což zahrnuje:

- klasifikaci léků dle ATC systému;

- stanovení DDD pro léky, kterým byl přiřazen ATC kód;
- opravovat a korigovat klasifikační systém ATC a DDD;
- stimulování a ovlivňování praktického užití ATC systému spoluprací s vědci v oblasti spotřeby léků;
- pořádání tréninkových kurzů v ATC/DDD metodologii, přednášení v kurzech a seminářích pořádaných jinými organizátory;
- poskytovat technickou oporu v zemích, které si zakládají své národní lékové klasifikační systémy a budovat kapacitu v používání informací o spotřebě léčivých přípravků. (15)

V České republice je nejdůležitějším zdrojem informací o spotřebě léčiv SÚKL. Lze také použít údaje ze zdravotních pojišťoven, nemocnic, veřejných a nemocničních lékáren. (5) SÚKL má údaje o množství léků dodaných do lékáren distributory. Získává je díky povinnému hlášení. Spotřeby jsou sledovány každý čtvrt rok a vystavuje je se stejnou frekvencí na své webové stránce. Spotřeby nově registrovaných léčiv či nové skupiny léčiv nejsou přístupné až do nástupu generik. SÚKL chrání důvěrná data, a proto zveřejňuje spotřeby jako tzv. aglomerovaná data. Aglomerovaná data jsou údaje o spotřebě léčivých přípravků s 3 a více výrobci v jedné úrovni ATC skupiny. (11)

Ústav zdravotnických informací a statistiky ÚZIS sbírá data celostátní spotřeby léků vydaných na recept z povinných hlášení z pojišťoven od roku 1998. Sbírá také údaje o úhradě léku pojišťovnou, ale doplatek pacienta zahrnut není. Z těchto dat tedy není možné odvodit celkové náklady na léky. (11)

2.3 Farmakovigilance

Farmakovigilance se zabývá sběrem dat po uvedení nového léčivého přípravku na trh. Sleduje užívání léčivých přípravků v každodenní klinické praxi, hodnotí poměr rizik a přínosů daného léčivého přípravku a poskytuje informace zdravotnickému personálu. Přípravek je poprvé nasazen na širokou populaci za různých podmínek v různém stádiu nemoci. Nežádoucí účinky mohou být zjištěny až po nasazení léčivého přípravku velkému množství lidí. (16) Od všech evropských farmaceutických společností je zákonem vyžadováno nepřetržité monitorování užívání a působení jejich medikamentů. Musí si zajistit systémy, které sbírají, detekují a zpracovávají data. Práce hlavně s nežádoucími účinky je velmi důležitá. (7)

„Farmakovigilanční hlášení jsou důležitým zdrojem informací o nežádoucích vlivech léčiv na člověka a životní prostředí. Smyslem hlášení je poskytovat nové či závažné informace do farmakovigilančního systému zajišťujícího včasnou identifikaci rizik. Příslušná legislativa proto obsahuje požadavek na co nejrychlejší hlášení závažných případů a zavádí tzv. den nula.“ (17) Záznam o nahlášení nežádoucích účinků (NÚ) musí držitel neprodleně oznámit Státního ústavu pro kontrolu léčiv, což znamená maximálně 15 dnů ode dne nahlášení NÚ či podezření na něj. Lhůta 15 dnů se počítá ode dne nula. Den nula je pojem, který se objevil v pokynech Státního ústavu pro kontrolu léčiv PHV-1 k hlášení nežádoucích účinků u humánních léčivých přípravků ze dne 1.2. 2004. Je to den, kdy tento záznam obsahuje minimální požadované údaje a dozvěděl se o tom některý ze subjektů. Subjekt může být například zaměstnanec či spolupracovník držitele rozhodnutí o registraci, kvalifikovaná osoba zodpovědná za farmakovigilanci, zaměstnanec společnosti, se kterou držitel spolupracuje na výzkumu či marketingu apod. Den nula je vázán na den provedení rešerše, a nikoliv na den vložení záznamu do databáze. Rešerše z databáze se má provádět minimálně jednou týdně. Den zhotovení rešerše z databáze je tedy nultý den 15denní lhůty na nahlášení NÚ či podezření na něj Státního ústavu pro kontrolu léčiv. (17)

Sběr dat ve farmakovigilanci má více zdrojů. Jedná se o spontánní hlášení nežádoucích účinků od zdravotnického personálu či pacientů, klinická hodnocení a epidemiologické studie, publikovanou světovou medicínskou literaturu, farmaceutické společnosti, statistiky zdravotnické a populační a informace o spotřebách léčivých přípravků. (16)

U každého nového léčiva na trhu musí společnost nechat schválit i Risk Management Plan (RMP). Tento plán musí být schválen evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA). Je

nedílnou součástí marketingové autorizace na trhu. Plán na koordinaci rizik obsahuje detailní popis systému řízení rizik, což zahrnuje přesné postupy při zjištění nových poznatků ohledně léčiva, aplikování opatření, které jsou potřeba na minimalizaci či prevenci potenciačního rizika léku. U biosimilárních léků RMP se opírá o bezpečnostní profil referenčního léčiva či jakoukoliv studii provedenou na referenčním přípravku. Po registraci je RMP publikován v European Public Assessment Report a musí být updatován po celou dobu léku na trhu. Společnosti dále musí připravovat pravidelná hlášení na revizi veškerých dostupných dat. Hlášení se nazývají Periodic Safety Update Reports. Jejich smyslem je detekovat a přehodnocovat změny na risk-benefit rovnováze. Mohou být vyžadovány i dodatečné Post-Authorisation Safety Studies. (7)

Pro každý nežádoucí účinek reportovaný u biologik je podstatná přesná identifikace léčivého přípravku i s ohledem na výrobu. Přesně z tohoto důvodu v každém reportu na nežádoucí účinek u biologických léčiv požaduje legislativa EU název přípravku a sériové číslo neboli šarže přípravku. Nová evropská farmakovigilanční legislativa zajišťuje, že v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) a příbalovém letáku nechybí černý symbol a věta o tom, aby byly všechny nežádoucí účinky reportovány. Platí to pro všechny nové léčivé látky. (7) V novele Zákona o léčivech se píše následující: „Ústav činí opatření za účelem jednoznačné identifikace každého biologického léčivého přípravku. Jde především o název a číslo šarže biologického léčivého přípravku předepisovaného nebo vydávaného na území České republiky, který je předmětem hlášení podezření na nežádoucí účinek, prostřednictvím sběru a vyhodnocování informací včetně možnosti následného dotazování u toho, kdo hlášení podezření na nežádoucí účinek podal“ (hlava V, paragraf 93c) (18)

Pokud v hlášení chybí důležité informace, Farmakovigilanční oddělení Státního ústavu pro kontrolu léčiv zpětně kontaktuje hlásitele a vyvine maximální úsilí k získání chybějících dat. Ve všech státech EU jsou nastavována pravidla nahlašování biologických léčivých přípravků stejně jako v ČR. (18)

EMA je zodpovědná za rozvoj a údržbu EudraVigilance, což je evropská síť pro zpracování dat a systém správy pro hlášení a hodnocení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků, které byly registrovány nebo studovány v klinických studiích v Evropském hospodářském prostoru. V rámci EudraVigilance jsou nežádoucí účinky reportovány agentuře EMA a národním autoritám. Reportování zajišťují farmaceutické firmy, zdravotníci (lékaři, farmaceuti,

sestry) či pacienti. Nežádoucí účinky se také mohou dostat do registru formou získání z celosvětové vědecké literatury přes důsledný, aktivní screening. (7)

2.4 Spotřeba biosimilars ve světě

2.4.1 Epoetin

První generace biosimilars (epoetin, filgrastim, somatotropin) obsadila 10 % podíl celkové spotřeby do 1 roku od vstupu na evropský trh. (19) V 10 evropských zemích (7 severních a 3 centrální) dosáhly epoetiny více jak 25 % podílu biosimilárního epoetinu na trhu. V 5 evropských zemích dosáhl podíl dokonce 50 %. Podíl na trhu se liší pravděpodobně díky různým zdravotním systémům, jiným tlakům na ceny a případné absenci taktik prosazující užívání biosimilars. (20)

V Německu a Švédsku biosimilární epoetin úspěšně obsadil 60 % trhu s epoetinem koncem roku 2011. (21) Německo ušetřilo 60 mil. eur v prvním roce vstupu biosimilárního epoetinu na trh. (20) V UK, Francii a Itálii se jednalo pouze o méně jak 20 % podíl. (21) Ve Francii nebyl tlak na nízkou cenu biosimilárního epoetinu, což vedlo k menšímu podílu na trhu. Vše se změnilo v roce 2013, kdy byly epoetiny zahrnuty do poplatků za dialýzu, což vedlo k větší oblibě biosimilars. (20)

2.4.2 Adalimumab

První biosimilární adalimumab byl v Kanadě zaregistrován v roce 2016. Stojí přibližně ½ ceny originálního léčivého přípravku. Je odhadováno, že kdyby bylo alespoň 10 % celkové spotřeby adalimumabu nahrazeno biosimilars, tak se ušetří 41 mil USD. (22)

V USA je adalimumab jeden z nejvíce předepisovaných biologik. (23)

V Bulharsku po zavedení biosimilars (adalimumab, infliximab, etanercept, rituximab) na trh stoupla spotřeba z 0.5868 to 2.7215 DDD/1000obyvatel/den. (23)

2.4.3 Infliximab

V prvních 15 měsících od registrace prvního biosimilárního infliximabu v Jižní Koreji jím byla léčena 1/5 všech pacientů užívajících infliximabu. V roce 2015 bylo ze všech 20 976 pacientů užívajících anti-TNF α terapii léčeno 983 biosimilárním infliximabem. (24) Odhadované ušetření výdajů za šestileté (2012–2018) působení biosimilárního infliximabu na trhu je odhadováno na 82–114 mil USD. (19)

V Maďarsku před vstupem biosimilárního infliximabu zabírala terapie originálním infliximabem 59,6 % všech pacientů s ulcerózní kolitidou a 49,7 % s Crohnovou chorobou. Po expiraci patentu a zavedení biosimilars se podíl infliximabu rozrostl na 63.8 % v terapii ulcerózní kolitidy a 51.3 % v terapii Crohnovy choroby. (25)

Dánsko dokázalo snížit 2/3 výdajů, tím, že zavedlo povinné zaměňování originálního na biosimilární infliximab. (26) V roce 2015 se zaregistroval první biosimilární infliximab. Rok poté zabíralo biosimilars Remsima již 97,6 % trhu infliximabu. Jakmile se na trhu objevilo levnější biosimilars Inflectra, obsadila koncem roku 2017 98.5 % podílu na trhu. (27)

K roku 2017 v Norsku náleželo biosimilárnímu infliximabu dokonce 90 % podílu celkového infliximabu na trhu. (28)

Naproti tomu USA naprosto selhalo. V roce 2018 dosáhla biosimilars pouze 9 % z plánu na ušetření výdajů. Konkrétně se jednalo o 91 mil. USD z plánovaného 1 mld. USD. (26) Dohromady tato zjištění naznačují, že v USA jsou současné úspory nedostatečné k široké podpoře užívání biosimilárního infliximabu. K dosažení úspor, jaké mají evropské země je třeba reformovat systém farmaceutického trhu. (29)

2.4.4 Etanercept

Implementace biosimilárního etanerceptu byla ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irsku na začátku jeho registrace v roce 2016 pomalá s 44 % podílem na trhu etanerceptu, což se nyní velmi rychle změnilo. Odhadem ušetřil National Health Service v roce 2017/2018 200 mil liber. Do konce roku 2021 si dal za cíl ušetřit 300 mil liber. Spojené království dosáhlo 2 roky po registraci 75 % implementace biosimilars na trhu etanerceptu. V jiných zemích je podíl biosimilars méně než 25 %. (30)

Dánsko v prvním měsíci od zavedení biosimilars dosáhlo 15 % podíl na trhu s etanerceptem. V roce 2017 podíl narostl na 85 % celkové spotřeby etanerceptu. Tím, že registrované biosimilars Benepali nemá schválené všechny indikace originálního Enbrelu, tak 100 % použití pouze Benepali není možné. (27)

3 Biosimilární přípravky

3.1 Historie

První biosimilární přípravek byl lidský rekombinantní růstový hormon somatotropin od společnosti Sandoz pojmenovaný Omnitrope. Společnost zažádala o autorizaci pomocí „well-established medicinal use“ cesty s odkazem na referenční léčivý přípravek Genotropin od firmy Pfizer. (31) Omnitrope započal novou éru biosimilárních přípravků na evropském trhu. (7)

V červnu roku 2003 EMA doporučila autorizaci přípravku Omnitrope na trh. Evropská komise jej však zamítla a odmítla vydat povolení na trh. Dle Evropské komise měla forma Sandoz využít k autorizačnímu procesu cestu „essential similarity“ místo „well-established medicinal use“. Oficiální proces musel být vykonán v koordinaci s evropským tribunálem, aby bylo zrušeno rozhodnutí komise. V březnu 2004 byl přijat rozsáhlý oficiální rámec, dle kterého se postupuje u biosimilárních přípravků. V červenci téhož roku Sandoz znovu zažádal o autorizaci na trh pro přípravek Omnitrope. EMA předložila druhé kladné stanovisko v lednu 2006, což vedlo ke schválení přípravku Omnitrope na trh 12. dubna 2006. (7)

Valtropin, somatotropinový biosimilární přípravek, byl schválen krátce po přípravku Omnitrope. Podobným způsobem jako u jiných biologických léčivých přípravků, podléhají všechna biosimilars stejnému přesnému vědeckému posouzení ze strany EMA. Tyto dva licencované přípravky, Omnitrope a Valtropin, byly pionýry na rostoucím trhu s biosimilárními přípravky a vydláždily cestu spoustě jiným firmám zabývajícím se biosimilars. Mezi léty 2005 a 2006 EMA vydala guideliny a registrační proces, přímo specifický pro biosimilars. (31)

Registrace biosimilars se v dalším roce odvíjely od vypršení licence originálních biologických léčiv. V roce 2007 byl na řadě epoetin. Od srpna do prosince bylo schváleno 6 biosimilárních přípravků epoetinu. Biosimilars filgrastimu získalo registraci roku 2008 a do roku 2014 bylo registrováno 8 biosimilárních léčiv. S účinnou látkou infliximab v roce 2013 se zaregistrovala 2 léčiva, stejně jako pro follitropin alfa. Do roku 2016 byly zaregistrovány po jednom biosimilárním léčivu insulin glargin a etanercept. (7) Celkově v roce 2016 EMA přijala 23 biosimilárních přípravků v různých terapeutických oblastech. (31) Společnosti, které se zaměřily na biosimilars a úspěšně zaregistrovaly své produkty byly následující: Sandoz, Medice, Hexal, Hospira, Stada, AbZ-Pharma, Ratiopharm, Teva, Apotex, Accord Healthcare,

Celltrion, Finox Biotech, Eli Lilly, Samsung Bioepis. (7) Moderním trendem v oblasti biosimilars jsou nyní antitumorózní látky či FSH neboli folikuly stimulující hormon. (31)

Rozhodnutí EMA je validní ve všech státech Evropské unie (EU). Každá země EU má autorizaci k nacenění biosimilars nezávisle na sobě, ale jednotlivé země nemohou rozhodovat o autorizaci biosimilars na trh nezávisle na verdiktu od EMA. (31)

V Japonsku bylo také prvním schváleným biosimilars růstový hormon somatotropin. Přípravek od společnosti Sandoz zvaný Somatropin BS byl zaregistrován v červnu 2009. Do roku 2015 bylo v Japonsku schváleno 7 biosimilars, mezi kterými byly například insulin, tumor nekrotizující faktor-inhibitor, G-CSF-faktor stimulující kolonie granulocytů a mnoho dalších. (31)

V USA FDA schválila Zarxio (filgrastim) od společnosti Sandoz, aby byl jakožto první biosimilární přípravek vpuštěn na trh 6. března 2015. Což bylo zhruba 5 let poté, co byl podepsán the Affordable Care Act, zvaný také Obamacare, v roce 2010. (31)

3.2 Výroba biosimilars

Biosimilars mají velmi různorodou strukturu, která zpravidla obsahuje velké množství molekul. (2) Tím, že se jedná převážně o polypeptidy či bílkoviny, (7) je třeba myslet i na vytváření terciální a kvarterní struktury, (2) jejich skládání a na cukerné či karbohydrátové skupiny, které mohou být připojeny v různých místech řetězce. (7) Jsou abnormálně závislé na okolním prostředí a velmi nestabilní. Biologické přípravky jsou vyrobeny rekombinantní DNA technologií či kontrolovanou expresí genů, které kódují biologicky aktivní proteiny u prokaryot a eukaryot. Mohou být vyrobeny i metodou hybridomu. (2) Všechna biologika a tím pádem i biosimilární léčiva jsou produktem živých organismů. Molekuly léčiva proto musí být separovány od jiných molekul nacházejících se v živých buňkách či organismech. (7)

Do bakteriální, kvasinkové či savčí DNA je insertován gen proteinu. Díky inserci je produkováno velké množství proteinu, který je z buněk extrahován a dále zpracováván. Je třeba protein očistit a připravit z něj roztok. Poslední fáze výroby je správné skladování a nakládání s biologikem. Stabilita a aktivita může být ovlivněna mnoha chemickými reakcemi jako například oxidací, deaminací, denaturací a agregací. Složitost a komplexnost přípravy biologika znemožňuje různým firmám vytvořit zcela identický biologický přípravek. (2)

Ne všechna biologická léčiva budou mít biosimilars. Vysoká cena vědy, výzkumu a výroby je vždy brána v potaz vzhledem k potencionálnímu trhu, počtu pacientů na trhu. Referenční originální biologika i biosimilární léčiva jsou vyráběna pod pečlivě kontrolovanými podmínkami, aby se zajistila stálá kvalita vyráběného produktu. Tyto kontrolované podmínky výroby se nazývají Good Manufacturing Practice (GMP) neboli správná výrobní praxe. Inspekce ohledně GMP jsou koordinovány agenturou EMA a prováděny národními regulačními agenturami. Díky stále novější technologii jsou biosimilární léčiva většinou lépe charakterizována, než byla jejich referenční biologika v době jejich prvního schvalování před 10–20 lety. (7)

3.2.1 Metoda hybridomu

Metoda hybridomu nebo spíše technologie hybridomu zajišťuje produkci velkého počtu monoklonálních protilátek. Antigen je vpraven do těla myši, kde vyvolá imunitní odpověď. B buňky (bílé krvinky) produkují protilátky, ty se navážou na antigen a jsou extrahovány z těla myši. Protilátky vyprodukované myši se smíchají s myelomem, což jsou nesmrtelné rakovinné buňky B buněk. Vzniká nesmrtelná stále identická buněčná linie zvaná hybridom. (32)

3.2.2 Testy podobnosti

Základní princip, který doprovází výrobu biosimilars na každém kroku je jejich podobnost s originálním léčivem. Podobnost je provedena řadou testů. Výsledky testů podobnosti musí dokázat, že není signifikantní rozdíl v kvalitě, účinnosti a bezpečnosti mezi originálem a biosimilars. (7)

Test podobnosti, který je požadován pro každé nové biosimilars na trhu, je považován za komplikovaný a obtížný. Avšak dnes jsou již k dispozici sofistikované a přesné nástroje, které nám umožňují přesnou charakterizaci produktu. Když je potřeba, lze provést neklinické a klinické testování na potvrzení podobnosti klinické bezpečnosti a účinnosti. Prvním krokem po vytvoření vlastní kvalitní molekuly a výrobního procesu je prokázání podobnosti v kvalitě. Kvalitativní podobnost je podobnost fyzikálně-chemická a biologická. Provádí se pomocí série testů, které se zaměří na čistotu potencionálního biosmilars a jeho fyzikálně-chemickou a biologickou kvalitu. Tento způsob je nutné provést větším množstvím analytických metod. (7)

Modifikace výrobního procesu proběhne, pokud jsou nalezeny rozdíly v analytickém testování zmíněném výše. Modifikace probíhá do té doby, než lze výsledný produkt uspokojivě porovnat s referenčním léčivem. Pokračuje v každé fázi výroby, dokud se finální biosmilars neshoduje s originálem v kvalitě požadované agenturou EMA. (7)

Originální biologické léčivo je často použito ve více indikacích. Mechanismus účinku je stejný pro různé indikace. Je možné, že demonstrace klinické podobnosti dokázaná na jednu indikaci se může vztahovat i na další indikace. Vztažení musí být vědecky ospravedlnitelné. Takto vztáhnout indikaci je proveditelné, pokud je míra podobnosti mezi biosimilárním léčivem a referenčním léčivem vysoká. (7)

Po schválení se občas stane, že je třeba výrobní proces změnit. Když jsou změny zakomponovány do výrobního procesu, je třeba demonstrovat bezpečnost, účinnost a kvalitu. Každá změna musí být provedena tak, aby výsledný produkt nezměnil povahu biosimilárního léčiva a jeho podobnost s referenčním léčivem. Podobnost léčiv se musí znovu otestovat. (7)

3.3 Registrační proces

V EU jsou biologika i biosimilars vždy registrována pouze centralizovanou procedurou. (4) Biosimilární přípravky jsou schvalovány individuálně v závislosti na typu molekuly, míře purifikace a možnostech její charakterizace. Dle předpisu* pro schvalování biosimilars obsahující monoklonální protilátky je nutný individuální přístup k jednotlivým přípravkům. Klinické testování je doporučeno provést na nejcitlivější indikaci/populaci dle zkušeností s referenčním léčivem. Dávkování i způsob podání mají být totožné s referenčním léčivem, při odlišnostech je nutné zdůvodnění a další zhodnocení. Na biosimilars jsou kladena přísná kritéria, aby byla zaručena bezpečnost pro pacienty. (3)

EMA vyžaduje pro registraci biosimilars předložení řízení rizik v souladu s platnou legislativou EU. Žadatelé musí předložit komplexní pojetí toho, jak se bude zkoumat a zajišťovat bezpečnost po uvedení léčiva na trh. Toto komplexní pojetí také zahrnuje pozorování vzácných a závažných nežádoucích účinků, které se předpokládají na základě mechanismu účinku léčiv. Dále je kladen důraz na imunogenicitu, a i detekci nových bezpečnostních signálů. V případě pochybností o bezpečnosti či účinnosti může dojít k odebrání registrace léčiv a jeho stažení z trhu. Takový postup se netýká pouze biosimilars, ale stejný důraz na bezpečnost a účinnost je kladen na biologická léčiva, právě díky jejich složité farmakologické aktivitě a celkové komplexnosti. (2)

Pokud se biosimilární přípravek významně liší od referenčního, je nutno použít standardní schvalovací proces pro biologické přípravky. Když se jedná o strukturně jednodušší molekulu, může se klinické hodnocení účinnosti vynechat za podmínky, že z fyzikálně-chemické a biologické podobnosti i se srovnáním farmakokinetických parametrů lze obhajitelně usoudit klinickou podobnost. V každém jiném případě musí výrobce předvést srovnatelnou účinnost a bezpečnost přípravku v minimálně jednom randomizovaném dvojitě zaslepeném klinickém testování s paralelními skupinami. Bez dostatečné statistické síly zkoumané populace a dostatečné časové délky hodnocení nebudou klinické výsledky brány v potaz. (3)

*EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf

Osvojení indikací referenčního přípravku biosimilárním léčivem je možné pouze po průkazu identického mechanismu účinku. U biosimilárních přípravků, kde se mechanismus účinku odlišuje, může EMA žádat o provedení samostatných klinických hodnocení. Z tohoto důvodu mohou mít biosimilars zaregistrované méně indikací než originální přípravky. (3)

Nomenklatura u biosimilars vzbuzuje mnohé debaty odborníků. Odlišné generické názvy by usnadnili farmakovigilanci, ale zároveň by byl popřen generický aspekt biosimilars. Předpisy EMA umožňují biosimilars s prokázanou podobností používat stejný název jako má originální přípravek, čehož marketingově využívají výrobci pro zdůraznění podobnosti s originálem. Současně využívají vlastní výrobní název k podpoře předpisování přípravku a jeho vymezení vůči originálu. (3)

Informaci, že se jedná o biosimilární přípravek, lze nalézt až v SPC v oddíle 5.1. Farmakodynamické vlastnosti. V příbalové informaci pro pacienty tato informace úplně chybí. V jiných zemích bylo zavedeno speciální pojmenování pro odlišení biosimilars. (3) Unikátní předpony, přípony a koncovky jsou vytvořené k prevenci neúmyslného zaměnění biosimilars. (33) Australská Therapeutic Goods Administration požaduje po výrobci, aby měl přidělen třípísmenný kód od WHO komise pro mezinárodní nechráněné názvy. Tento kód spolu s příponou sim- je přiřazen k generickému názvu originálního léčiva (např. „infiximab simfar“). V Austrálii také požadují, aby byl přípravek jasně označen jako biosimilars v příbalové informaci pro pacienty. (3) FDA naopak požaduje odlišení biologika a biosimilárního přípravku koncovkou o 4 písmenech. Například léčivý přípravek Erelzi s biosimilárním přípravkem Enbrel. Jméno látky v Enbrel nechráněné obchodní značkou je etanercept-szss. (33)

3.4 Výhody biosimilars oproti dříve používaným léčivům

IGES sídlící v Berlíně provedl studii zabývající se úsporou peněz po použití biosimilars. V časovém rámci roku 2007–2020 se zabýval 8 zeměmi EU: Německem, Francií, Velkou Británií, Itálií, Polskem, Rumunskem, Švédskem a Španělskem. Výzkum byl zaměřen na 3 skupiny biologik: erythropoetin (EPO), faktor stimulující granulocytární kolonie (GCSF) a ty monoklonální protilátky (MAB), které mají nejvyšší prodej na místních farmaceutických trzích. Modelové kalkulace jsou založené na epidemiologickém předpovídání poptávky a ekonomickém předpovídání vývoje cen biosimilars a referenčních přípravků. Výsledkem studie je nárůst souhrnné spotřeby biologik o 124 % pro MAB, 52 % pro GCSF a 12 % pro EPO do roku 2020. Za předpokladu, že biosimilars ještě nebyla uvedena na trh, by náklady za léčbu rostly stejným tempem. Úspory díky biosimilars byly předpovězeny na částku 11,8 mld. – 33,4 mld. euro. Doporučuje se zajištění rychlého vstupu biosimilars na trh hned, jak to patentová ochrana originálního přípravku dovolí. (34)

Tabulka 1 Výhody biosimilars

Výhody biosimilars nad chemickou léčbou	Výhody biosimilars nad biologiky
mechanismus účinku snižuje riziko vedlejších nežádoucích účinků	konkurenční tlak na cenu referenčních biologik
zasahuje přesně do patofyziologického procesu nemoci (míří přímo na receptor, transportní protein či enzym)	úspora nákladů na léčbu, což je výhodné pro nemocnice
přísný schvalovací proces	povinné snížení úhrady

Zdroj: (1); (34); (35); (3) (přepřacováno z textu do tabulky)

V roce 2008 byly mezi top 10 léky s nejvyšším obratem zařazeny pouze 2 biologika. (35) V roce 2012 se jednalo o 7 biologik. (3) V tomtéž roce byly prodeje biologických léčiv na celém světě odhadovány na částku 170 mld. USD. Tato částka je zhruba 18 % všech farmaceutik. (35) Podíl biologik sice následující rok klesl na 4, ale stále se řadí mezi nejúspěšnější léky vůbec. (3)

Mandatorní snížení úhrady pro první biosimilární přípravek je 15 % v porovnání s referenčním biologikem. (35) Realistické očekávání je ovšem větší, a to na 20–25 % poklesu ceny oproti

originálnímu biologiku. (3) I přes menší snížení úhrady oproti generickým léčivům, kde může jít až o 80 %, byla předpovídána úspora 343 mil Kč za rok 2012 pro všechny anti-TNF α zařazené do referenční skupiny. (35)

Důvěra hraje velkou roli při použití biosimilars v terapii. Například v pediatrické populaci je somatostatin podáván dlouhodobě a lékaři jej neradi zaměňují za biosimilars. Naopak filgrastim se používá krátkodobě a v nemocničním prostředí. Důvěra v biosimilární filgrastim vzrostla do té míry, že byl zařazen do první linie terapie např. ve Velké Británii. (35)

3.5 Nevýhody biosimilars

Pro rok 2020 se předpokládá pouze 10 % podíl biosimilars na trhu (11-25 mld. USD). Za tak nízký předpokládaný podíl můžou faktory vypsány v tabulce 2. (35)

Tabulka 2 Nevýhody biosimilars

Nevýhody biosimilars nad chemickou léčbou	
dlouhý výrobní cyklus	malá konkurence výrobců
vyšší náklady na výzkum, výrobu a zaměstnance	limitace použití u nových pacientů
vysoké riziko neúspěšného vývoje	vysoká cena
autoimunitní nežádoucí účinky	menší množství léčených pacientů

Zdroj: (1); (36) (přepřacováno z textu do tabulky)

Rozdíl mezi výrobou generik a biosimilars je z finančního hlediska obrovský. Náklady na biosimilars jsou mezi 40–300 mil. USD, přitom generika stojí 1–4 mil. USD. (35) Výroba biosimilars není jednoduchá. Primární struktura bílkoviny, která se složí ve finální léčivý přípravek je dána sekvencí DNA bází. Problematická je sekundární a terciární struktura, která se odvíjí od produkující buněčné linie a může se měnit dle výrobních podmínek jako je koncentrace živin, parciálních tlaků plynů či teploty. Další úskalí následuje při procesu separace a čištění či formulace do finální lékové podoby. Při jakékoliv změně některého z výše uvedených výrobních parametrů je nutné specifické schválení jak v EU, tak i v USA. (3)

Proces registrace biosimilars je složitý, nákladný, a ne vždy úspěšný. Pouze velké farmaceutické firmy, které mají zkušenost s biotechnologickou výrobou, si mohou dovolit uvažovat o vstupu biosimilars na trh. (3) Je třeba doložit studie fáze I a III a poregistrační monitoring, kdežto u generik stačí pouze bioekvivalenční studie. (35) Aktuálně nastavený proces schvalování biosimilars není dostatečně proaktivní směrem ke zvýšení klinické účinnosti obměnou molekuly léčiva. Primární cíl klinických studií biosimilars nejsou benefity pro pacienta, protože ty byly dokázány u referenčního léčiva. Naopak cílem je prokázat, že biopodobný přípravek je stejně bezpečný a účinný jako referenční biologikum. Rozdíly mezi molekulami vedoucí k vyšší bezpečnosti mohou být akceptovány v procesu schvalování biosimilars, ale musí být náležitě okomentovány. Mezi takové rozdíly lze zahrnout např. vyšší čistotu, nižší imunogenicitu atd. (3)

Nahrazení referenčního přípravku biosimilárním neprobíhá v zemích EU, protože žádná z evropských zemí nepotvrdila zaměnitelnost referenčního produktu a biosimilárního přípravku. Použití biosimilars zůstává doporučováno u nově indikovaných pacientů, a ne u pacientů kompenzovaným originálním biologickým přípravkem. (35)

Mechanismus účinku biologik může zapříčinit nežádoucí účinky. Dosud není plně objasněno, do jaké míry jsou biologika spojována s infekcemi a malignitami. Biologika používaná k léčbě ulcerózní kolitidy jsou považována v zásadě za bezpečná. Absolutní kontraindikace dle agentury EMA jsou již známé. Zahrnují hypersenzitivitu, rozsáhlé srdeční selhání a aktivní sepsi. (36)

3.6 Klinická aplikace biosimilars

Biologické přípravky jsou dostupné na trhu již více než 30 let. Hormonální produkty se aplikují v léčbě hormonálních poruch růstu, anémie, diabetu a neutropenii vyvolanou chemoterapií. Beta interferony se používají k léčbě roztroušené sklerózy. Faktory krevního srážení nacházejí využití například v léčbě hemofilie. Enzymy mají rozmanité využití zahrnující terapii vzácné Gaucherovy choroby. Vakcíny slouží k prevenci mnoha nemocí, například těch způsobených lidským papillomavirem. (7) Monoklonální protilátky se primárně používají v léčbě různých druhů rakoviny a autoimunitních onemocnění. (7) Mají široké využití a mnoho podskupin. V České republice se u idiopatických střevních zánětů konkrétně používají: protilátky anti-TNF α , protilátka proti integrinovým receptorům a interleukinové protilátky. (10) V oblasti vybraných nádorových onemocnění se od roku 2017 v praxi setkáme s biosimilární terapií rituximabem či trastuzumabem. (2) Dostupnost nízkonákladového biosimilars trastuzumabu má ohromný potenciál značně zlepšit naději na přežití. (37)

Tabulka 3 Rozdělení biologických léčiv

Rozdělení biologických léčiv	
hormonální produkty	růstový hormon
	erythropoetin
	insulin
	GCSF
imunomodulátory	beta-interferon
monoklonální protilátky	chimérické (přípona „-ximab“)
	humanizované („-zumab“)
	humánní („-umab“)
	myší („-omab“)
faktory krevního srážení	faktor VII
	faktor IX
enzymy	
vakcíny	

Zdroj: (7); (38) (přepřacováno z textu do tabulky)

3.6.1 Použití vybraných biosimilars

3.6.1.1 Crohnova choroba

3.6.1.1.1 Charakteristika

Crohnova choroba (CD) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění střev. Toto onemocnění se může projevit v každém věku, ale nejčastěji se rozvíjí u mladých dospělých od 20 do 30 let života, ačkoliv až u 15 % pacientů se mohou zánětlivá onemocnění střev (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida) objevit až po 65 roce života. Nemoc se může projevit kdekoliv v gastrointestinálním traktu (od úst po rektum) a je charakterizována endoskopicky hlubokými vředy a přeskakujícími lézemi, kde jsou mezi lézemi zdravé tkáně. Histologicky lze Crohnovou chorobu diagnostikovat transmurálním zánětem. Hluboký transmurální zánět vede často k rozvoji fistulí a zúžení. Klíčový mechanismus Crohnovy choroby se jeví jako neregulovaná imunitní odpověď na komenzální flóru u geneticky citlivějších pacientů. (8)

Onemocnění má proměnlivý charakter remisí a relapsů nemoci. Rodinná historie je jeden z nejsilnějších rizikových faktorů pro rozvoj nemoci. Absolutní risk rozvinutí idiopatických střevních zánětů (IBD-inflammatory bowel diseases) může být až 36 %, pokud jsou zasaženi oba rodiče. (8)

Velmi zásadní roli hraje i intestinální mikrobiom. (8) Přibližně 2/3 pacientů s Crohnovou chorobou mají zvýšené množství invazivní bakterie přilnavé k povrchu sliznic *Escherichie coli*. Tyto bakterie napadají intestinální epitelální buňky a množí se v makrofázích. Svým působením provokují sekreci velkého množství TNF α . *Faecalibacterium prausnitzii*, komenzální bakterie s protizánětlivými vlastnostmi se vyskytuje ve sníženém množství u CD. Pacienti zasažení IBD mají ve své stolici zvýšené množství virů rodu *Caudovirales* a fungální dysbalanci. (39) 3 dominantní změny v mikrobiomu se vážou k IBD. Zaprvé, může jít o celkovou redukci diverzity a hojnosti bakterií u pacientů s IBD. Jedná se zejména o snížení počtu *Firmicutes* a *Bacteroidetes*, a naopak zvýšení počtu *Proteobacteria* a *Actinobacteria*. Za druhé, specifický subfenotyp IBD může demonstrovat zvýšení počtu patogenních bakterií. Za třetí, pacienti mohou vykazovat sníženou četnost bakterií, které mohou být důležité pro ochranu gastrointestinálního traktu před střevním zánětem. (8)

Nemocní mají odlišné biochemické procesy reakcí od zdravých jedinců. Jedná se například o zprostředkování odpovědi organismu na oxidativní stres a snížení biosyntézy karbohydrátů a

aminokyselin. Virové infekce, hlavně v kontextu specifického genetického polymorfismu, se můžou chovat jako spouštěč zánětu střev a narušení funkce imunity. I přes to, že kouření je jedním z environmentálních spouštěčů, tak se efekt kouření může u pacientů vázat na etnicitu a pohlaví. Nicméně všichni aktivní kuřáci mají agresivnější formu CD s vyšší potřebou imunosuprese, vyšší pravděpodobnost operačního zásahu a zvýšený risk opětovného výskytu po resekci střev. Další z environmentálních vlivů na rozvoj nemoci je expozice antibiotikům, nízká hladina vitamínu D, spánek, stres, deprese, užívání hormonů a nesteroidních antiflogistik, užívání aspirinu, to, jestli byl pacient v mládí odkojen či ne, hygiena prostředí a vystavení zvířatům v dětském věku. (8)

„Většina pacientů s CD začíná jako zánětlivá forma, avšak v průběhu několika let se objevují hrubé strukturální změny jako jsou stenózy střeva nebo dochází k perforaci trávicí trubice se vznikem abscesů nebo píštělí, které vyžadují chirurgickou léčbu. Faktory spojené s nepříznivým průběhem CD mohou být určité fenotypické projevy choroby v době diagnózy. Jde o časný začátek onemocnění, před 18 rokem života nebo dokonce v dětském věku; extenzivní postižení tenkého střeva; přítomnost perianální formy nemoci (píštěle, nebo abscesu); pozitivita protilátek proti některým mikrobiálním antigenům.“ (40)

Až polovina pacientů do 10 let po diagnóze bude potřebovat operativní zákrok. Bohužel operace nevedou k odeznění nemoci. Opětovný výskyt problémů je zde častý. Navazující operace je nutná zhruba u 30 % pacientů. (39)

V minulosti se Crohnova choroba léčila tím, že pacient začal užívat aminosalicyláty, steroidy či thiopurin. Léčba eskalovala k efektnějším lékům a terapii pouze pokud předchozí léčba nezabrala (step-up terapie). Step-up strategie nedokázala zabránit vývoji nemoci, což bylo vidět na vysokém počtu operativních zákroků. Právě z tohoto důvodu se dnešní terapie snaží o blokování progresu nemoci místo jen pouhé kontrolování symptomů. (39)

IBD představují i sociální problém, který vede ke snížení kvality života a omezení průčeschnosti pacientů. (41)

3.6.1.1.2 Incidence a prevalence

Incidence Crohnovy choroby se liší mezi Evropou a severní Amerikou. V Evropě je incidence mezi 0,3 až 12,3 pacientů na 100 000 obyvatel. V severní Americe je zasaženo od 0 do 20,2 pacientů na 100 000 obyvatel. (8)

V České republice je incidence 1,7–2 případy na 100 000 obyvatel. V porovnání s Velkou Británií a Švédskem, kde je incidence 2–4 případy na 100 000 obyvatel, je to zhruba o polovinu případů méně. (42) S daty, které máme k dispozici dnes, lze předpokládat stále rostoucí incidenci Crohnovy choroby. Crohnova choroba má nízkou incidenci v Asii, kde čítá pouhých 0–5,0 případů na 100 000 obyvatel. Incidence zasaženého pohlaví je vcelku vyvážená, avšak lze spatřit o něco více zasažených žen než mužů. Nejedná se ovšem o nic zásadního. (8)

Prevalence je na území ČR 18–22 případů na 100 000 obyvatel. I prevalence vychází zhruba poloviční v porovnání s daty z Velké Británie a Švédska, kde je 20–40 pacientů na 100 000 obyvatel. (42)

Incidence a prevalence CD je vyšší v rozvinutých zemích než v rozvojových zemích, a je vyšší v městských oblastech než v těch venkovských. Oblasti s nízkou incidencí a prevalencí upozorovaly stabilní nárůst výskytu IBD paralelně s jejich rozvojem. (39)

3.6.1.1.3 Aminosalicyláty

Od poloviny 20. století se na léčbu Crohnovy choroby používají aminosalicyláty. Mechanismus účinku samotné izolované kyseliny 5-aminosalicylové, známé také jako mesalazin či 5-ASA není přesně znám. Předpokládá se kombinace antimikrobiálního a protizánětlivého účinku. 5-ASA se velmi dobře vstřebává v tenkém střevě, což snižuje její účinek, a proto je třeba zajistit vyšší koncentraci 5-ASA lokálně přímo ve střevě. (10)

Navázáním 5-ASA na sulfapyridin vzniká sulfasalazin, který se nevstřebává v tenkém střevě. Jiné technologické zpracování zahrnuje multimatrixovou technologii pomocí metyl metakrylátu, kyseliny metakrylové či kyseliny 7-metakrylové. Látky se rozpouštějí v pH okolo 7, což je typické pro distální ileum a tlusté střevo. Aminosalicyláty lze také zpracovat do mikropelet, které se řízeně uvolňují v průběhu průchodu střevem. Granulát je nejnovější léková forma. Pacientovi se podá jednorázová větší dávka, čímž se zvýší účinnost v tlustém střevě a sníží se počet denních dávek. Pro rektální formy zavádění lze použít čípek, pěnu či nálev. (10)

V National Cooperative Crohn`s Disease Study se ukázalo, že pacienti s postiženým tračníkem či tračníkem s kyčelníkem Crohnovou chorobou reagovali na léčbu sulfasalazinem lépe než pacienti, kterým bylo podáváno placebo. Tento závěr byl následně potvrzen i v evropské studii European Cooperative Crohn`s Disease Study, kde sulfasalazin byl účinnější než placebo, ale pouze pro Crohnovu chorobu postihující tračník. Prednison vyšel z této studie jako lepší možná terapie u všech forem Crohnovy choroby. Vedlejší účinky sulfasalazinu se běžně projevují u 1/3 pacientů užívající více jak 4 g/den účinné látky. (8)

Tabulka 4 NÚ aminosalicylátů

Hlavní nežádoucí účinky	Frekvence	Specifické nÚ pro aminosalicyláty
bolest hlavy	časté	Až v 5 % paradoxní zhoršení symptomů (bolest břicha, průjem, krvácení rektu a horečka)
zvracení	méně časté	
bolest břicha	méně časté	
nevolnost	méně časté	V 0,3 % intersticiální nefritida
zvýšení jaterních enzymů	méně časté	
akutní pankreatitida	méně časté	
vyrážka	velmi vzácné	
horečka	velmi vzácné	

Zdroj: (8); (43) (přepřacováno z textu do tabulky)

Lékaři monitorují pacienty kvůli intersticiální nefritidě každý rok na proteinurii. Sulfasalazin může snižovat počet spermií u mužů, proto před plánování početí se přechází na 5-ASA. (8) 5-aminosalicyláty nejsou dostatečně účinné v předoperační terapii a po operativním zákroku se nemoc často znovu objevuje. (39) Konkrétně mesalazin byl objektem několika studií, které nenalezly buď žádný přínos nebo přínos velmi mírný pro udržení remise navozené kortikosteroidy. (8)

3.6.1.1.4 Antibiotika

Máme pouze omezená data pro antibiotika v léčbě Crohnovy choroby. Z randomizovaných klinických studií víme, že antibiotika nenabízejí žádný benefit nad antimykobakteriální léčbou. (8) Použití antibiotik by mělo být vymezeno zásadně pro pacienty s fistulí či abscesy. Zajímavého výsledku dosáhlo antibiotikum rifaximin, ale čeká se na potvrzení ve studiích. (39)

Ovšem nitroimidazolová antibiotika mohou být efektivní v pooperační prevenci rekurence CD. Berou se až 3 měsíce po resekci, ale pacienti je špatně tolerují. (8)

Nemáme také žádná zásadní data, která by potvrzovala přínos transplantace fekální mikrobioty. (8)

3.6.1.1.5 Glukokortikoidy

Pro akutní fázi nemoci je jednou z nejlepších možností nasazení glukokortikoidů. (10) V dlouhodobém udržování remise jsou neefektivní, protože jsou limitované jejich častými a výraznými nežádoucími účinky a možnými komplikacemi, (44) zpozorovatelnými i u malých dávek. (10)

Dle guidelinů by měla být mírná až středně aktivní forma CD léčena glukokortikoidy, konkrétně budesonidem či prednisonem. (39) Hlavní výhoda nesystémového kortikoidu budesonidu je, že se z lékové formy dostává až v kyčelníku, což je spodní úsek tenkého střeva. Ačkoliv má o něco málo horší účinek než systémové kortikoidy, je efektivní v navození remise. Objevuje se u něj daleko méně systémových nežádoucích účinků, přestože potlačuje bazální plazmový kortizol. (8) Až z 90 % se metabolizuje játry. Díky vysokému first pass efektu jsou jeho systémové koncentrace nízké, a to snižuje nežádoucí účinky. Stejně jako u mesalazinu je možné použít multimatrixovou technologii, která zpozdí jeho uvolňování. Budesonid se poté maximálně vstřebává v tlustém střevě. (10)

Pokud je nemoc lokalizovaná mimo kyčelník, jsou preferovány systémové kortikoidy např. prednison. (39) Jsou účinné v navození remise i u pacientů se závažnou formou Crohnovy choroby. (8) Ve studii National Cooperative Crohn's Disease Study bylo dokázáno, že 65 % pacientů léčených prednisonem dosáhlo alespoň 1 remise do 5 týdnů od nasazení terapie. Výsledky prednisonu byly významně lepší jak u terapie sulfasalazinem či azathioprinem. Dlouhodobé podávání kortikoidů bylo viditelně prospěšné pro 1/3 pacientů. Zbylí pacienti si vyvinuli závislost na kortikosteroidech nebo museli podstoupit chirurgickou léčbu nemoci. (8) Dlouhodobé užívání kortikosteroidů proto není doporučováno právě kvůli reverzibilním i ireverzibilním nežádoucím účinkům. Až 2/3 pacientů se buď stanou závislými nebo se u nich vyvine forma Crohnovy nemoci odolná na kortikosteroidy. (8)

NÚ kortikosteroidů neunikne prakticky žádný orgán. Většina je závislých na dávce. Jsou reverzibilní i ireverzibilní, které lze předcházet dostatečnou suplementací. (8)

Tabulka 5 běžné NÚ glukokortikoidů

Běžné NÚ		
infekce	hypertenze	narušený spánek
diabetes mellitus	zadržování vody v těle	oslabená mineralizace kostí
porušená glukózová tolerance	Cushingův syndrom	osteonekróza hlavice stehenní kosti
katarakta	psychické změny	glaukom

Zdroj: (8) (přepřacováno z textu do tabulky)

Risk infekcí se jeví větší než u užívání imunomodulatorů či biologik. Monitorování nežádoucích účinků a pravidelné lékařské kontroly jsou vyžadovány i při léčbě budesonidem. Vzhledem k široké škále a závažnosti nežádoucích účinků by se steroidy měly užívat v nejnižší možné dávce po co nejkratší dobu. (8)

3.6.1.1.6 Imunosupresivní terapie

Imunosupresivní terapie funguje na principu modifikace systémové reakce imunity. Běžně užívané léky jsou thiopuriny (azathioprin či 6-merkaptopurin), jiné metabolity (metotrexát) a inhibitory kalcineurinu (cyclosporin a tacrolimus). (8)

Tabulka 6 NÚ thiopurinů

Běžné NÚ	Malignity	Idiosynkratické NÚ
nauzea	lymfom	leukopénie
gastrointestinální (GIT) vedlejší účinky,	non-melanoma rakovina kůže	hepatotoxicita
hepatitida	myeloidní poruchy	
pankreatitida	rakovina močových cest	
infekce		

Zdroj: (39); (8), (přepřacováno z textu do tabulky)

Thiopuriny a metotrexát by měly být zváženy pouze pro udržovací terapii. Několik studií ukázalo, že thiopuriny jsou spojovány s nižším výskytem operativních zákroků. (39) Mají opožděný nástup účinku, a právě proto jsou efektivní u střední až závažné formy CD spíše pro udržení než navození remise. (8)

Všichni pacienti by měli mít zkontrolované hladiny enzymu thiopurin methyltransferázy či zkontrolovaný svůj genotyp. (8) Thiopuriny by neměli užívat mladí muži (pod 35 let) a starší lidé kvůli riziku malignit. (39) Idiosynkratické neboli neobvyklé a s dávkou spojené nežádoucí účinky jsou v léčbě thiopuriny častým jevem a vyskytují se až u 5–10 % pacientů. (8)

Metotrexát, jakožto inhibitor folátové biosyntézy, je užíván jako cytostatikum. (45) Využívá se v monoterapii i v kombinaci s jinými léčivými látkami. (46) Biologický poločas je zhruba 5–8 h, ale díky jeho kumulaci v organismu se tento čas prodlužuje. (47) Účinný je pouze při parenterálním podání. Perorální forma je neefektivní pro nízkou biodostupnost. Užívání metotrexátu je spojené s nedostatkem kyseliny listové, a proto je nutná její suplementace 1 mg denně. (8) Nezbytný je monitoring jater a krve. (48) Nežádoucí účinky jsou mimo jiné nauzea, zvracení, průjem a únava. (45) Je to také velmi dobře známý teratogen, proto by měl být doplněn antikoncepcí při terapii žen v produktivním věku. Terapie je většinou zastavena u mužů i žen 3–6 měsíců před plánovaným početím. (8) Přísný zákaz užívání mají těhotné ženy, a to může být důvod proč je u mladých pacientů podužíván. (39)

Pro zařazení cyklosporinu do terapie u pacientů máme málo dat. Takrolimus je primárně používán u fistulí, kde má mírný účinek. Běžné nežádoucí účinky jsou bolest hlavy, zvýšený kreatinin v séru, parestézie a tremor. (8)

3.6.1.1.7 Biologická léčba

Nejúčinnější léčba IBD uznávána všemi odborníky je bez diskusí biologická léčba. Zosobňuje to nejlepší, co můžeme v rámci terapie pacientům nabídnout. Biologika jsou lékaři předepisována, až když selže konvenční terapie, a o to významnější je jejich rychlý nástup účinku do několika desítek hodin (influximab, adalimumab). Ze všech možných terapií CD jsou biologika nejspíše jediný a rozhodně nejvíc nadějný druh léčby, který léčí samotnou chorobu, a ne pouze její symptomy. (40) Před začátkem jakékoliv biologické léčby je třeba podstoupit screening pro latentní infekce jako tuberkulóza, virus hepatitidy a herpesviry. (36)

Ztráta odpovídání na léčbu a rozvinutí akutního zánětu lze zvládnout optimalizací terapie a testování na přítomnost protilátek proti léku infliximab či adalimumab. Neodpovídání na léčbu v důsledku imunogenity lze zvládnout tím, že se pacientovi podá jiná anti-TNF terapie případně biologikum s úplně jiným mechanismem účinku, například integrinové inhibitory. (8)

V ČR je možné pacientům předepsat tyto účinné látky: infliximab, adalimumab a golimumab ze skupiny protilátky anti-TNF α , dále vedolizumab, což je protilátka proti integrinovým receptorům, poslední skupina zahrnuje interleukinovou protilátku ustekinumab. (10)

Úplně první zavedená biologická léčiva do terapie CD již zhruba před 20 lety byly infliximab, adalimumab a golimumab. V roce 2019 byly k dostání 3 biosimilární verze infliximabu a 5 verzí adalimumabu. Terapie touto nejstarší zavedenou skupinou biologik je nyní cenově nepřijatelnější díky biosimilárním přípravkům. (41) Infliximab, adalimumab a certolizumab pegol jsou monoklonální protilátky proti TNF α a mají prokázanou účinnost v navozování a udržování remisí u CD. (8)

Rok 2014 přinesl registraci vedolizumabu, účinné látky na CD a ulcerózní kolitidu (UC). (41) Vedolizumab je výhodný převážně pro svůj GIT selektivní mechanismus účinku. (36) Je efektivní v navození a udržení remisí. Užívání vedolizumabu v kombinační terapii s imunosupresivy nevedlo ke zlepšení výsledků terapie. Nežádoucí účinky nejsou příliš časté, z nichž je nejčastější nazofaryngitida. (8)

Ustekinumab se užívá u pacientů se středně těžkou až těžkou formou Crohnovy choroby, kteří neodpovídají na konvenční terapii. Což může znamenat, že u takových pacientů byla nedostatečná odezva na standardní léčbu, či tato léčba nebyla tolerována nebo je přímo kontraindikována. (10) Byl původně registrován v roce 2009 na léčbu psoriázy a psoriatické artritidy. V roce 2016 získal registraci i na léčbu CD. Jeho mechanismus spočívá v blokaci společné podjednotky dvou cytokinů IL-12 a IL-23. (41)

Jedno z jasných doporučení u užívání biologik je jejich kombinovaná terapie s thiopuriny, zvláště u infliximabu. Kombinovaná terapie vede ke snížení imunogenicity spojené s monoklonálními protilátkami. (36) Studie zjistily, že podávání infliximabu v monoterapii či v kombinaci s azathioprinem bylo mnohem efektivnější než podávání monoterapie azathioprinu. Jiná studie srovnávala podávání adalimumabu v monoterapii a v kombinaci

s azathioprinem. Zjistilo se, že v kombinační terapii mají pacienti výrazně lepší endoskopii, přestože v klinické účinnosti si obě formy terapie vedly stejně. (39)

Step-up terapie biologiky nastupuje v případě, že navyšování dávek a rozšiřování počtu protizánětlivých léčivých látek z daných lékových skupin není dostatečné. Top-down strategie je termín u Crohnovy choroby vyhrazen pro zavedení biologik na začátek terapie. Restriktivní pro tuto strategii je selekce nejvíce rizikových pacientů ihned po zjištění diagnózy. Časná akceleroaná terapie je termín pro včasné (v rámci měsíců) nasazení biologické léčby. Tato léčba je určena zejména pro pacienty, kteří nereagují na glukokortikoidy. (40)

„Dostupnost biologika a ochota plátců zdravotní péče zamýšlenou terapii uhradit je zásadním nemedicínským limitem, který se při selekci terapie uplatňuje.“ (41) Správný výběr léčby je také nejefektivnější terapií z finančního hlediska. Pokud je pacient léčen levnou, avšak pro daného pacienta nesprávnou či nevýhodnou biologickou terapií, je zde vyšší riziko nežádoucích účinků a nižší klinické účinnosti. Takoví pacienti bývají spojováni s častými komplikacemi nebo nežádoucími účinky léčby, což vede ke zvýšení nákladů na léčbu daného pacienta. Nutné bývá i převedení pacientů na dražší linii léčby. V terapii IBD platí, že první nasazená biologická léčba je zpravidla nejefektivnější, bez ohledu na jejich mechanismus účinku. (41)

Nevýhodou biologické léčby je kromě alergických reakcí, cena a dostupnost léčby. Léčba CD je dostupná pouze v centrech pro biologickou léčbu střevních zánětů. V roce 2011 byla cena na léčbu jednoho pacienta 400 000 Kč. V témže roce bylo léčeno 1 500 pacientů s IBD. (40)

Center pro biologickou léčbu a léčbu střevních zánětů je v ČR momentálně 26. Z toho je 11 pracovišť, která se zaměřují i na léčbu dětí s IBD. (49)

Biosimilární přípravky přinášejí cenovou dostupnost léčby, která znamená možnost podat biologickou či biosimilární léčbu většímu množství pacientů. Záměna biologik za dostupnější biosimilars je připuštěno Evropskou společností pro Crohnovou chorobu a ulcerózní kolitidu. (10)

3.6.1.2 Ulcerózní kolitida

3.6.1.2.1 Charakteristika

Ulcerózní kolitida je charakterizována rozptýleným zánětem, který začíná v rektu a rozšiřuje se směrem k trupu. (8) Tento nespecifický hemoragickokatarální nebo ulcerózní zánět sliznice konečníku nebo celého tračníku se objevuje nárazově i chronicky. (50) Kolonoskopicky a histologicky lze odhalit tento transmukózní či submukózní zánět, který je charakterizován frekventovaným výskytem abscesů, architektonickými změnami a mucínovou deplecí. (8) Přestože se UC vyskytuje téměř výhradně v tračníku, největší části tlustého střeva, až 10–20 % pacientů může mít mírný zánět tenkého střeva. Až ¼ pacientů má formu UC, která postihuje celé střevo (pankolitida). Až u 1/3 pacientů s distální formou UC se po první diagnóze nemoc rozšíří dál. (8)

Zhruba 10–20 % pacientů s UC potřebuje kolektomii, vynětí celého tlustého střeva. (8) Operace je většinou poslední možností. Ačkoliv je považována za léčebnou metodu, má negativní a permanentní dopad na kvalitu života pacienta. (51)

V prvním roce po diagnóze až polovina pacientů prožije relaps nemoci. (8)

U některých pacientů může být začátek nemoci spojen se zanecháním či omezením kouření cigaret. Typickými znaky UC je průjem a krvácení z rekta. Krvácení z rekta je většinou smícháno s hlenem a hnisem. Symptomy urgentního a bolestivého nucení na stolicí spolu s pocitem nekompletního vyprázdnění jsou velmi běžné. Závažná bolest břicha je vzácným znakem, avšak kolikovitá bolest na levé straně břicha je běžná. (8)

Optimální cíl léčby je udržitelná a dlouhodobá perioda bez remisí navozených kortikoidy, doprovázená psychosociální podporou, normální kvalitou života, prevence morbidit zahrnující hospitalizaci a operaci a prevence rakoviny. Nový cíl v managementu UC je zhojení sliznic. (44)

3.6.1.2.2 Incidence a prevalence

Incidence ulcerózní kolitidy v severní Americe se pohybuje od 0 do 19.2 případů na 100 000 obyvatel. Podobná čísla nalezneme i v Evropě. Stejně jako Crohnova choroba, tak i ulcerózní kolitida zůstávají relativně vzácné v Asii, konkrétní čísla případů jsou od 0,1 do 6.3 na 100 000 obyvatel. Většina studií ukazuje zřetelné rozdíly incidence mezi etniky. 60 % zkoumaných

subjektů je mužského pohlaví, což je jeden z méně znatelných rizikových faktorů. Africko-americká a hispánská populace v severní Americe vykazuje méně případů, i když data ukazují rostoucí trend nemoci a incidenci, která se nyní dá srovnat s nejnižšími čísly u kavkazského etnika. Studie u Velké Británie a Švédska dokázaly rostoucí risk UC u imigrantů z rozvojových zemí. Risk se vyrovnal místní populaci během 1 či 2 generací. (8)

Světový průměr incidence je mezi 3–20 případy na 100 000 obyvatel za 1 kalendářní rok. V České republice je situace na straně nižších čísel s 3–5 novými případy na 100 000 obyvatel. Severozápadní Evropa má prevalenci 35–70 případů na 100 000 obyvatel. Prevalence v České republice je 40–43 případů na 100 000 obyvatel. (50)

3.6.1.2.3 *Aminosalicyláty*

Studie provedené na pacientech s mírnou UC prokázaly účinnost aminosalicylátů v indukci a udržení remise. (8)

5-ASA je léčivo první linie. Podává se pacientům jednou denně orálně, dlouhodobě. (52) Má efekt v navození i udržení remise. (8) Každý pacient, který toleruje 5-ASA by jí měl být léčen. Zjištění, jakým způsobem účinkuje v boji proti UC možná odhalí mechanismus UC. (52)

Účinek 5-ASA je podobný sulfasalazinu a jiným aminosalicylátům, což vede k domněnce, že není výrazný benefit pro střídání léčivých látek ze skupiny aminosalicylátů u nedostatečného účinku právě používané léčivé látky. (8) Pacienty s UC, kteří nereagují na léčbu 5-ASA se doporučuje převést na orální systémové kortikosteroidy pro navození remise. (44) Orální kortikosteroidy jsou efektivnější a zabírají rychleji než sulfasalazin. (8)

Rektální podání aminosalicylátů má pravděpodobně větší účinnost než orální forma. Při použití čípku se účinná látka dostane až 15–20 cm od rekta. Klystýr se dostane dál, a to až do oblasti ohybu u sleziny. (8) Rektální podání 5-ASA bylo shledáno účinnější než podávání rektálních steroidů v navození remise. (44)

U pacientů, kteří nedávno započali léčbu orální či topickou formou 5-ASA, se může objevit paradoxní hypersenzitivní reakce. V případě hospitalizace takových pacientů je nutné medikaci okamžitě vysadit. (44)

3.6.1.2.4 Kortikosteroidy

Systémové kortikoidy jsou efektivní v navození remise u pacientů s mírnou až závažnou ulcerózní kolitidou. Prvotní odezva u 90 % pacientů je kladná, ale následně až 1/5 z nich si vyvine kortikosteroidní rezistenci. (8)

V případě akutní fáze UC vyžadující hospitalizaci se podávají vysoké dávky hydrokortisonu či prednisonu. V kombinaci s klystýrem dosáhne kompletní remise 64 % pacientů, 13 % má částečnou odpověď a 23 % pacientů musí podstoupit urgentní kolektomii. (8)

Topické kortikosteroidy, hydrokortison a budesonid jsou dostupné ve formě čípků, pěn a klystýrů. Systémově se vstřebávají ve 40–75 %. Jsou účinné jako iniciační terapie u mírné distální kolitidy. 5-ASA je ale stále účinnější. (8) Pokud však pacienti s mírně aktivní levostrannou UC snášejí aminosalicyláty, doporučuje se u nich zůstat i pro navození remise. (44) Nicméně pacienti se závažnou formou někdy tolerují spíše topické kortikoidy než mesalazin. (8)

3.6.1.2.5 Immunomodulátory

Immunomodulátory jsou účinné pro udržení remise u mírné až závažné formy UC. (8) Dají se použít pro udržení remise u pacientů s mírnou formou UC s intolerancí či neodpovídáním na léčbu aminosalicyláty. (53)

Metotrexát není efektivní v monoterapii UC (53) a stejně jako 5-ASA má až 100 % riziko nástupu relapsu. 6-merkaptopurinem (6-MP) má 50 % riziko relapsu. (8) Klinické studie prokázaly, u 35 % pacientů, u kterých selhala léčba thiopuriny, metotrexát podaný parenterálně a ve vyšší dávce je schopný udržet remisi po 2 roky bez použití kortikosteroidů. (8)

Azathioprin a 6-MP mohou být efektivní při vysazování a redukci dávek kortikosteroidů. (53) Téměř polovina pacientů na azathioprinu si nedokázalo udržet remisi, což je i tak lepší jak 65 % pacientů s placebem. (8)

Inhibitory kalcineurinu, konkrétně cyclosporin se používají u závažné akutní formy UC u hospitalizovaných pacientů. Cyklosporin je efektivní v navození remise u formy UC odolné na kortikoidy. Podáván je intravenózně, a pokud pacient dobře reaguje na léčbu, tak se převádí na perorální podávání. Kontinuální podávání cyklosporinů bez přidání doprovodného udržovacího

immunomodulačního léčivého přípravku je spojováno s vyšším rizikem selhání léčby a kolektomií. Pozice cyclosporinu v terapii UC byla ohrožena infliximabem, který má podobně dobrou odezvu u pacientů. Infliximab se však může užívat dlouhodobě, a ne výhradně jako most k další léčbě. (8)

K léčbě UC neodpovídající na léčbu kortikosteroidy se také užívá takrolimus, který má významné výsledky v porovnání s placebem. (8)

Důkazy pro podporu účinnosti a bezpečnosti immunomodulátorů v monoterapii jsou velmi limitované, stejně jako jejich terapeutický index. (53) Spolehlivé důkazy kombinační terapie anti TNF- α a immunomodulátorů existují pouze u infliximabu a thiopurinu. (44) Když máme k dispozici mnoho nových účinných a bezpečných molekul jako biologika, tak se nám využití immunomodulátorů značně zužuje. (53)

3.6.1.2.6 *Antibiotika*

Není doporučeno užívat širokospektrá antibiotika na zvládnutí UC. Užívání antibiotik by mělo být pouze u pacientů, kde se podezřívá mimostřevní komplikace či známky systémové toxicity. (44) Existují pouze omezená data dokazující jejich účinek v terapii UC. Avšak jsou často používána v terapii pouchitidy u pacientů, kteří prodělali anální anastomózu po totální proktokolektomii. (8)

Ciprofloxacin a metronidazol patří k nejčastěji užívaným antibiotikům, přičemž ciprofloxacin je účinnější. Až u 1/3 pacientů s metronidazolem se objeví nežádoucí účinky. Rifaximin může mít pozitivní přínos pro pacienty, ale nemáme zatím dostatečné množství dat. (8)

3.6.1.2.7 *Biologická léčba*

Biologická léčba dramaticky zlepšila léčbu Ulcerózní kolitidy. Představení protilátek proti TNF- α výrazně zlepšilo kvalitu života, snížilo počet hospitalizací a potřeby operací. (36)

Profylaktické opatření jsou extrémně podstatná před započnutím imunosupresivní léčby. Doporučuje se očkování proti oportunistickým infekcím (pneumokok, influenza, hepatitis B, papilloma virus). Pouze v případě trojitě imunosupresivní léčby se doporučuje profylakticky užívat antibiotika. Dále se doporučují pravidelná vyšetření na odhalení rakoviny kůže, tlustého střeva nebo cervikální rakoviny. (36)

Infliximab, adalimumab a golimumab, monoklonální protilátky TNF α , mají prokázanou účinnost v navozování a udržování remisí u UC. (8) Infliximab je jediné biologikum léty ověřené v boji právě proti UC. (36) Osvědčil se jako nejlepší látka na iniciaci klinické odpovědi u pacientů, bez ohledu na dávku. (51)

Nověji se na trh dostaly další biologika jako jsou adalimumab, golimumab a vedolizumab, které vykazují účinnost srovnatelnou s infliximabem. (36)

Vedolizumab je první schválené biologikum na UC, které se nezaměřuje na TNF α . (36) Nemáme žádnou studii porovnávající účinek monoklonálních protilátek na TNF α a vedolizumabu, a tudíž nelze přesně určit, která látka je nejlepší volbou z hlediska bezpečnosti. Aktuálně se doktoři rozhodují dle svého úsudku a dle konkrétních parametrů pacienta. U starších pacientů je lepší preferovat vedolizumab, protože anti TNF α terapie prokázala vyšší riziko vzniku infekčních onemocnění. (36) Vedolizumab vykázal nejlepší výsledky v dosahování klinické remise. (51)

Golimumab je plně humánní protilátka, která má výrazně nižší imunogenicitu. Podáván je subkutánně 1x za měsíc, což je kladně přijímáno pacienty. Jako hlavní nevýhoda se zatím jeví jen omezené zkušenosti s tímto přípravkem. Je určen k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých, kde selhala konvenční léčba. (10) Golimumab spolu s tofacitinibem se ukázaly jako nejlepší možnost pro udržení klinické remise. (51) V hojení sliznic zvítězil adalimumab a golimumab. (51)

U pacientů zavedených na anti TNF- α nebyl prokázán benefit v doprovodné léčbě 5-ASA. Tato kombinace terapií nevedla k lepšímu navození klinické remise. Jediné, kde se kombinační terapie vyrovnala monoterapii anti TNF- α , bylo v hojení sliznic. (54)

Stejně jako roste časem incidence IBD, tak i biologika jsou předepisována čím dál tím dříve od diagnózy nemoci, což je podpořeno množstvím důkazů, které jsou příznivě nakloněny co nejdřívejšímu nástupu biologik. Postavení biologik se změnilo od podpůrné a symptomatické léčby směrem k terapeutické. Jednou z překážek novějších biologik je jejich cena. S dostupností biosimilárních přípravků se však cena drasticky snížila. (55) Biosimilars mají předpoklad snížit

náklady na léčbu biologiky. Biologika jsou velice účinná, ale jsou také velmi nákladná. (56) Studie provedená v Nizozemí ukázala že biosimilární přípravky infliximabu na trhu dokážou výrazně ušetřit peníze vyhrazené na léčbu IBD již v prvních letech po registraci. Bylo ušetřeno 493 milionů eur v prvních pěti letech od uvedení přípravků na trh, což se rovná 28 % redukcí nákladů na léčbu IBD. Zároveň lze zprůměrovat ušetření, které činí 2.93 milionů eur na 100 000 obyvatel. Snížení nákladů nezávisí čistě na uvedení biosimilars na trh, ale silně závisí také na ochotě doktorů předepisovat biosimilární přípravky, protože i to se promítne na ušetřených nákladech. Výhodou vstupu biosimilárních přípravků na trh není jen ušetření nákladů na zdravotní péči. Snížením ceny se biologická léčba stane dostupnější většinu spektru pacientů. (57) Rostou data demonstrující podobnou klinickou účinnost, imunogenicitu a bezpečnost každého biosimilárního přípravku adalimumabu a infliximabu schváleného FDA. (56)

3.6.1.3 Psoriáza

3.6.1.3.1 Charakteristika

Psoriáza neboli lupénka, je chronické zánětlivé onemocnění kůže. (58) Patří mezi nejčastější kožní choroby. Předpokládáný původ je genetický, imunologický a systémový. Zajímavé je, že toto autoimunitní onemocnění se prakticky nevyskytuje mezi Indiány a Inuity. Mezi zvířaty se tato nemoc také nevyskytuje, proto bylo problematické vytvořit zvířecí model na studium této choroby. Závažná progresse psoriázy má podobu psoriatické arthropatie objevující se do 10 let po kožních projevech lupénky u 15–40 % pacientů. (48) Psoriáza může vést k dalším komorbiditám jako je diabetes 2. typu, metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění, obezita, deprese. Celkově snižuje kvalitu života. (58)

Mírná forma nemoci se vyskytuje u 2/3 pacientů, zbytek tvoří pacienti se závažnější formou. Nejčastěji se nemoc spouští mezi 15. a 30. rokem života. Dle Henselera a Christophera máme dva typy lupénky. Typ 1 se vyskytne před 40. rokem života a typ 2 po 40. roku života. Oba typy odpovídají na léčby podobným způsobem. (59)

Výskyt lupénky je multifaktoriální a hraje tu roli i genetická predispozice. (58) Psoriáza se nedědí, ale genetická predispozice k ní ano. Zhruba 30 % pacientů s chorobou mají genetickou predispozici. Nejčastěji vzniká lupénka v pubertě a v období klimakteria. T lymfocyty se aktivují a navozují změny v kůži. Otázkou zůstává, jak se T lymfocyty aktivují. Dle jedné teorie jsou T lymfocyty aktivovány přímo působením keratinocytů. Dle druhé teorie jsou aktivovány psoriatickými antigen prezentujícími buňkami po kontaktu s antigenem, superantigenem či autoantigenem. V praxi se psoriáza často vyprovokuje streptokokovou infekcí horních dýchacích cest. Dalšími vlivy, které provokují vyvolání psoriázy jsou infekce, zánětlivé dermatózy, klima, životospráva, trauma fyzikální a chemické, léčivé přípravky, interní choroby, hormony či psychika. (48)

Psoriáza se vyznačuje lézemi nemocné kůže často v místech, kde bylo v minulosti poškození menšího rozsahu např. kolena a lokty. Tyto léze jsou ohraničené a červené, protože jsou v postiženém místě rozšířené kožní cévy. Na povrchu plaků se objevuje bílá povrchová kůže, která vzniká tím, že keratocyty proliferují rychleji než u normální kůže. U normální kůže trvá obměna kožních buněk zhruba 23 dní. U psoriatických pacientů se obměňují každých 3–5 dní a tento zrychlený proces se nazývá hyperkeratóza. Keratinocyty obvykle ztrácí své jádro, jak se pohybují vzhůru k povrchu. Ovšem u psoriázy se pohybují tak rychle, že jádro zůstává

v buňce. Viditelné jsou tedy i histologické změny kůže. Rychlá obnova buněk a jejich nedostatečné zrání ústí ve vadné keratocyty, které nejsou dostatečně přilnavé a jsou lehce seškrabatelné. Pod keratocyty se tak odhalí rozšířené cévy. Projevy psoriázy se mohou také objevit u nehtů. (58)

Pravděpodobnost této choroby je stejná pro muže i pro ženy. Typické pro lupénku je, že se střídá remise se sezónní exacerbací. V 80 % se jedná o ložiskovou lupénku vyskytující se zejména v kštici, loktech, kolenou a bérkách a v oblasti kříže. Nekomplikovaná psoriáza se hojí do 4–8 týdnů. Často však léze zůstávají s hyperpigmentací či hypopigmentací. (48)

Kouření bylo vždy spojováno s psoriázou. Riziko psoriázy je o něco vyšší u žen kuřáček. Alkohol je zase spojován se závažností této choroby a s častým selháním léčby. Stres je také považovaný za jeden z rizikových faktorů nemoci. Studium rizikových faktorů jako je stres se dělá na základě vzpomínání na události předcházející nemoc. Lidé mají tendenci hledat vysvětlení možných příčin nemoci, aby si ospravedlnili to, co se jim děje. Stres je pro tyto účely běžně používán. (60)

Nejedná o se o život ohrožující chorobu, ale má dalekosáhlé psychosomatické, sociálně i ekonomicky hendikepující dopady. Ekonomicky závažné onemocnění je to především, protože má vysokou prevalenci, chronický průběh a vysoké procento pacientů s těžkou formou nemoci. (48) Pacienti s lupénkou jsou často stigmatizováni a otevřeně odmítáni veřejností. Pocit studu a nedostatek sebedůvěry může snížit sociální ale i pracovní příležitosti. Studie z USA ukázala, že pacienti se závažnou formou lupénky mají signifikantně vyšší pravděpodobnost nízkého příjmu než pacienti s lehkou formou. Nízký příjem se spojuje s požíváním nekvalitní stravy a špatným dodržováním léčby, což vede k dalšímu snížení socioekonomického statusu. (60) Na psoriázu není žádné léčivo a její léčba může být frustrující. Mnoho pacientů nahlašuje léčbu jako neefektivní. (59)

3.6.1.3.2 Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je autoimunitní postižení kloubů. Stejně jako u lupénky zde hraje roli dědičná predispozice s environmentálními spouštěči. Vyskytuje se u 5–10 % pacientů s lupénkou. V běžném případě si pacient nejdříve vyvine kožní podobu nemoci a následně na to se lupénka projeví i v kloubech. Ovšem u 15 % je to obráceně. Distální interfalangeální

klouby jsou postiženy nejčastěji, což pomáhá v rozlišení od revmatoidní artritidy, u které jsou zasaženy především metakarpofalangeální klouby. (58)

Lupénková artritida je obvykle nesymetrická a obě pohlaví nesou stejné riziko, i když muži mají predominanci pro spondylitickou formu a žena pro revmatoidní. Zvláštní forma lupénkové psoriázy je destruktivní artropatie, kdy značná kostní resorpce zapříčiňuje tzv. teleskopické prsty. Radiologické změny zahrnují destruktivní artropatii s deformitami. V době remise pacienti stále pociťují ztuhlost, bolest a mají deformované klouby. (58)

Není dokázáný přímý vztah mezi tíží kožních a kloubních projevů. Pouze u pacientů, kde se kloubní i kožní symptomy objevily současně, bylo pozorováno vzplanutí jak kůže, tak kloubů až v 70 % pacientů. Byl také zpozorován zřetelný vztah mezi rozsahem a závažností kožních projevů a počtem oteklých kloubů. (61)

Tradičně se léčí chorobou modifikujícími léčivými jako je sulfasalazin, methotrexát, leflunomid a cyklosporin A. Tradiční léčbou lze potlačit zánět v kloubech, ale nepůsobí už na zánět, bolesti šlach, daktylitidy (párkovité prsty) či axiální postižení. Biologická terapie cílí na ovlivnění i ostatních tkáňových manifestací, díky rozmanitým mechanismům účinku. (62)

3.6.1.3.3 Incidence a prevalence

Globálně je psoriázou zasaženo 1–2 % celkové populace. (58) Ve Spojených státech a zemích západní Evropy je postiženo 2–3 % populace. (63) V definovaných populacích se prevalence pohybuje od populace Číny s 0.05 % do 4.8 % u Norů. (60) Kolísá v závislosti na geografické lokalizaci a rasové příslušnosti. (63)

Incidence narostla v posledních letech u ženského i u mužského pohlaví. (60) Nejvyšší incidence je v severských zemích Evropy, nejnižší v Africe, v Asii a v Jižní Americe. (63)

3.6.1.3.4 Topická léčba

Mírná forma lupénky může být zvládnutá topickou terapií. (60) Topická léčba je často levná, efektivní a má výbornou bezpečnost. (59) Kritickou součástí topické terapie je adherence k léčbě, bohužel až 40 % pacientů samo přiznává, že adherentní nejsou. Adherence k léčbě se zlepšuje, pokud je léčba nasazena v začátku terapie a je aplikována maximálně 1x denně. (60) Další nepřehlédnutelný důvod pro non-adherenci k léčbě je kosmetický aspekt. Lékaři by měli

předepisovat krém na den a mast na noc a zároveň předepisovat dostatečné množství přípravku. Například 400 g topické léčby je třeba na týdenní spotřebu dospělého pacienta, který si léčbu aplikuje 2x denně. (59)

Pro topickou terapii se používají kortikoidy, analoga vitamínu D, retinoidy, dehtové produkty, dithranol či anthralin a inhibitory kalcienurinu. (60)

Kortikosteroidy jsou užívané jako první linie terapie u mírné až středně závažné formy lupénky. Také se používá u citlivé pokožky v ohybech a oblasti genitálií. (59) Kortikosteroidy druhé a třetí generace (dexamethason, fluorometholon, betamethason) (64) obsahují halogeny, které zvyšují účinnost i prostupnost kůži, ale zvyšují také riziko nežádoucích účinků. (60) Dlouhodobé užívání topických kortikosteroidů může vést k atrofii kůže, teleangiektazii, striím a potlačení adrenální dráhy v důsledku systémového vstřebávání. (59) Strie jsou permanentní a je velmi těžké je zmírnit, kdežto teleangiektázie a atrofie kůže mohou být v určitých případech vyléčitelné. Děti jsou náchylnější k systémovým účinkům kortikosteroidů, protože jejich tělo je menší oproti povrchu těla. (60) Pacienti se dočkají efektu ve 2–4. týdnu denní léčby. (59) Akceptovatelná léčba kortikoidů je 4–8 týdnů, poté nastává vysazovací fáze, abychom se vyhnuli novému propuknutí nemoci. (60) V rámci vysazovací terapie se kortikoidy aplikují 2–3 dny v týdnu. S dlouhodobým užíváním ztrácí svou účinnost a pacient by se měl převést na jinou formu terapie. (59) Existují fixní kombinace s 3 % k. salicylovou a betamethasonem. Tato kombinace má podobnou účinnost s klobetasolem, který je užíván při potřebě silnější terapie. Kyselina salicylová umožňuje snazší penetraci betamethasonu, proto má zesílený účinek. (60)

Topické přípravky s vitamínem D, které jsou k dostání obsahují kalcipotriol, kalcitriol, takalcitol, maxakalcitol. Přípravky jsou efektivnější, pokud jsou aplikovány 2x denně. Výrazný benefit je, že neztrácejí svoji účinnost při dlouhodobém užívání. Častým nežádoucím jevem je iritovaná pokožka a pacienti by měli být instruováni, aby přípravky neaplikovali na citlivou pleť. S terapií nejsou spojovány skoro žádné systémové nežádoucí účinky. Kalcipotriol je téměř stejně účinný jako mírné topické kortikoidy. (59) Několik studií dokázalo, že užívání kalcipotriolu ráno a kortikoidů večer je nejen více efektivní než monoterapie, ale i snižuje riziko kožních iritací. Calcitriol je hormonálně aktivní forma vitamínu D. Preferovaně je používán na oblasti s opruzeninami a obličej, protože má nejméně dráždivý potenciál. (60) Při překročení 100 g kalcipotriolu a 200 g kalcitriolu týdně se může objevit hyperkalcémie. Topické přípravky s vitamínem D jsou doporučeny k užívání při vysazování kortikosteroidů. (59)

Tazaroten je třetí generace retinoidů. Primárně se užívá ke ztenčení lézí. Lokální iritace je významný nežádoucí účinek závislý na dávce, proto je tato terapie užívaná v kombinaci s kortikosteroidy či fototerapií. (59) Tento syntetický retinoid pomáhá ochránit pokožku před atrofií navozenou právě kortikosteroidy. Teratogenní potenciál má tazaroten pouze, pokud je léčeno tímto přípravkem více jak 20 % povrchu těla. (60)

Ditranol neboli anthralin má antiproliferační působení a reguluje psoriatický zánět. Je užitečný v nemocnicích či lůžkových zařízeních, kde odborní lékaři regulují léčbu, která může mít skvělý přínos, ale má i vysoké riziko iritace. Terapie má dva základní modely. V prvním pacient začíná v nízkých koncentracích a každé 3 dny se dávka zdvojnásobuje až do 1–3 % koncentrace. Další možná terapie je aplikace 1 % krému na léze po dobu 5–10 minut, a poté se opláchnou vodou. (60)

Dehet je produkt destilace organických hmot, včetně dřeva a uhlí. Uhelny dehet používán spolu s fototerapií je považován za rizikový faktor pro karcinogenitu. Nová složení s tekutým voskem snižuje oděr a zašpinění pacientů. Aplikace nové receptury 2x denně po 12 týdnů se ukázala být stejně účinná jako kalcipotriolový krém. (60)

Topické inhibitory kalcineurinu jako takrolimus a pimekrolimus blokují funkci T lymfocytů a produkci IL-2. V klinických studiích nebyly prokázány účinné na chronické léze lupénky. (59) Nedostály také účinnosti u aplikaci na trup a končetiny, avšak prokázaly svou účinnost při aplikaci na ohyby a tvář. (60) Limituje je i hlavní nežádoucí účinek v podobě pocit pálení v místě aplikace. (59) Nemělo by se zapomínat, že takrolimus ani pimekrolimus není registrován na léčbu lupénky. (60)

Salicylová kyselina je topické keratolytikum, které snižuje pH pokožky i přilnavost keratocytů. Zjemňuje léze a snižuje jejich rozměr, což usnadňuje penetraci jiných léčivých látek. Často je používána v kombinaci právě s kortikosteroidy. Snižuje ale účinnost UVB fototerapie. Systémové vstřebání se děje pouze když je k. salicylovou pokryto více jak 20 % těla, zvláště u pacientů se selháním ledvin a jater. V monoterapii se nepoužívá. (59)

3.6.1.3.5 Fototerapie

Terapii umělým světlem užíváme k léčbě lupénky již okolo stovky let. (59) Terapie UV zářením je primárně pro stabilní léze a terapie pulsními lasery na bázi barviva jsou užitečné na menší léze. Obě terapie jsou považovány za bezpečné a účinné. (65)

Pulsní lasery na bázi barviva poskytují optimální výsledky při použití na nehty postižené psoriázou v porovnání s jinými lasery. (65)

Fotochemoterapie za použití psoralenu a UVA světla je ukončována vzhledem ke zvyšující se incidenci rakoviny kůže. (59) Přitom by toto záření mělo mnohem lepší léčebné působení než UVB, pokud by se nežádoucí účinky daly lépe kontrolovat.

(65)

UVB světlo v rozmezí 311–313 nm bylo prokázáno jako účinné, bezpečné a nezpůsobující imunosupresi. (59) Úzkospektré UVB záření může být použito k terapii u téměř každého pacienta. Dokonce se může použít u dětí a těhotných žen. (45)

3.6.1.3.6 Klasická systémová terapie

Systémová léčba je vyhrazena pro nejtěžší případy, u kterých lokální léčba a fototerapie nezabírají. (48) Je zastíněná příchodem biologik na trh, i přestože zůstává efektivní a levná. Některé nežádoucí účinky limitují určitou část pacientů v používání, ale u většiny jsou dobře tolerovány. (59)

Acitretin je orální syntetický retinoid užívaný k léčbě lupénky. Jeho role v léčbě je spíše podpůrná. V kombinaci s jinými léčivými látkami zvyšuje účinnost, snižuje potřebné dávky účinných látek a snižuje výskyt nežádoucích účinků. Podklady pro účinnost v monoterapii chybí. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou suchost kůže a sliznic, artralgie, nevolnost a fotosensitivita. Mimo jiné je to také silný teratogen a měly by se mu vyhnout ženy v plodném věku. Ještě 3 roky po ukončení terapie by žena neměla otěhotnět. (45) Po stejnou dobu, jakou by neměla žena otěhotnět nemůže být pacient ani dárce krve. (48)

Metotrexát je pro své protizánětlivé vlastnosti užíván v léčbě lupénky i lupénkové artritidy. (45) Navzdory dostatečné klinické zkušenosti s touto látkou jsou studie na bezpečnost a účinnost extrémně limitované. (45)

Výrazné zlepšení či kompletní remise lupénky nastává u 80–90 % pacientů užívající cyklosporin do 12–16 týdnů dle multicentrické randomizované studie. (45) Ideálně je celková doba podávání 3 měsíce, ale rozhodně by neměla být delší jak 1–2 roky. (48) Výhody oproti jiným systémovým léčivým přípravkům zahrnují rapidní nastoupení účinku a menší riziko myelosuprese a hepatotoxicity. Nežádoucí účinky zahrnují nefrotoxicitu, hypertenzi, zvýšenou hladinu triglyceridů, tremor a další. (45) Je nezbytné monitorovat krevní tlak a ledvinné funkce, neboť nefrotoxicita stoupá s věkem a délkou podávání. (48)

3.6.1.3.7 Biologická léčba

Větší porozumění komplexních buněčných změn vedlo k představení několika cílených biologických terapií, které se používají v terapii závažné formy lupénky a lupénkové artritidy. (58) Na biologika je nahlíženo jako na vysoce účinnou terapeutickou volbu převážně u pacientů, kterým selhala tradiční léčba, netolerují vedlejší účinky, nebo mají komorbidity neslučitelné s léčbou. Není jasné, v jakém pořadí je nejlepší biologiky začínat, a na které případně přecházet. Přesto existují důkazy naznačující, že infliximab by měl být nejúčinnější, následován ustekinumabem, adalimumabem a etanerceptem. (45) Biologika zajistila signifikantní zvýšení kvality života pacientů s lupénkou. Nicméně pouze 65.5 % dermatologů, kteří vyplnili průzkum, prohlásilo, že by začali pacienty léčit biologiky. Nejčastěji zmiňované limity pro začátek léčby biologiky zahrnují celkové náklady na léčbu, otázka dlouhodobé bezpečnosti a kontraindikace. (33) Studie ukázaly, že biologika nejsou spojována se zvýšeným rizikem malignit či závažnými infekcemi. (45) I přes to má být úzkostlivě dohlíženo na pacienty, u kterých již existují rizika spojená se specifickou biologickou terapií. (66)

Revoluční biologická terapie pro pacienty s lupénkou je drahá. Roční léčba může stát až \$34 550 za pacienta. (66) Průměrné náklady jsou od \$20 000 do \$25 000 na pacienta ročně, proto tato možnost terapie závisí na více faktorech jako jsou klinické potřeby pacienta, výhody a rizika, pacientovy preference či nákladová efektivita. (45) V Evropě jsou biosimilární přípravky průměrně o 30 % méně nákladnější než biologika. (66) Biosimilární přípravky mají unikátní možnost rozšířit přístup biologické léčby většímu množství pacientů. Největší potenciál biosimilars v léčbě lupénky leží v TNF α inhibitech infliximabu, etanerceptu a adalimumabu. (59)

Biologika určená k léčbě lupénky jsou dělena do 4 skupin: inhibitory TNF α , inhibitory interleukinů (IL) 12 a 23, inhibitory interleukinu 17 a inhibitory interleukinu 23. (67)

V devadesátých letech byla prokázána superiorní účinnost inhibitorů TNF α nad všemi používanými imunosupresivy. Po rychle působícím infliximabu následuje etanercept (67), který se řadí mezi pomalu působící biologika. (68) Posledním inhibitorem TNF α užívaným v boji proti lupénce je adalimumab. (67) Adalimumab je účinný u pacientů, u kterých selhala léčba etanerceptem. (59) U plakové psoriázy se může podávat už od 4 let. (67) Z dosud získaných údajů vyplývá, že efekt v léčbě psoriázy přetrvává dlouhodobě. (67) Ustekinumab, plně humánní monoklonální protilátka, (67) je indikována k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří neodpovídají, netolerují či jsou kontraindikováni na klasickou systémovou terapii cyklosporinem, metotrexátem či fototerapií. (69) Podává se subkutánně pomocí předplněné injekční stříkačky. Aplikuje se nejdříve v týdnu 0 a 4, poté každé 3 měsíce. Tento styl dávkování je výhodný pro pacienty, kteří mají dlouhou dojezdovou vzdálenost do center biologické léčby, (67) což zlepšuje jejich compliance. (69) Při opakovaném zahájení a ukončení léčby je efektivita stále stejná. Z vedlejších nežádoucích účinků byly pozorovány infekce horních dýchacích cest a nazofaryngitida. (67)

Mezi inhibitory IL-17 patří sekukinumab. V dávce 300 mg subkutánně se aplikuje 0, 1, 2, 3, 4. týden subkutánně předplněným perem či injekční stříkačkou. Lze jej použít na léčbu psoriatické artritidy. Prokázal se být účinný i u těžkých forem psoriázy v obtížně léčitelných oblastech, jako jsou palmoplantární oblasti, kštice a nehty. IL-17 je důležitý v ochraně před kandidovými a extracelulárními patogeny. Je tu tedy možné riziko, které se ale v klinických studiích nepotvrdilo. (67) Zjištěné nežádoucí účinky nejsou závažné. Nejčastěji se jedná o průjem a infekci horních cest dýchacích. (70)

Dalšími biologiky z řady inhibitorů IL-17 jsou Ixekizumab a Brodalumab. U Ixekizumabu byl zaznamenán pouze zvýšený výskyt kandidóz a respiračních bakteriálních infekcí, čemuž je třeba věnovat pozornost u diabetiků. Brodalumab byl podezříván ze zhoršování deprese u pacientů. Ovšem dle Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) používané v klinických studiích se deprese a úzkost zlepšily častěji než u pacientů s placebem. (67)

Guselkumab je inhibitoru IL-23 a stejně tak funguje i Risankizumab. Oba přípravky jsou aplikovány subkutánně. Guselkumabem má profil nežádoucích účinků porovnatelný s placebem. (67)

Biologika v monoterapii bohužel nejsou schopná zvládnout refrakterní podobu psoriázy. Tato forma se léčí kombinační terapií, která nabízí synergistickou efektivitu bez přidané toxicity. (33) Kombinace biologik a systémové terapie může potencionálně zvýšit účinnost léčby, prodloužit dobu remise a snížit nežádoucí účinky, tím že je potřeba menší dávka léčiv. Randomizované klinické testování vykázalo vhodnou bezpečnost i účinnost, což demonstruje důležitost této léčby. (59)

Tabulka 7 Potencionální terapeutické kombinace biologik v léčbě psoriázy

Potencionální terapeutické kombinace				
	metotrexát	cyklosporin	acitretin	fototerapie
biologika	✓	✓	✓	✓

Zdroj: (59) (přepřacováno z textu do tabulky)

3.6.1.4 Artritida

3.6.1.4.1 Charakteristika

Revmatická artritida (RA) je chronické, systémové, autoimunitní onemocnění, které primárně napadá tkáň kloubů. (46) Je charakterizováno persistentní synovitiidou, systémovým zánětem a specifickými autoprotilátkami zejména revmatickým faktorem a citrulinovanými peptidy. (71) Jedná se o nezvratné a progredující onemocnění, které způsobuje obecné symptomy zahrnující únavu, horečku a slabost. Zánět může zasáhnout i jiné orgány, obzvláště kardiovaskulární systém, čímž se zvyšuje riziko myokardiálního infarktu. (72) Typickými pacienty jsou ženy a starší lidé. (71) Vyskytuje se až 2,5krát častěji u žen než u mužů. (72) RA vede ke snížené funkční kapacitě, produktivitě a kvalitě života pacienta. (72) Je spojena s předčasnou smrtí a socioekonomickými příteží. Klinická manifestace postižených kloubů zahrnuje bolest, otok, začervenání a limitovanou pohyblivost (46)

Původ RA je v infiltraci T buněk, B buněk a monocytů do synoviální membrány v kloubech. Tento proces je předcházen aktivací endoteliálních buněk a nárůstem nových krevních cév. Růst synoviální tkáně vede k vytvoření panusu. Panus je zbytnění synoviální membrány, ve které nadměrně proliferuje vazivo a cévy. Vede k destrukci kosti a k úpadku chrupavky. (73)

Mnoho aspektů RA je stále neznámých. Moderní vědecké teorie se zaměřují na primární příčinu RA, která pravděpodobně tkví v deregulaci Janusovy kinázy a signálních transduktorů a aktivátorů transkripce. Dle jiné teorie se má za to, že RA je způsobena abnormální hladinou IL-6, který hraje významnou roli ve směřování T-buněk do tkání, kde následně způsobují zánět. Progresi onemocnění pomáhá TNF α , který postihuje kostní metabolismus a obnovu kostní hmoty, tím že ovlivňuje aktivitu osteoklastů. (72) TNF α a IL-6 podporují činnost prostaglandinů, matrixových metaloproteináz a molekul, které aktivují receptor pro jaderný faktor κ B (RANKL). (73) Inhibice těchto dvou cytokinů je jeden z hlavních mechanismů účinku moderních léčivých látek na RA. (72)

Příčina RA je víceméně neznámá, ale genetické a environmentální faktory hrají velkou roli. (73) Až padesátiprocentní riziko vývoje revmatické artritidy lze připsat genetickým faktorům. (71) Mezi environmentální rizikové faktory řadíme kouření, zánět ozubice, specifický mikrobiom ve střevě, ústech i plicích a virové infekce. (73) Kouření jednoznačně patří mezi největší vlivy prostředí. (71) Jiným rizikovým faktorem je pomnožení bakterie druhu *Prevotella* ve střevě v začátcích RA. Nové studie stvrzují myšlenku, že bakterie z GIT se mohou přemístit

do tkání, kde způsobují záněty a imunitní reakce. Například *Porphyromonas gingivalis* je spojována se zánětem ozubice, ale předpokládá se, že hraje roli i v patogenezi RA. (73)

Včasná diagnóza je považována za klíčový faktor úspěšné léčby. (46) Může zpomalit či úplně zvrátit poškození kloubů až u 90 % pacientů. (73) Prvních 12 týdnů po objevení prvních brzkých symptomů je pokládáno za optimální terapeutické okno. (46) Cílem včasné léčby je remise nebo nízká aktivita nemoci do 6 měsíců od počátku léčby. (73) Včasná diagnóza je velkou výzvou, protože se silně spoléhá na klinické informace shromážděné z pacientovi anamnézy, prohlídek, krevních testů a analýzy snímků. (46)

Nekontrolovaná aktivní revmatická artritida způsobuje trvalé poškození kloubů, celkové postižení, sníženou kvalitu života, kardiovaskulární a jiné komorbidity. (71) U špatně zvládnuté či těžké artritidy se zvyšuje riziko pro rozvinutí mimokloubních projevů jako: keratitis, plicní granulomy (revmatické uzly), perikarditida či pleuritida, zánět malých cév a další nespecifické symptomy. (46)

Ultimátní cíl léčby je dlouhodobá remise navozená krátkou intenzivní léčbou vybranou dle biomarkerů. (71)

3.6.1.4.2 Incidence a prevalence

Revmatická artritida postihuje více než 1 % dospělých (74) s 5–50 novými případy ve vyspělých zemích na 100 000 lidí každý rok. (71) „V České republice lze tedy předpokládat výskyt 45.000 – 90.000 nemocných. Odhadovaný počet nově nemocných (incidence) se pohybuje mezi 25 až 40 nemocnými na 100 000 obyvatel ročně (což činí v České republice celkem 2 600 – 4 200 nových pacientů ročně)“ (75) I když se jedná o onemocnění postihující převážně starší populaci, tak ze statistik Attra lze vyčíst, že se v roce 2016 léčilo biologickou terapií 12 dětských pacientů (pod 16 let). (76)

Ve studii zaměřující se na incidenci RA v Minnesotě v letech 1997–2007 lze spatřit nárůst u žen. Důvody jsou neznámé, avšak environmentální faktory mohou hrát roli. Byl také zpozorován odpovídající nárůst prevalence. (77) Jiná, větší studie ze Spojeného království vykazuje zvýšení incidence i prevalence od roku 1990 do 2005, ale poté nastává zlom. 2005 až 2014 incidence a prevalence postupně klesá. (78)

Vrcholný věk RA je 8. dekáda života, což se za posledních 20 let nezměnilo. Byly nalezeny značné rozdíly v incidenci a prevalenci nemoci v různých zeměpisných končinách ve Spojeném království. (78)

3.6.1.4.3 Klasické DMARD

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) neboli léčivé přípravky modifikující průběh choroby jsou klíčové přípravky v terapii artritidy, snížení synovitidy, systémového zánětu. Vedoucím DMARD je metotrexát a může být kombinován s jinými léčivými látkami této skupiny. (71)

Metotrexát je terapie první linie v léčbě RA. V kombinaci s glukokortikoidy až polovina pacientů dosáhne remise či alespoň výrazně snížené aktivity nemoci. U zbývajících poloviny pacientů se dále postupuje ke kombinací léčbě s biologiky či inhibitory Janusovy kinázy, což zabere až u 75 % pacientů. (73) 16 % pacientů přeruší léčbu v důsledku NÚ. (46)

Sulfapyridin a netknutý sulfasalazin byly nalezeny v synoviální tekutině, kdežto kyselina 5-aminosalicylová je užitečnější v léčbě střevních zánětů. Sulfasalazin poškozuje fungování lymfocytů. (47) Zvyšuje produkci adenosinu v místě zánětu a zastavuje formování osteoklastů přes ovlivňování aktivátoru receptoru pro jaderný faktor κ B a RANKL. (46) Je schopný až zablokovat degradaci inhibitoru κ B. (47) Dále také inhibuje expresi TNF α přes apoptózu makrofágů a tlumí B-buňky. (46) Indukce apoptózy neutrofilů a makrofágů může dále přispět k příznivým výsledkům léčby. V porovnání s antimalariky nebyl sulfasalazin klinicky účinnější, ale byl schopný snížit radiografickou progresi nemoci. Právě kvůli tomu je doporučován do monoterapie jen u mírné formy RA. (47) Sulfasalazin může být léčivý přípravek volby u žen, které plánují a chtějí mít dítě. (47)

Leflunomid je porovnatelný s metotrexátem a sulfasalazinem. (47) Snižuje zánět v kloubech tím, že inhibuje enzymy nutné k produkci DNA a RNA v aktivovaných lymfocytech. Ve vyšších dávkách jeho aktivní metabolit inhibuje tyrosin kinázu, což znesnadňuje brzkou signalizaci v T-buňkách a B-buňkách. (46) Je schopný zpomalit progresi onemocnění. Pokud je pacientovi kontraindikován metotrexát, tak by měla volba padnout na leflunomid, sulfasalazin či soli zlata. (47) V případě nežádoucích účinků jako jsou průjem, nevolnost, bolest hlavy, vyrážka, vypadávání vlasů a úbytek váhy a jiné, se snižuje dávkování. (46)

Používání derivátů solí zlata parenterálně je diskutabilní. Není znám mechanismus účinku, přesto mají spoustu dokladů o účinné široké imunosupresi. Silná toxicita je zde velkým mínusem. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k zanechání léčby, byly kožní a slizniční iritace. (47)

Antimalarická léčba má mnoho důkazů o bezpečnosti a účinnosti. Nejčastěji jsou užívány hydroxychloroquine a chloroquine. Chovají se jako slabé lipofilní báze, které vstupují do lysozomů a ovlivňují funkci buněk zvyšováním pH. Dobře zdokumentovaný je jejich efekt na oteklé klouby, bolest a sediment erytrocytů. V porovnání s DMARD dosahují pouze malého radiografického zlepšení, proto se používají v monoterapii pouze u mírné formy onemocnění. (47) Hydroxychloroquine také interferuje v interakci mezi T pomocnými buňkami a antigen prezentujícími makrofágy, které způsobují kloubní záněty. Nástup účinku trvá 2–6 měsíců. Časté NÚ jsou převážně gastrointestinálního, dermatologického a ophthalmologického původu. (46) Zvýšená pozornost je vždy věnována sítnicové toxicitě, jakožto class efektu antimalarik. (47) Aktivní monitorování jí včas odhalí. (46)

3.6.1.4.4 Glukokortikoidy a NSA

Glukokortikoidy jsou používány na snížení bolesti a zánětu v krátkém čase. (47) Mají zpravidla rychlý, silný ale pouze dočasný účinek na potlačení symptomů nemoci. Lokální aplikace kortikosteroidů přímo do kloubu se užívá s nadějí, že nežádoucí účinky zůstanou také pouze lokální. (79) U některých pacientů je nutné podávat kortikoidy delší dobu, proto se snažíme o prevenci nežádoucích účinků pomocí nasazení osteoporózní léčby. (79)

Kombinace glukokortikoidů (lokální i systémové) a imunosupresiv je schopná dosáhnout částečné klinické remise ve většině případů. (47) Avšak z pacientů převedených na biologickou léčbu v roce 2016 bylo 91,6 % léčeno glukokortikoidy v monoterapii či kombinované terapii. (76)

Na úlevu od bolesti jsou předepisovány nesteroidní antirevmatika či opioidy. (47) Ibuprofen, diklofenak, naproxen, nimesulid či celecoxib se používají pro svůj protizánětlivý a analgetický účinek. Potlačení tvorby cyklooxygenázy tlumí zánět. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrotoxicita a s ní spojené riziko vzniku žaludečních vředů. (79)

3.6.1.4.5 Biologické DMARD

Biologická léčba nastupuje v případě, že je artritida nezvladatelná či při zvýšeném toxickém působení DMARD. Inhibitory TNF α byly prvními průkopníky na poli biologik, následovány abataceptem, rituximabem a tocilizumabem. Riziko infekcí a vysoká cena limitují preskripci biologik. (71)

Statistiky Attra z roku 2017 vypovídají o průměrném nárůstu 372 pacientů za rok aktivně se léčících biologickou léčbou. Celkově se v roce 2016 v ČR aktivně léčilo biologickou léčbou 2876 pacientů s RA. Doktoři v roce 2016 nejčastěji nasazovali u pacientů prvně léčených biologickou léčbou adalimumab, na druhém místě etanercept a na třetím infliximab. Paradoxně na Infliximabu bylo nejméně pacientů, a to i přestože se jedná o biologikum s nejdelší registrací na trhu. Z 870 pacientů v invaliditě či pracovní neschopnosti bylo schopno obnovit práce schopnost ve 2. roce od zahájení biologické léčby až 27,1 % pacientů. Kvalita života se výrazně zlepšila již od 3. měsíce léčby a udržela si stejné hodnoty v následujících měsících. (76)

3.6.1.4.5.1 Inhibitory TNF α

Infliximab užívaný v kombinaci s metotrexátem je prokázán účinný na zmírnění klinických symptomů, radiografické progresi a zlepšení fyzické funkce. (80)

Adalimumab má prokázanou účinnost a také zastavuje rentgenovou progresi. (46) Pacienti na kombinační léčbě s metotrexátem hlásí v 90 % udržení nízké aktivity nemoci. (80) Avšak protilátky proti adalimumabu se nachází u více jak poloviny pacientů s RA. Poté co se protilátky navážou na centrum adalimumabu, kde se váže na TNF α , dochází k jeho terapeutické neutralizaci a přispívá to ke snížení klinické účinnosti. (46)

Etanercept prokázal dlouhodobou efektivitu. Umí rapidně zastavit radiologickou progresi u mladších i starších pacientů. (46) V kombinaci s DMARD vede ke značnému snížení sérových hladin anti-CCP a RF než DMARD samotné. Tato kombinační terapie vede k omezení aktivity nemoci. (81)

Golimumab, také inhibitor TNF α , se užívá u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou nereagující na DMARD. Užívá se i u pacientů, kteří zatím nereagovali na jinou TNF α terapii. (80) Podáván je jednou měsíčně subkutánní injekcí. (46)

Certolizumab pegol je humánní anti-TNF α protilátka Fab fragmentu, který je navázán na polyethylenglykol. (46) Má dlouhý biologický poločas (14 dnů) a lze jej podávat v monoterapii (80) subkutánně. Je velmi dobře tolerován. (46)

3.6.1.4.5.2 IL-1 inhibice

Anakinra je rekombinantní lidský IL-1 receptor. Jeho biologický poločas je jen v rámci hodin (4–6 h) a tím pádem musí být podáván každý den. Právě díky režimu dávkování se řadí do 2. linie terapie. (80) Nevykázal valný účinek v monoterapii u pacientů nereagujících na léčbu TNF inhibitory. Předpokládá se, že lepší účinek by mohl být dosažen nasazením dříve v průběhu nemoci či v prvních stádiích. (82) Za zmínku stojí to, že pacienti s RA již po třech hodinách po první dávce anakinra vykazovali zlepšenou srdeční kontraktilitu. Proto by její podání mělo být zváženo pro pacienty s perikardiálním onemocněním či srdečním selháním. (46)

3.6.1.4.5.3 IL-6 inhibice

IL-6 je produkován různými buňkami jako třeba: T buňkami, B buňkami, monocyty, fibroblasty, endoteliálními a synoviálními buňkami. Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (46), která váže receptor pro IL-6. (80) Účinný je u pacientů neodpovídajících na léčbu DMARD ale i anti-TNF terapii. (80) Je k dostání v subkutánní i parenterální formě. (46)

3.6.1.4.5.4 Deplece B buněk a inhibice protilátek

Rituximab účinkuje proti CD20. (80) Postupně vede ke kompletní depleci periferních B buněk, kdežto B buňky přítomné v místě zánětu jsou ovlivněny pouze částečně. Předpokládá se teorie, že rituximab cílí přímo na přizpůsobivou imunitní dysfunkci. Snižuje sice titr autoprotilátek, ale to nevysvětluje protizánětlivé vlastnosti, které nastupují dřív, než se detekuje snížení autoprotilátek v titru. (82) Původně je registrován na léčbu non-Hodgkinova lymfomu. Nyní se užívá i k léčbě RA, ovšem až v druhé linii, po selhání anti-TNF léčby. Dosahuje jisté rentgenové progresse, ovšem méně výrazné jak u inhibitorů TNF α . (80) Tato chimérická protilátka se prokázala být velmi dobře účinná v kombinaci s metotrexátem, kdy společně snižují destrukci kloubů. (46)

3.6.1.4.5.5 Terapie zaměřená na T buňky

Abatacept snižuje interakce mezi T buňkami, dendritickými buňkami a makrofágy. (82) Na rozdíl od jiných biologik, neinhibuje zánětlivé proteiny, ale blokuje komunikaci mezi antigen prezentující buňkou a T lymfocylem, tím že se přichytává na jejich povrchu. Tlumí jejich zánětlivou reakci po proniknutí do synoviální tekutiny, jelikož jim neumožňuje aktivovat prozánětlivé cytokiny. (46) Inhibuje i osteoklastogenezi. (82) Abatacept měl úspěch v terapii RA u myši. Jestli je patogeneze myši RA stejná u lidí je otázkou klinického testování. (82) Užívá se u pacientů s nedostatečnou odpovědí na jedno či více DMARDs. Infuzně je podáván jednou za čtyři týdny či subkutánně jednou týdně. Obě podání jsou srovnatelná. (80)

3.6.1.4.5.6 Inhibitory Janusových kináz/ Malé molekuly DMARD

Tifacitinib je ze zcela nové skupiny léčiv tzv. cíleně působící DMARDs. Jedná se o aktivní inhibitor Janusových kináz (1 a 3). Janusovy kinázy zprostředkovávají transmembránový přenos signálu. Klinická účinnost je srovnatelná s adalimumabem. (80) Orální cestou dosahuje biodostupnosti 74 % a má poločas 3 h. Metabolizován je přes cytochrom CYP 3A4. Je možnou terapií u pacientů, kteří nereagují na DMARDs. (46)

Baricitinib je nové biologikum inhibující Janusovy kinázy, které nedávno získalo povolení od FDA. Bere se jednou denně orálně a je efektivní v kombinační terapii se současnou léčbou. (72) Prokázal svou účinnost v inhibici radiologické progresse. (46) Výsledkem léčby je výrazné snížení symptomů s dobrým bezpečnostním profilem. K nalezení vzácných nežádoucích účinků je třeba baricitinib podrobit dalším studiím. (72)

3.6.1.4.5.7 Osteoklast differentiation factor

Denosumab je humánní monoklonální protilátka IgG2, která inhibuje kostní resorpci tím, že se naváže a vyřadí RANKL. Nasazení inhibitorů RANKL může být efektivní strategií pro omezení kostní resorpce. Nežádoucí účinky zahrnují nízké hladiny vápníku a fosfátu v krvi, svalové křeče a znecitlivění. Denosumab zatím vykazuje pozitivní výsledky. (46)

3.6.1.4.5.8 Budoucnost biologik v léčbě RA

Nová biologika budou jistě cílit na IL-22. Ukázalo se, že tento interleukin má spojitost s patogenezi RA. Upoutal pozornost natolik, že je toto zjištění považováno za novou naději v terapii. (83)

3.6.1.5 Anémie renální a nádorová

Anémie neboli chudokrevnost je chorobný stav, pro který je typické snížení hladiny hemoglobinu a/nebo hematokritu pod fyziologickou mez pro daný věk a pohlaví. Nelze diagnostikovat anémii pouze dle sníženého počtu erytrocytů, neboť některé typy anémií mají jejich počet normální nebo dokonce zvýšený. Anémie jako taková není diagnózou, ale pouze příznakem onemocnění, které je třeba odhalit a léčit. (84)

3.6.1.5.1 Charakteristika renální anémie

Navzdory velkému pokroku v porozumění molekulárních mechanismů, kterými buňky vnímají dostupnost kyslíku a převádějí tyto informace do genové exprese, důvod nízké tvorby EPO v nemocných ledvinách zůstává nepochopen. (85) Příčin vzniku renální anémie může být mnoho. (86) Hlavní předpokládanou příčinou je porucha sekrece EPO, což vede ke snížené tvorbě erytrocytů. Další příčiny mohou být závažná metabolická acidóza spolu s uremickými toxiny, které mohou vést k hemolýze, a tím snížit životnost erytrocytů o třetinu až polovinu. (87)

Tabulka 8 Příčiny vzniku renální anémie

Příčiny vzniku renální anémie	
snížená tvorba erytrocytů	proteinová malnutrice
nedostatek EPO	chronická infekce
uremické toxiny	sideropenie (porucha resorpce železa)
závažná metabolická acidóza	nedostatek aminokyselin a folátů
zvýšená hladina parathormonu	hepatopatie a koagulopatie

Zdroj: (86) (přepřacováno z tabulky do tabulky)

Renální anémie je úzce spojená s glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s u nediabetiků a pod 0,75 ml/s u diabetiků. Pacienti s diabetem mají 2–3krát častější výskyt renální anémie. (88) Příčina anémie se začíná se vyšetřovat, pokud koncentrace hemoglobinu klesne pod hodnotu 115 g/l u premenopauzálních žen, pod 120 g/l u postmenopauzálních žen a mužů nad 70 let a pod 135 g/l u mužů mladších 70 let. Před zahájením terapie renální anémie je třeba podrobně vyšetřit její příčiny, aby se předešlo rezistenci na léčbu. Pátrá se po případném krvácení, zjišťuje se velikost sleziny, krevní obraz včetně počtu trombocytů, diferenciálního rozpočtu leukocytů a počtu retikulocytů. Je nutné zjistit hladinu železa, feritinu a kapacitu vzorku krve in vitro vázat železo. Hodnotí se i funkce jater a hemokoagulační poměry. (86)

Stejně jako u jiných anémií je důsledkem renální anémie mírné snížení kyslíku ve tkáních a kontraregulační mechanismy, které udržují celkovou spotřebu kyslíku, včetně trvalého zvýšení srdečního výdeje. (85)

3.6.1.5.2 *Terapie renální anémie*

3.6.1.5.2.1 Epoetiny

Tělu vlastní EPO inhibuje apoptózu prekurzorů erytrocytů. (89) Terapie renální anémie erythropoetickými stimulačními agenty (ESA), které zahrnují epoetiny, je zahájena při poklesu koncentrace hemoglobinu pod 110 g/l. Terapii lze začít i u pacientů s vyšší hladinou hemoglobinu, ale pacienti musí projevovat symptomy anémie (dušnost, angina pectoris). (86) Epoetiny nabízejí komplexní bezpečnostní profil. (89) Cílem terapie je udržování koncentrace hemoglobinu mezi 110–120 g/l. Hodnoty vyšší mohou být nebezpečné zvláště pro kardiaky. (86)

Přípravky obsahující epoetiny mají různé iniciační dávky. Epoetiny, které se vyskytují na trhu jsou epoetin alfa, epoetin beta, darbapoetin alfa, pegapoetin, epoetin zeta. (86) Alternativa darbapoetinu alfa a pegylovaného epoetinu beta se v roce 2017 začala klinicky testovat. Testoval se epoetin s polysialovou kyselinou derivovanou z *Escherichia coli*. Tato nová léčivá forma umožňuje aplikaci jednou měsíčně. Další léčivé formy a různé kombinace epoetinů se neustále prozkoumávají. (89)

ESA stimuluje zvýšenou syntézu erytrocytů, a proto je nutné zajistit adekvátní zásoby železa. Hodnota feritinu by měla být vyšší než 100 µg/l, aby se předešlo infekcím a krvácení do GIT. V iniciační fázi terapie ESA se kontroluje hladina železa každých 4-6 týdnů nebo při změně dávky. U stabilizovaného pacienta stačí každé 3 měsíce. Kromě deficitu železa je nutné vyloučit i chronickou infekci a malnutrici, které mohou být příčinou anémie. (86)

3.6.1.5.2.2 Nové směry terapie

Na rozdíl od epoetinů, které zvyšují hladinu EPO exogenním podáním, mohou hypoxií indukovatelné transkripční faktory HIF stimulovat endogenní produkci erythropoetinu. Inhibitory HIF jsou nadějnými přípravky v terapii a mají i protirakovinný účinek. Dalšími nadějnými mechanismy účinku jsou modulace hepcidinu, které přináší možnost uvolnění železa do plazmy. (89)

Dialyzovaní pacienti ztrácejí krev v průběhu dialýzy částečně pro kontakt krve se vzduchem. Nový systém vedení krve (Oxyless) snižuje kontakt krve a vzduchu o 99 %. Zlepšení renální anémie není zajištěno stimulací erytropoézy, ale zdánlivě jednoduchým snížením hemolýzy v průběhu dialýzy. (89)

Sotatercept je fúzní protein, který se skládá z extracelulárního řetězce receptoru aktivinu IIA a Fc domény lidského IgG1. Váže cirkulující aktivin a příbuzné proteiny. Tímto mechanismem inhibuje aktivaci endogenních membránových receptorů aktivinu. Aktivin stimuluje biosyntézu a sekreci folikuly stimulujícího hormonu FSH. Dále také indukuje buněčnou proliferaci, apoptózu, hojení ran a kostní metabolismus. Je produkován primárně v embryonální fázi. V dospělosti je jeho produkce minimální. U pacientů s renálním selháním je produkce aktivinu obnovena. Sotatercept indukuje zvýšené uvolňování zralých erytrocytů a snižuje expresi vaskulárního endotelového růstového faktoru VEGF, který je považován za inhibitor erytropoézy a induktor karcinogeneze. (89)

3.6.1.5.3 Charakteristika anémie u nádorových onemocnění

U více než poloviny nemocných s maligním nádorovým onemocněním se vyskytuje anémie. Nejčastěji se jedná o anemii normocytární, normochromní, případně u dlouhého trvání se anémie rozvine v hypochromní a mikrocytární. Velikost erytrocytů je ovšem stále větší než u rozvinuté sideropenie či talasemie. (84)

Anémie u nádorových onemocnění je komplexní a vzniká z různých příčin a jejich kombinací. (90) Může být způsobená jednak nemocí samotnou, v případě rakoviny gynekologické, urinárního traktu či GIT, tak i imunosupresivními a erytropoézu zastavujícími NÚ radiační terapie a chemoterapie. U výrazné části pacientů nelze zjistit příčinu a je klasifikována jako anémie z chronické choroby. (91) Původ anémie u nádorových onemocnění je zatím neobjasněn. Předpokládaný mechanismus je spojený s aktivací cytokinů (interferon- γ , interleukin-1 a faktor tkáňové nekrózy TNF). Tyto cytokiny mohou potlačovat endogenní produkci EPO a zhoršit využívání železa. (92) Krvetvorba může být narušena i přítomností solidních nádorů, které narušují mikrovaskularitu kostní dřeně. Dalším příkladem je megaloblastová anémie u karcinomu žaludku z nedostatku vitamínu B12. (90)

Mezi projevy anémie se řadí závratě, palpítace, dušnost, anorexie, potíže se soustředěním. Závažné symptomy jsou letargie a srdeční selhání. (93) Anémie je také faktor, který výrazně přispívá k únavě pacientů. Únava, kterou často pocítují pacienti s rakovinou, může zhoršit kvalitu života. Z průzkumů se zjistilo, že u více jak 61 % pacientů únava nepříznivě ovlivňuje jejich život, a to dokonce ve větší míře než onkologické bolesti. (92)

Stejně jako rakovina, tak i anémie s ní spojená je relativně často pod diagnostikována. Může negativně ovlivnit kvalitu života a zhoršit prognózu pacientů. (92) Tkáčová hypoxie doprovázející anémii zhoršuje odpověď na terapii nádorů, zejména na radiační terapii. (90) Jedna z největších evropských klinických studií ukázala, že u 39 % z téměř 15 400 pacientů se v průběhu a 6 měsíců po chemoterapii vyvinula anemie. (92)

3.6.1.5.4 Terapie anémie u nádorových onemocnění

Tento typ anémie obvykle vyžaduje pouze léčbu primárního onemocnění. Vzácně jsou podávány léky stimulující erytropoézu. Lze i uvažovat o transfuzi erythropoetinů, jakožto terapeutické alternativě. (84)

3.6.1.5.4.1 Krevní transfuze

Krevní transfuze mohou být poskytnuty u pacientů se závažnou a symptomatickou anemií. (92) Léčeni jsou pacienti s koncentrací hemoglobinu okolo 80 g/l. Rozhodnutí o transfuzi by však nemělo být učiněno pouze na základě hladiny hemoglobinu. Důležitými faktory jsou stávající komorbidity, rychlost poklesu hemoglobinu, povaha a intenzita probíhající či plánované chemoterapie nebo radioterapie. Přísné podmínky limitující léčbu nádorové anémie zřejmě snižují využití krevních transfuzí bez zvýšení morbiditativy či mortality. (94) Alogenní neboli darovaná krev může vyvolat trombózu i zánětlivou reakci, která může mít závažné nežádoucí následky. (92) Existují studie upozorňující na kratší dobu přežití onkologických pacientů, u kterých v perioperačním období byly použity krevní transfuze. (90)

3.6.1.5.4.2 Železné kationty

Bivalentní železné kationty červených krvinek cirkulující v plicních kapilárách vážou reverzibilně kyslík. Plazmové hladiny železa jsou regulovány glykoproteinem transferinem, který má dvě místa s vysokou afinitou pro trojvalentní železité kationty. 1–2 mg železa denně jsou absorbovány potravou. Dalších 20–25 mg je uvolňováno makrofágy každý den ze starých červených krvinek. Hepatocyty také hrají roli v metabolismu železa. Uchovávají velké

množství železa skrz ferritin. Vytváří a vylučují i regulační protein hepcidin, (95), který reguluje systémové hladiny železa. Rakovina spolu s chronickou infekcí a zánětem může zvýšit hladinu hepcidinu, jehož nadbytek se projeví špatným zužitkováním železa vedoucím k deficitu. Anémie z nedostatku železa se vyskytuje jak u onkologických pacientů, tak i u pacientů s chronickým renálním selháním. (92)

Perorální aplikace železa je často spojována s nežádoucími účinky GIT (abdominální bolest, pálení žáhy, nauzea, zvracení a zácpa) vyskytujících se u 30–70 % pacientů. Intravenózní přípravky železa jsou účinnější než perorální. (96) Především přípravky železa 3. generace jsou bezpečné a lze je využít k terapii deficitu železa. Intravenózní aplikace obchází hepcidinovou regulaci a je vhodnou alternativou pro onkologické pacienty s nauzeou. Perorální aplikace je však preferovaná z důvodů NÚ intravenózní aplikace ve formě anafylaktické reakce. (92)

3.6.1.5.4.3 Epoetiny

Hlavní cíl terapie epoetiny je trvalá korekce anémie, která zvýší kvalitu života pacientů a zároveň sníží potřebu krevních transfuzí. (97) ESA terapie zaštituje rekombinantní epoetiny a jejich biosimilars. (90) Léčba není určena pro pacienty, kteří mají základní hodnotu koncentrace hemoglobinu nad 100–120 g/l. (92) Mnoho studií ukázalo, že terapie epoetiny vede ke zlepšení únavy a celkovému zlepšení kvality života. U pacientů s pokročilou rakovinou jícnu se po podání epoetinů zlepšila hladina hemoglobinu, zlepšila se i odezva na chemoterapii a bylo pozorováno jasné prodloužení doby přežití. Hlavním limitem epoetinů je jejich vysoká cena, i když oproti krevním transfuzím mají nižší náklady na léčbu bez rizika NÚ spojených s transfuzemi. (92)

Epoetiny vykazují riziko tromboembolických příhod a spekuluje se o možném snížení doby přežití. (92) První velká longitudinální multicentrická studie ORHEO zkoumající bezpečnost a účinnost biosimilárního epoetinu zeta demonstrovala vysokou míru navýšení koncentrace hemoglobinu s nižší než očekávanou 2,4 % četností tromboembolických příhod. Žádné neočekávané nežádoucí účinky související s léčbou se neprojeví. (98)

Jsou k dispozici různé druhy epoetinů zahrnující krátkodobě působící epoetiny i dlouhodobě působící darbepoetin. Epoetin má stejnou aminokyselinovou sekvenci jako endogenní protein stimulující erytrocyty erythropoetin. Darbepoetin má ve své struktuře přidané oligosacharidy, což vede k delšímu poločasu po subkutánní aplikaci. (92)

3.6.2 Přehled vybraných biosimilars dostupných i v ČR

3.6.2.1 Epoetin

Erytopoetin je přirozeně vyskytující se glykoprotein, který stimuluje erythropoézu. (21) Způsobuje proliferaci a dozrávání červených krvinek. Dále ovlivňuje regeneraci neuronů po ischemickém poškození pomocí zvyšování exprese syntázy oxidu dusnatého. (99) Ovariální buňky čínských křečků vyrobí epoetin, což je rekombinantní lidský erytopoetin. (100) Poprvé byl připraven v roce 1987. (99) V injekci se vyskytuje spolu s pomocnými látkami dihydrátem dihydrogenfosforečnanu sodného, chloridem sodným, polysorbátem 20, trometamolem, kyselinou chlorovodíkovou a vodou na injekci. (100) V různých biosimilárních přípravcích se vyskytují odlišné pomocné látky např. v Binocritu se vyskytuje dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, glycin, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro úpravu pH se v Binocritu nachází kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. (101)

Cesta podání záleží na anamnéze pacientů. Může být podán subkutánně či intravenózně. Subkutánní podání je preferováno u pacientů na hemodialýze a pacientům s malignitami a chemoterapií. Přípravky s epoetinem se uchovávají v chladničce ve (2 °C–8 °C). (100)

Epoetin je indikován k léčbě symptomatické anémie spojené s chronickým renálním selháním u dospělých pacientů a symptomatické anémie s nemyeloidními malignitami u dospělých pacientů na chemoterapii. (100)

Zpravidla je léčba epoetinem tolerována. Mezi nejčastější nežádoucí účinky se řadí hypertenze, trombotické příhody, bolesti kloubů, křeče, hypersenzitivní reakce. (99) Příznaky podobné chřipce, bolest hlavy, (100) průjem, nauzea, zvracení a pyrexie. (101) Vzácně pacienty postihuje čistá aplazie červené řady. (99)

Průměrná doba léčba epoetinem je okolo 5 měsíců, což bylo zjištěno klinickými studiemi na pacientech s chronickým selháním ledvin bez dialýzy. (102)

Léčba epoetinem má dvě fáze – korekční a udržovací. U anemických pacientů s chronickým renálním selháním se začíná korekční fází s 20 IU/kg 3x týdně. Měsíčně lze zvyšovat dávky o 25 %, dokud není dosaženo optimálního stavu hladiny hemoglobinu. Maximální dávka by nikdy neměla překročit 700 IU/kg za týden. Anemičtí pacienti s nemyeloidními malignitami

léčení chemoterapií začínají na dávce 20 000 IU jednou týdně, která je nezávislá na tělesné hmotnosti. Neměla by se překročit hranice 60 000 IU za týden na pacienta. (100)

Kontraindikací pro epoetin je hypersenzitivita na epoetin, jiný druh epoetinu či jeho deriváty a pomocné látky užívané v lékové formě. Nekontrolovaná hypertenze se také řadí mezi kontraindikace. (100) Epoetin se nesmí podávat pacientům, u kterých se po léčbě epoetinem rozvinula čistá aplazie červené krevní řady. Pacienti před velkou ortopedickou operací, kteří nemají připravené vlastní dávky krve a trpí závažným onemocněním věnčitých a periferních tepen, karotid a mozkových cév, po prodělaném infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě jsou kontraindikováni. Chirurgičtí pacienti, kterým nelze zajistit přiměřenou antitrombotickou profylaxi, by se měli epoetinu vyhnout. (101)

Nejsou známy žádné lékové interakce s epoetinem. Teoreticky lze uvažovat o léčivých přípravcích, které snižují tvorbu červených krvinek, a tím pádem by mohly snižovat odpověď na epoetin. Jednalo by se například o cyklosporin, kde je třeba kontrolovat hladinu hematokritu. (101)

Léčba epoetinem by měla pokračovat ještě 4 týdny po ukončení chemoterapie. (101)

3.6.2.2 *Adalimumab*

Ovariální buňky čínských křečků produkují humanizovanou rekombinantní protilátku proti TNF α třídy IgG, zvanou adalimumab. (103) Biologický přípravek se v lékové formě spolu s manitolem, polysorbátem 80 a vodou pro injekci (104) běžně používá od 2007. (103)

Přípravek se aplikuje v předplněné injekční stříkačce či peru subkutánně. (67) Po řádném proškolení si pacienti mohou přípravek aplikovat sami. Uchovává se v chladničce (2 °C–8 °C) chráněn před světlem. Při teplotě do 25 °C je použitelný až 14 dní. (104)

Ve formě čirého a bezbarvého injekčního roztoku je indikován pediatrickým pacientům s juvenilní idiopatickou artritidou, ložiskovou psoriázou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou. U dospělých pacientů se používá na revmatoidní artritidu, psoriázu, hidradenitis suppurativa, Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu a uveitidou. (104)

Časté nežádoucí účinky zahrnují infekce, konkrétně nasofaryngitidu, infekce horních cest dýchacích a sinusitidu. Často se také objevuje reakce v místě vpichu (erytrém, svědění, krvácení, bolest či otok), bolest hlavy a muskuloskeletární bolest. Mezi závažné nežádoucí účinky adalimumabu řadíme fatální a život ohrožující infekce jakou je sepse a oportunní infekce TBC. Hlášeny byly i reaktivace hepatitidy B a různé malignity včetně leukémie a lymfomů. Závažné nežádoucí účinky vyskytující se pouze vzácně, zahrnují pancytopenii, aplastickou anemii, centrální a periferní demyelinizační choroby, lupus erythematodes, stavy podobné lupusu a Stevens-Johnson syndromu. (104)

Adalimumab je podáván v rámci let a ideálně každý rok se vyhodnocuje poměr přínosů a rizik. (104) Zatím to vypadá, že výsledky léčby adalimumabem přetrvávají dlouhodobě. (67)

U pediatrické populace se dávkování liší dle hmotnosti pacienta, buď 20 mg či 40 mg jednou za 2 týdny. Indukční dávka může být vyšší jak klasické dávkování, a to především u Crohnovy choroby, kde v případě nutnosti rychlejší odpovědi se používání u pacientů nad 40 kg 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu dva. (104)

Kontraindikací je hypersensitivita na pomocnou či léčivou látku, dále také středně těžké a těžké srdeční selhání (NYHA třídy III/IV) a aktivní tuberkulóza, sepse, oportunní či jiné závažné infekce. Adalimumab v kombinaci s metotrexátem snižuje tvorbu protilátek, clearanci a

zvyšuje účinnost léčby. Nedoporučuje se kombinace adalimumabu s anakinrou či abataceptem. (104)

K novému navození remise u pacientů s relapsem IBD je možné opět použít adalimumab, stejnou účinnou látku, jakou byl pacient již léčen. Nedoporučuje se ukončovat terapii u pacientů, kteří jsou v remisi a léčbu snášejí dobře. Dlouhodobá biologická léčba se má ukončit při cestování do oblastí s rizikem endemické tuberkulózy, ztrátě odpovědi na léčbu, rozvoji nežádoucích účinků, rozvoji malignit, posledním trimestru těhotenství, a když pacient odmítne pokračovat v léčbě. (103)

Dlouhý biologický poločas adalimumabu v podobě 13 dní, umožňuje méně častou aplikaci na rozdíl od etanerceptu. (80)

3.6.2.3 *Infliximab*

Infliximab je chimérická lidská a myší monoklonální protilátka IgG. (105) Konkrétně ze 75 % lidská a 25 % myší. (67) Neutralizuje biologickou aktivitu TNF α tím, že se váže na všechny formy TNF α , (46) jak rozpustné, tak i transmembránové. (67) Vyrábí se v myších hybridních buňkách pomocí rekombinantní DNA. Jedná se o bílý práškový koncentrát do infuze, který obsahuje také sacharózu, polysorbát 80, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného. Může se také jednat o již hotový injekční roztok, který je čirý až opalizující, bezbarvý až dokonce světle hnědý. (105) Mezi benefity infliximabu patří rychlý nástup účinku. (67)

Různé lékové formy lze podávat subkutánně i intravenózně. Práškový infliximab lze uchovávat 5 let při teplotě 2 °C–8 °C. Až šest měsíců ho lze jednorázově uchovávat v teplotách do 25 °C. Po naředění je infuze stabilní 28 dní při uchování v lednici, 24 h při teplotách do 25 °C. Infliximab ve formě roztoku se uchovává v chladničce. V teplotách do 25 °C se uchovává maximálně 28 dní. (105)

Účinná látka se používá na revmatoidní artritidu, Crohnovu chorobu u dospělých i dětí, ulcerózní kolitidu u dospělých i dětí, ankylozující spondylitidu, psoriatickou artritidu a samotnou psoriázu. (105) Po léčbě infliximabem bylo zpozorováno snížení adhezních molekul, IL-1, IL-6, IL-8. U pacientů se mimo jiné objevilo také ztenčení synoviální membrány. (46)

Infekce horních cest dýchacích je nejčastější nežádoucí účinek. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří reaktivace hepatitidy B, chronické srdeční selhání, závažné infekce jako je sepse, oportunní infekce a TBC. Dále se jedná o sérovou nemoc, hematologické reakce, systémový lupus erythematodes, lupus-like syndrom, demyelizační poruchy, hepatobiliární příhody, lymfom, leukémie, melanom a další. (105) Infuzní reakce v podobě alergické reakce, třesavky a dekompenzace krevního tlaku mohou být limitující. (67) Ovšem z hlediska dlouhodobé bezpečnosti je akceptovatelným léčivým přípravkem. (46)

80 % pacientů na infliximabu pocítuje výrazné zlepšení do 10. týdne léčby. (58) Léčba by neměla být přerušována. Hrozí zde rozvoj infuzních reakcí a zhoršení odezvy při pokračování léčby. (68)

Klasické schéma dávkování je na začátku terapie (106) 3–5 mg/kg (105) podané v týdnech 0, 2, 6, dále je infuze podávána každých 8 týdnů. (106) Schéma dávkování se v závislosti na rozdílných onemocněních v podstatě neliší. (105) Výhodou infliximabu je, že je dávkován na přesnou váhu pacienta, proto se u obézních pacientů předpokládá účinnost, jakou s jinými léčivými přípravky nedosáhnou. (59)

Kontraindikací je hypersenzitivita na léčivou látku či jiné myší proteiny, případně i na pomocné látky obsažené v přípravku. Léčbu by neměly zahajovat pacienti s TBC či jinými závažnými infekcemi jako je sepse, abscesy a oportunní infekce. Kontraindikováni jsou i pacienti se středně závažným nebo závažným srdečním selháním. Žádné interakce s jinými léčivými přípravky nebyly potvrzeny. (105)

3.6.2.4 Etanercept

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p75 pro TNF a Fc oblasti humánního IgG. (106) Řadí se mezi inhibitory TNF α stejně jako infliximab. (67) Etanercept, dimer chimérického proteinu, vznikl genetickým inženýrstvím a vyrábí se v ovariích čínského křečička rekombinantní DNA technologií. Pomocné látky zahrnují mannitol, sacharózu a trometamol. Má vzhled bílého prášku pro injekci s čirým bezbarvým rozpouštědlem. V předplněné stříkačce může být až světle žlutý či světle hnědý. (107)

Etanercept je možné podávat již od 6 let. Aplikuje se předplněnou injekční stříkačkou či perem subkutánně. (67) Do podoby subkutánní injekce se prášek rozpustí s 1 ml rozpouštědla, v případě pera je již připravený pro použití. (107) Předplněné pero výrazně usnadňuje pacientovi aplikaci, a po důkladné edukaci nebývá zapotřebí, aby byla aplikace prováděna ve zdravotnických zařízeních. (70) Uchovává se v chladničce ve 2 °C–8 °C. Po vyjmutí z chladničky pacient čeká 30 min, aby měl přípravek pokojovou teplotu a následně se ihned použije. (107)

Indikován je pacientům s revmatoidní artritidou, juvenilní idiopatickou artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, ložiskovou psoriázou u dospělých i dětí. (107)

Etanercept se pyšní prakticky nulovou imunogenicitou. Zaznamenané nežádoucí účinky byly nejčastěji infekce horních dýchacích cest a reakce v místě vpichu. (67) Dále také alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka. Méně jak jeden ze sta pacientů je ovlivněn závažnými nežádoucími účinky, kterými mohou být závažné až fatální infekce, sepse a malignity typu karcinomu prsu, plic, lymfatických uzlin. Vzácná hlášení se vztahují k pancytopenii a aplastické anémii, dále také k centrální a periferní demyelinizaci, lupusu a vaskulitidě. (107) Jeho toxicita je podobná infliximabu a adalimumabu. (46) Pacienti jsou ale stále v menším riziku ve srovnání s jinými inhibitory TNF α . (59)

Standartní léčba trvá 24 týdnů. U vybraných dospělých pacientů může být přínosné v léčbě pokračovat i po této lhůtě. (107)

Doporučené dávkování je 2x týdně 25 mg či 1x týdně 50 mg. (67), což není ovlivněné hmotností pacienta. (106) U dětské populace se doporučuje dávka 0,4 mg/kg do maximální dávky 25 mg

2x týdně. Případně lze podat stejně jako u dospělých 0,8 mg/kg do maximální dávky 50 mg 1x týdně. (107)

Hypersenzitivita, aktivní i chronické infekce, sepse, a dokonce i riziko sepse jsou považovány za kontraindikace začátku léčby etanerceptem. V kombinační léčbě s anakinrou byla pozorována vyšší četnost závažných infekcí oproti pacientům na monoterapii. Abatacept nepřináší klinické benefity léčbě etanerceptem, zároveň zvyšuje incidenci závažných nežádoucích účinků. Při kombinační terapii etanerceptu se sulfasalazinem se prokázalo snížení počtu bílých krvinek. Zatím nebyl určen klinický význam této interakce, ale je na místě zvýšená opatrnost. (108)

Dlouhodobé podávání etanerceptu může být bezpečně přerušeno a znovu zahájeno. (67)

Pacientům s artritidou, kteří přerušili léčbu, se objevily příznaky do 1 měsíce. Pokud přerušení trvalo až 24 měsíců, tak odpověď na léčbu byla i tak dobrá. Pacienti bez přerušení reagovali kladně na kontinuální léčbu až 10 let. Prospěšnost opakované terapie etanerceptem je u pacientů, kteří kladně reagují na léčbu. Téměř u všech diagnóz se doporučuje ukončení léčby, pokud pacient nereaguje do 12 týdnů. (108)

PRAKTICKÁ ČÁST

4 Metodika

Spotřeba biosimilárních léčiv byla analyzována metodou Přehled spotřeby léčiv (Drug utilization review), která zkoumá spotřebu léčiv v daném časovém úseku. (5)

Léčivé přípravky ze stejné terapeutické skupiny byly vybrány dle širší indikačního spektra. Zohledněn byl i jejich pravděpodobný ekonomický dopad vzhledem k rostoucí incidenci onemocnění na které se používají.

Do studie byly zahrnuty biologické a biosimilární látky trastuzumab L01XC03, infliximab L04AB02, etanercept L04AB01, adalimumab L04AB04 a erythropoetin B03XA01. (109) Monitorování spotřeby probíhalo dle metodologie ATC/DDD.

Podklady pro analýzu spotřeby léčiv byly retrospektivně získány z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Databáze SÚKL shromažďuje a vyhodnocuje data z hlášení distributorů o dodávkách léčivých přípravků do lékáren, zdravotnických zařízení, prodejců vyhrazených léčivých přípravků, jiných distributorů a veterinárních lékařů. (110) Z databáze se použily informace o celkovém počtu DDD za jednotlivé léčivé přípravky se zkoumanou účinnou látkou s danou silou a velikostí balení. Vyhodnoceno bylo období od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2020.

V průběhu zkoumaného období bylo pozorováno uvedení biosimilars na trh, a to konkrétně u adalimumabu v roce 2018, u infliximabu v roce 2013 a u etanerceptu v roce 2016. Epoetin měl zaregistrovaná biosimilars ještě před začátkem zkoumaného období.

Počet DDD jednotlivých léčiv, sil a let byl zjištěn a převeden na relativní spotřebu DID s denominátorem, kterým byl počet obyvatel ČR. (111)

Výpočty, tabulky a grafy byly vytvořeny a zformovány v programu Microsoft Office Excel. Deskriptivní statistikou byl popsán pohyb relativní spotřeby jednotlivých léčiv za 10 let. Spotřeba biosimilárních léčivých přípravků byla dále porovnávána se spotřebou originálního biologika v daném roce.

5 Limitace

Analyzovaná data poskytnutá databází SÚKL vychází z pravidelných hlášení distributorů o dodávaných léčivých přípravcích (dle pokynu DIS-13, Hlášení dodávek distribuovaných humánních léčivých přípravků), což je hlavním limitem diplomové práce. (110) Z údajů není možné zjistit informace o pacientech, ani o lékařích, kteří léčiva předepisovali. Není možné zjistit diagnózy, na které byla léčiva předepsána, ani použité síly na konkrétní onemocnění. Další limitací práce byla neznámá míra adherence (především zda pacient ve skutečnosti léčivé přípravky užívá). Databáze neposkytuje údaje o baleních exspirovaných v lékárnách či u samotných pacientů.

Nelze pominout možnou chybnou manipulaci či kontaminaci infuze, díky které by nebylo možné přípravek pacientovi podat. Například epoetin se vyskytuje i v lékové formě, která má značené dílky stupnice na injekční stříkačce, což naznačuje, že pacientovi nemusí být podána plná dávka.

Limitací studie je i absence diagnóz, na které byla biologika předepisována a z jakých důvodů bylo či nebylo v některých případech preferováno biosimilars místo originálního přípravku. Dále také není možné zjistit, jestli a v jaké míře probíhalo zaměňování z originální léčby na biosimilární.

6 Spotřeba biosimilars v ČR

6.1 Epoetin

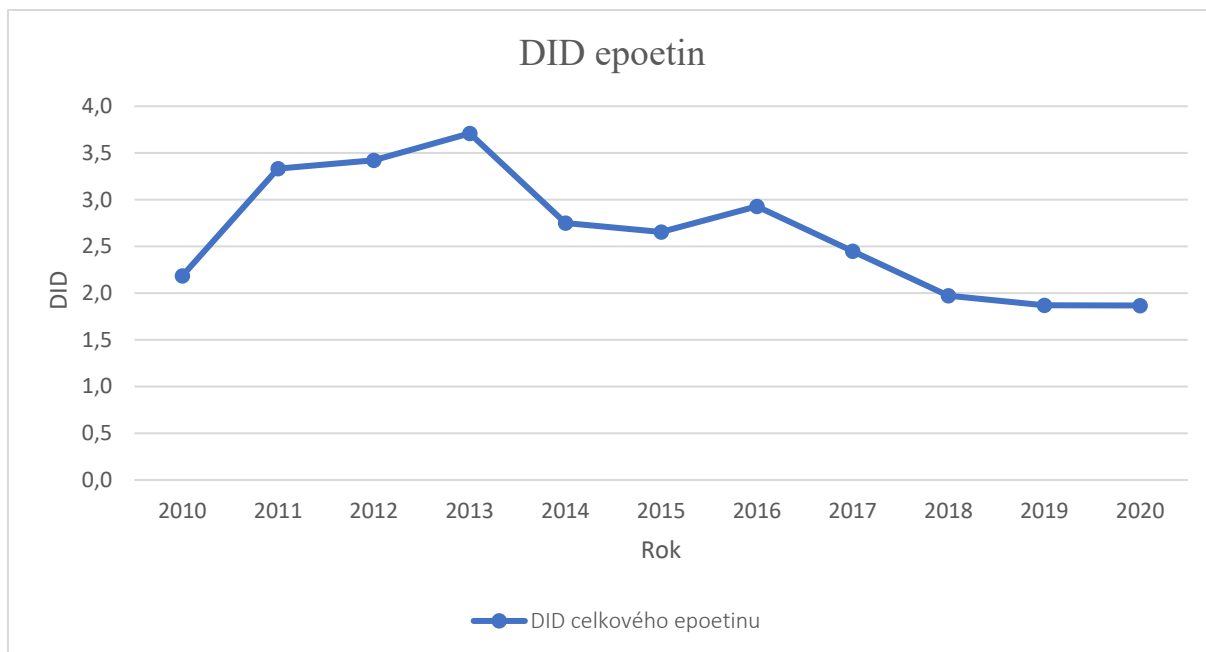
Z **Tabulky 9** je patrné že spotřeba v roce 2020 byla nejnižší za celé sledované období 2010–2020. Celková spotřeba klesla 1,2krát, stejně jako spotřeba biosimilárního epoetinu. Od roku 2010 do roku 2012 spotřeba rostla, což je možné pozorovat z **Grafu 1**. Maximum bylo dosaženo v roce 2013. Rok 2014 znamenal pro epoetin první propad spotřeby. Spotřeba v roce 2016 se lehce navýšila, ale potom až do roku 2020 pouze klesala. **Graf 2** znázorňující spotřebu biosimilárních epoetinu kopíruje svým tvarem křivku celkové spotřeby epoetinu. Maxima dosahuje taktéž v roce 2013, kdy z celkové spotřeby zabírala biosimilars 85 %. V roce 2020 byl podíl biosimilars 70 %. Spotřeba originálního epoetinu se výrazně nemění.

Tabulka 9 Relevantní spotřeba epoetinu v letech 2010–2020

ROK	Celková DDD epoetinu	Celková DID epoetinu	DID originálního biologika	DID biosimilars
2010	1095311	2,183613	0,664578	1,519035
2011	1100442	3,331747	0,666349	2,665397
2012	1253072	3,423355	0,665652	2,757703
2013	1036315	3,710046	0,570776	3,139269
2014	1044022	2,751945	0,569368	2,182577
2015	1110023	2,653023	0,568505	2,084518
2016	1031772	2,930334	0,567161	2,363172
2017	1175846	2,450518	0,565504	1,885014
2018	1428190	1,971831	0,563380	1,408451
2019	1510458	1,870208	0,561062	1,309145
2020	1562222	1,867937	0,560381	1,307556

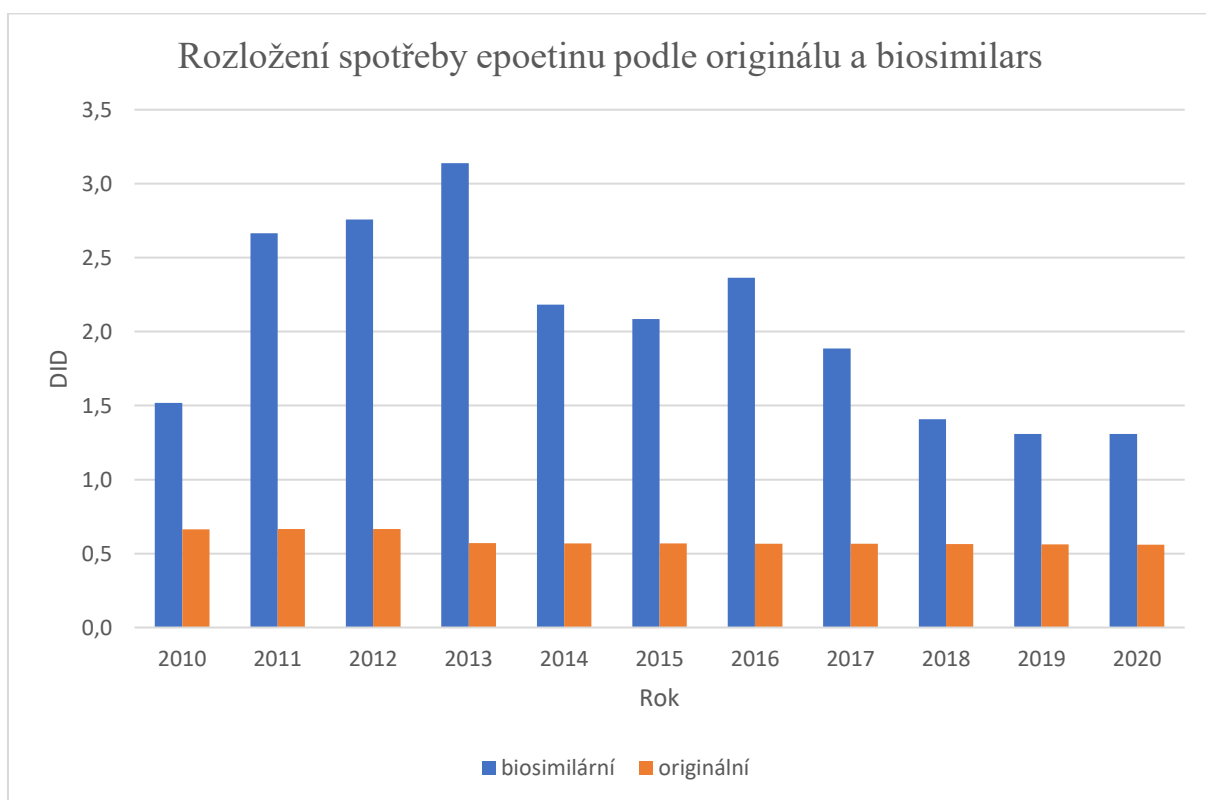
DDD – Definovaná denní dávka

DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den



Graf 1 DID celkového epoetinu v letech 2010–2020

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 2 Rozložení spotřeby epoetinu podle originálního biologika a biosimilars

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den

6.2 Adalimumab

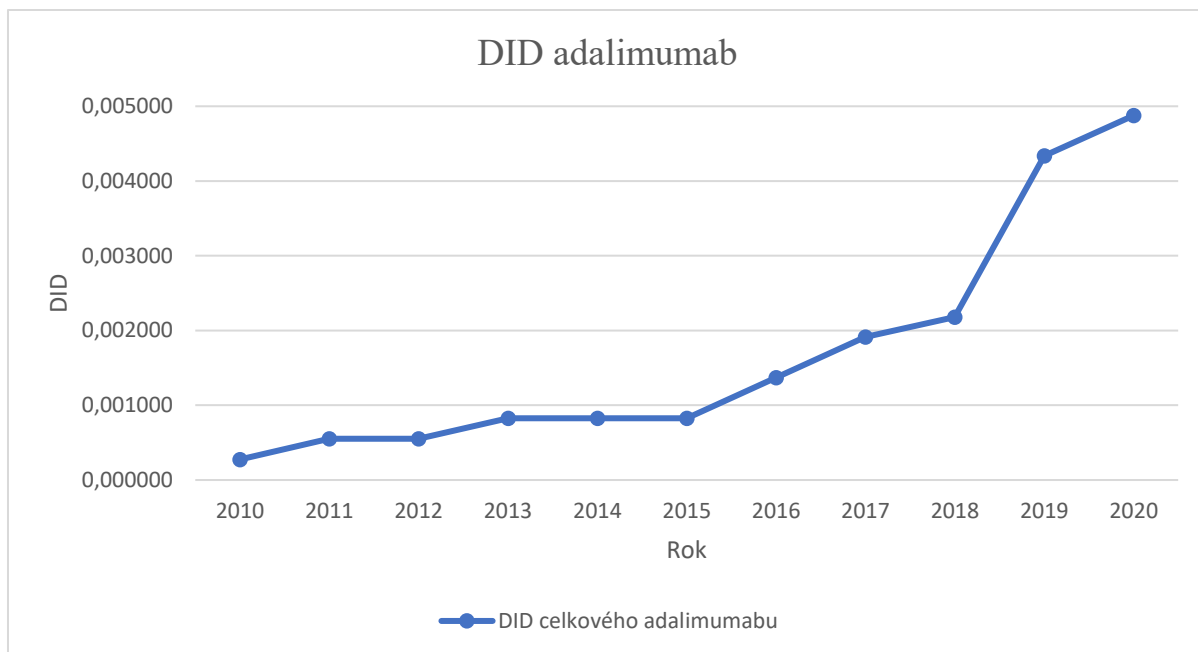
Spotřeba adalimumabu celkem narostla od roku 2010 do roku 2020 17,7krát (**Tabulka 10**). Spotřeba biosimilárních přípravků vzrostla 6,5krát. Z **Grafu 3** lze vyčíst zásadní nárůst v užívání adalimumabu převážně v posledních dvou letech. V roce 2020 vzrostla celková spotřeba 2,2krát oproti roku 2018. Největší spotřeby dosáhl adalimumab v posledním zkoumaném roce. V **Grafu 4** je pozorovatelný prudký nárůst biosimilárního adalimumabu ihned po uvedení na trh. V roce 2019 se majoritně užívala biosimilars. V roce 2020 obsadila biosimilars 72 % podílu na trhu adalimumabu.

Tabulka 10 Relevantní spotřeba adalimumabu v letech 2010–2020

ROK	Celková DDD adalimumabu	Celková DID adalimumabu	DID originálního biologika	DID biosimilars
2010	629 241	0,000275	0,000275	–
2011	789 848	0,000552	0,000552	–
2012	899 807	0,000552	0,000552	–
2013	1 043 889	0,000828	0,000828	–
2014	1 224 413	0,000826	0,000826	–
2015	1 418 813	0,000824	0,000824	–
2016	1 676 496	0,001371	0,001371	–
2017	1 862 537	0,001913	0,001913	–
2018	2 064 731	0,002178	0,001634	0,000545
2019	2 272 110	0,004339	0,001356	0,002983
2020	2 592 910	0,004875	0,001354	0,003521

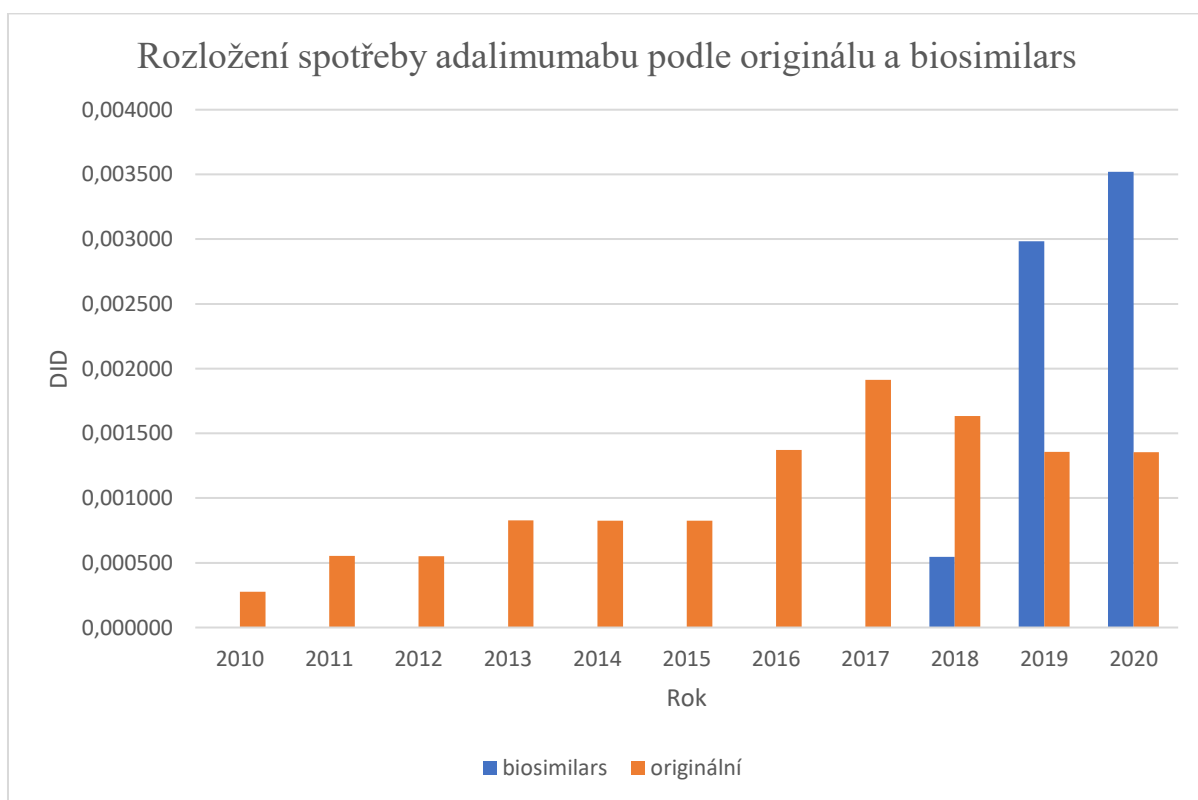
DDD – Definovaná denní dávka

DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den



Graf 3 DID celkového adalimumabu v letech 2010–2020

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 4 Rozložení spotřeby adalimumabu podle originálního biologika a biosimilars

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den

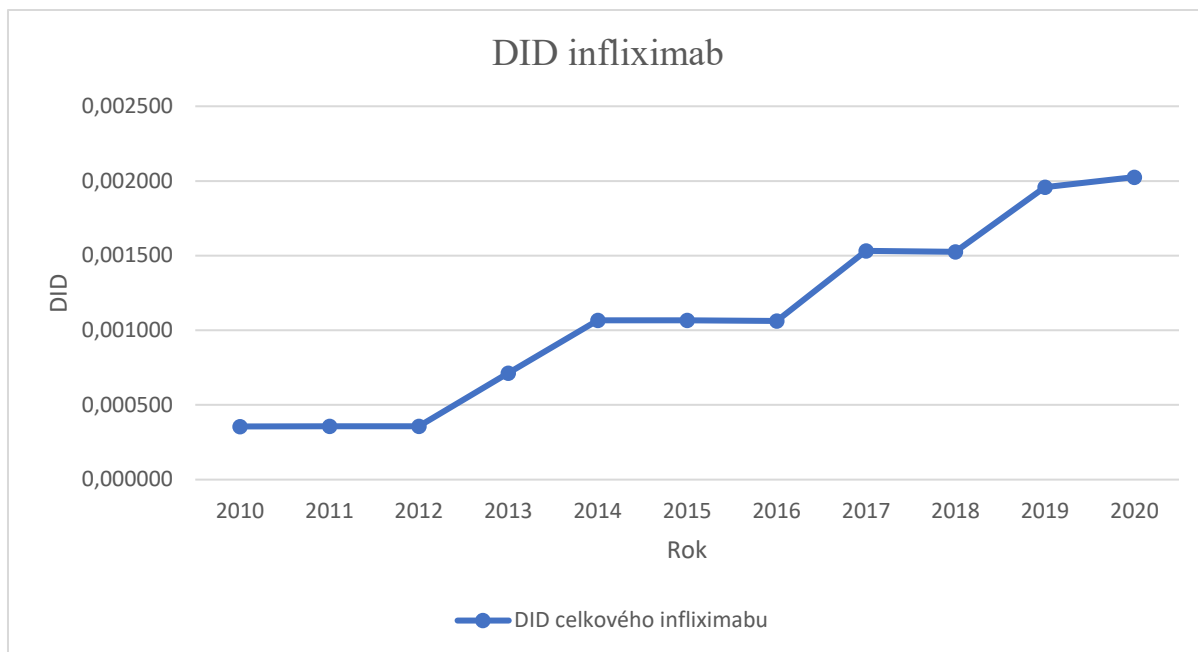
6.3 Infiximab

Spotřeba infiximabu od roku 2010 do roku 2020 narostla 5,7krát (viz **Tabulka 11**). Spotřeba biosimilárního infiximabu se zvýšila 4,7krát. Od roku 2010, kdy byla DID nejnižší, se spotřeba zvyšovala až do maxima v roce 2020, což znázorňuje **Graf 5**. Grafické znázornění relativní spotřeby biosimilárního a originálního infiximabu je uvedeno v **Grafu 6**. Originální infiximab má zhruba stejnou spotřebu, která se po sledovaný časový úsek nemění. U biosimilars lze ovšem pozorovat prudký nárůst spotřeby. Roku 2014 spotřeba biosimilars prudce narostla, aby se pak po 3 roky do roku 2016 držela na stejných hodnotách. Následuje další prudký nárůst z roku 2016 na 2017, který sice není tak výrazný jako po registraci biosimilars, ale stále se jedná o 50 % zvýšení spotřeby. Spotřeba biosimilars v roce 2018 kopírovala rok 2017, ale v roce 2019 je viditelný další výrazný nárůst. Z **Grafu 6** lze vyčíst, že většinová spotřeba v roce 2020 infiximabu byla pokryta biosimilars a originální biologikum tvoří pouze malou část.

Tabulka 11 Relevantní spotřeba infiximabu v letech 2010–2020

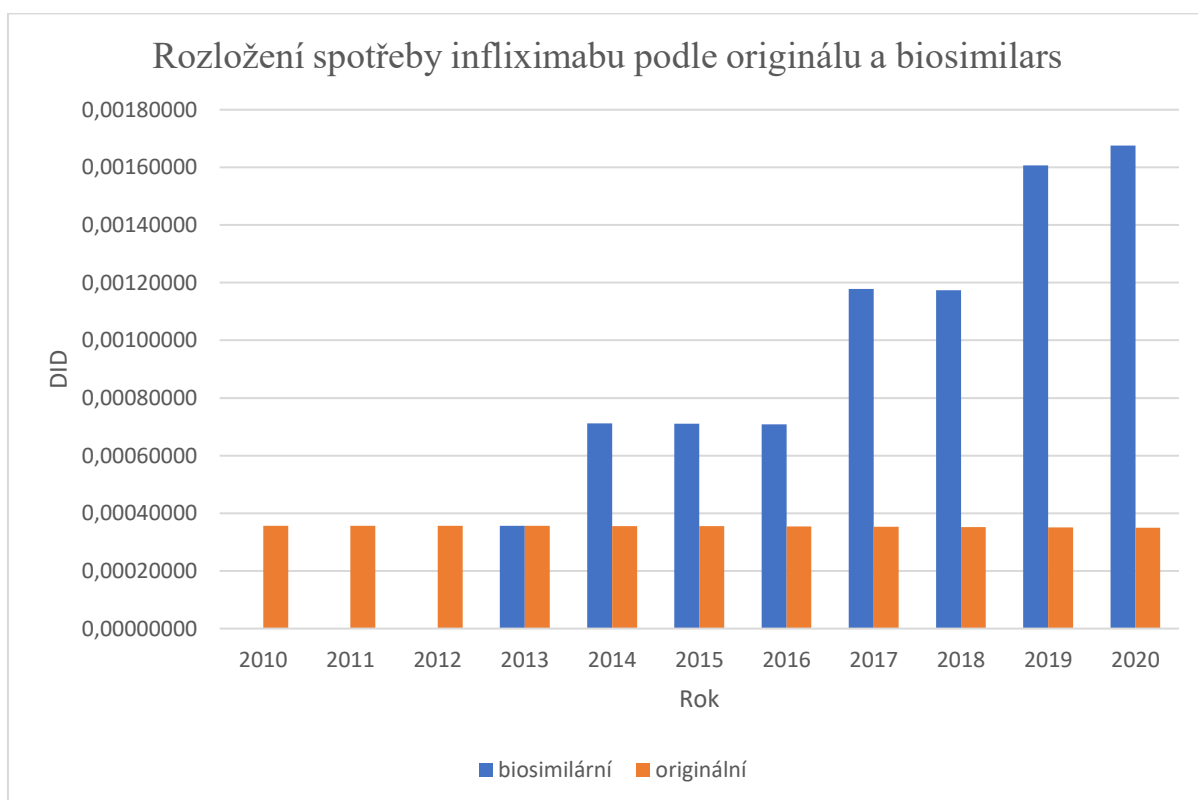
ROK	Celková DDD infiximabu	Celková DID infiximabu	DID originálního biologika	DID biosimilars
2010	2 040 803	0,000356	0,000356	–
2011	2 118 483	0,000357	0,000357	–
2012	2 597 417	0,000357	0,000357	–
2013	1 450 268	0,000713	0,000357	0,000357
2014	1 599 709	0,001068	0,000356	0,000712
2015	2 049 096	0,001066	0,000355	0,000711
2016	2 221 309	0,001063	0,000355	0,000709
2017	2 447 603	0,001532	0,000353	0,001178
2018	2 578 109	0,001526	0,000352	0,001174
2019	2 749 923	0,001958	0,000351	0,001607
2020	3 077 416	0,002026	0,000350	0,001675

DDD – Definovaná denní dávka, DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 5 DID celkového infliximabu v letech 2010–2020

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 6 Rozložení spotřeby infliximabu podle originálního biologika a biosimilars

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den

6.4 Etanercept

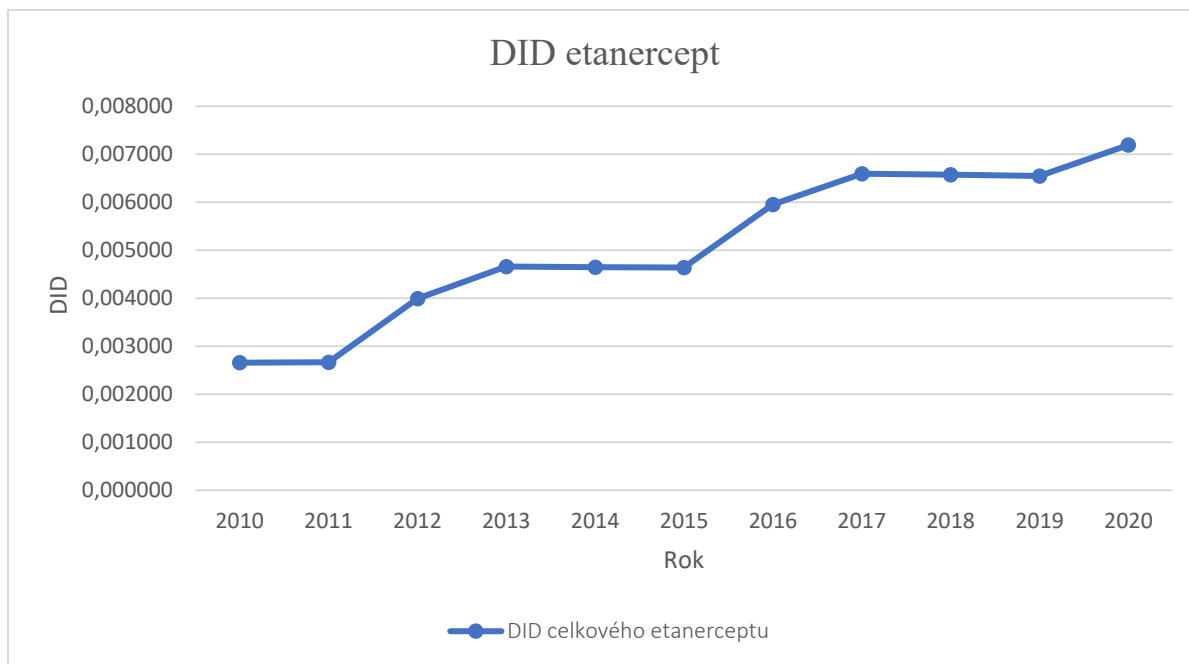
Tabulka 12 zobrazuje spotřebu etanerceptu od roku 2010 do roku 2020, která narostla 2,7krát. Jednalo se o pozvolný stupňovitý nárůst celkové spotřeby. Biosimilární etanercept vzrostl 1,5krát. **Graf 7** znázorňuje schůdkovitý růst spotřeby celkového etanerceptu. Podíl biosimilars a vysoký podíl originálního přípravku graficky znázorňuje **Graf 8**. Spotřeba originálního etanerceptu dosáhla v roce 2017 maxima a následně byl pozorován stálý, i když minimální pokles. Spotřeba biosimilárního etanerceptu si udržovala od roku 2016 do roku 2019 zhruba stejnou spotřebu. Poslední rok měření se spotřeba biosimilars mírně navýšila. V roce 2020 byl podíl celkové spotřeby 27 % biosimilárních přípravků ku 73 % originálního přípravku.

Tabulka 12 Relevantní spotřeba etanerceptu v letech 2010–2020

ROK	Celková DDD etanerceptu	Celková DID etanerceptu	DID originálního biologika	DID biosimilars
2010	423 871	0,002658	0,002658	–
2011	404 371	0,002665	0,002665	–
2012	410 688	0,003994	0,003994	–
2013	431 811	0,004661	0,004661	–
2014	435 025	0,004650	0,004650	–
2015	480 222	0,004643	0,004643	–
2016	542 528	0,005955	0,004632	0,001323
2017	616 325	0,006598	0,005278	0,001320
2018	697 539	0,006573	0,005258	0,001315
2019	716 168	0,006546	0,005237	0,001309
2020	809 122	0,007192	0,005230	0,001961

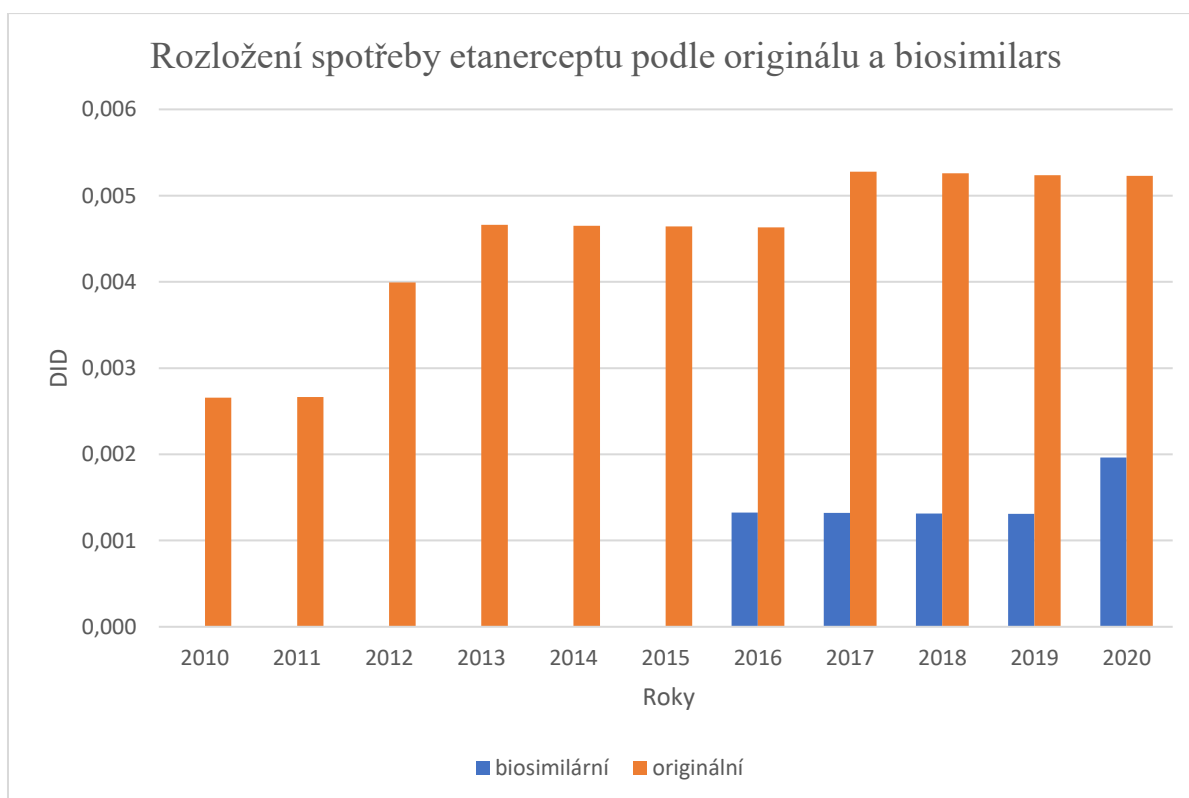
DDD – Definovaná denní dávka

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 7 DID celkového etanerceptu v letech 2010–2020

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 8 Rozložení spotřeby etanerceptu podle originálního biologika a biosimilars

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den

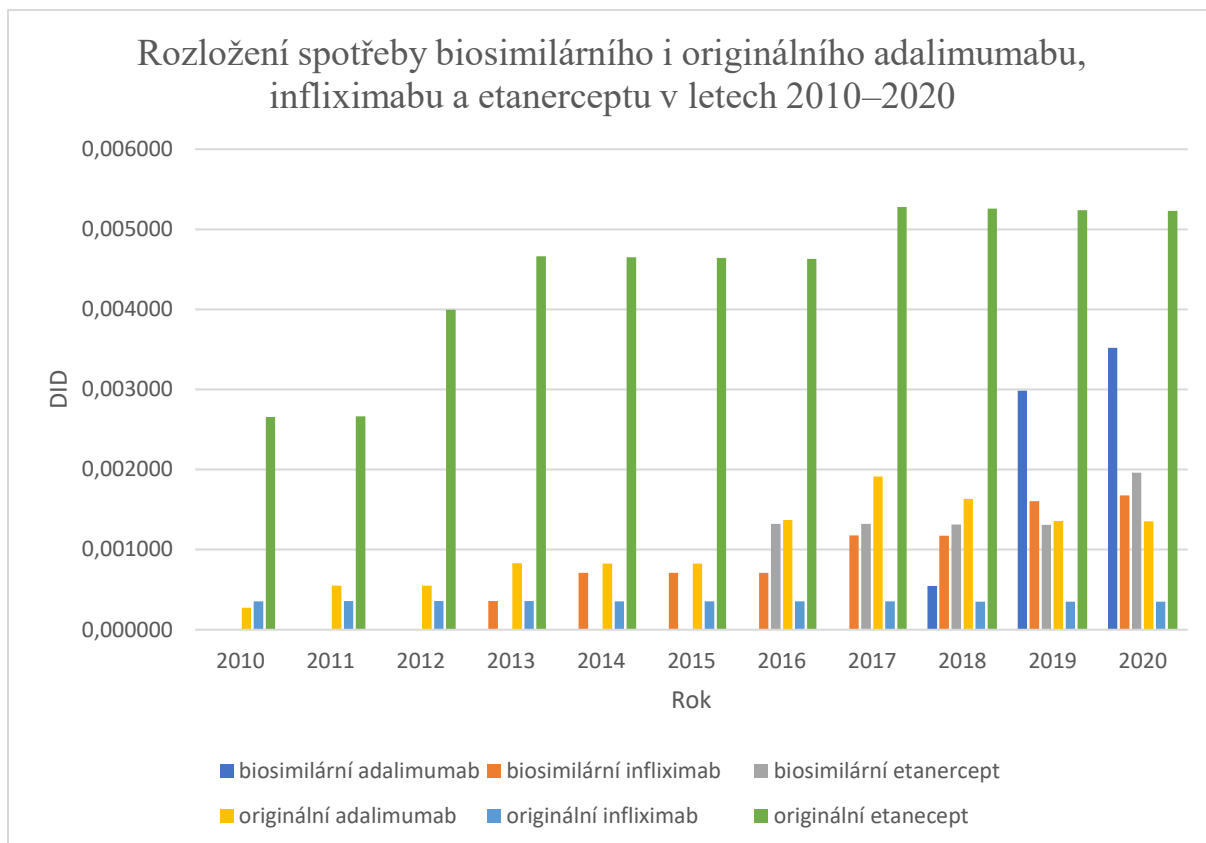
6.5 Srovnání zkoumaných biosimilars

Tabulka 13 srovnává spotřeby biosimilárního epoetinu, adalimumabu, infliximabu a etanerceptu. Z tabulky lze také pozorovat pokles spotřeby biosimilárního epoetinu, čímž se liší od rostoucích spotřeb biosimilárního etanerceptu, adalimumabu, infliximabu. Spotřeby biosimilárního epoetinu jsou, i přes klesající trend, výrazně vyšší než spotřeby zbylých zkoumaných biosimilars, a proto nebylo možné biosimilární epoetiny zařadit do grafického znázornění. **Graf 9** znázorňuje porovnání spotřeby pouze monoklonálních protilátek anti-TNF α (adalimumab, infliximab, etanercept). Graf porovnává biosimilars s originálními biologiky. Lze z něj vyčíst výrazný rozdíl mezi rokem 2010, kdy byla užívána v terapiích pouze originální biologika, a mezi rokem 2020, kde výrazný podíl patřil biosimilars. **Graf 10** ukazuje o jak výrazný podíl se jednalo (51 %). Tento graf dále ukazuje, že podíl biosimilárního i originálního etanerceptu ze všech zkoumaných anti-TNF α biologik v roce 2020 je také 51 %. Dle **Grafu 9** lze pozorovat, že originální etanercept byl výrazně více užíván než originální infliximab a adalimumab již v roce 2010. Spotřeba adalimumabu byla v roce 2010 menší než spotřeba infliximabu, což se změnilo již v roce 2011. Spotřeba adalimumabu dále rostla až od roku 2017, kdy lehce poklesla, ale to již byl na trhu biosimilární adalimumab, který ze všech zkoumaných biosimilars měl jednoznačně největší nárůst spotřeby i podílu na trhu. Rok po registraci byla jeho spotřeba větší než originálního adalimumabu. Lze vyčíst také stagnaci spotřeby originálního infliximabu, který zastává minoritní podíl na trhu, avšak jeho spotřeba je stále ve stejných hodnotách a nezmenšuje se.

Tabulka 13 Rozložení spotřeby biosimilárního epoetinu, adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v letech 2010–2020

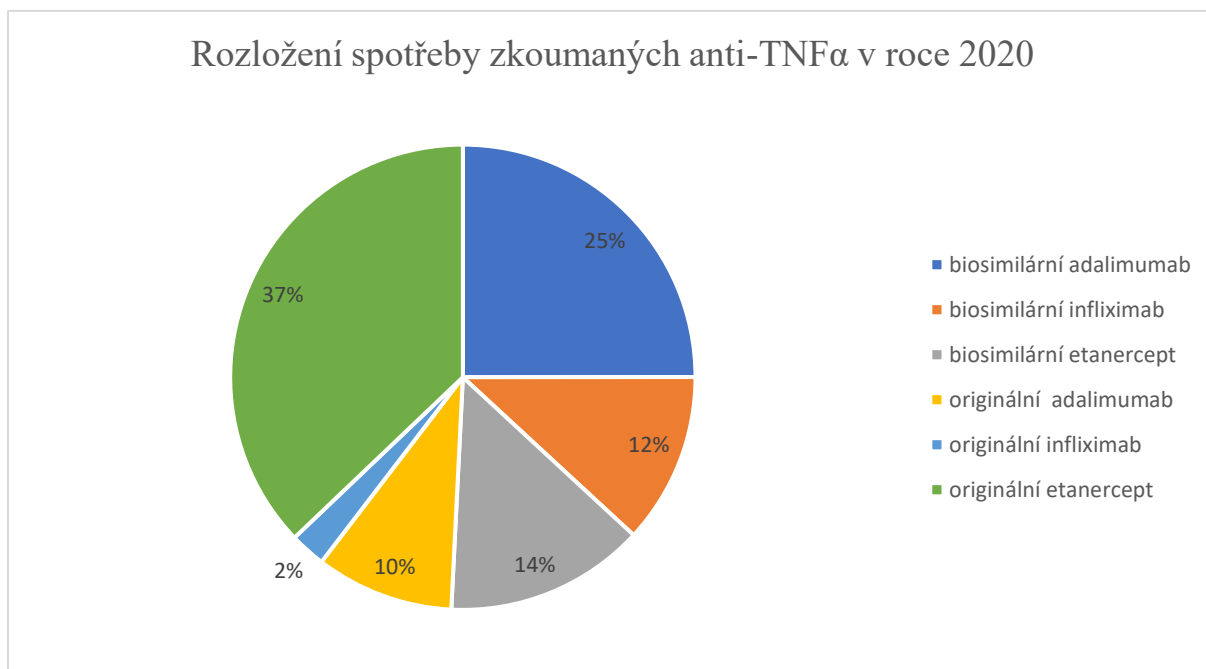
ROK	DID biosimilárního epoetinu	DID biosimilárního adalimumabu	DID biosimilárního infliximabu	DID biosimilárního etanerceptu
2010	1,519035	–	–	–
2011	2,665397	–	–	–
2012	2,757703	–	–	–
2013	3,139269	–	0,000357	–
2014	2,182577	–	0,000712	–
2015	2,084518	–	0,000711	–
2016	2,363172	–	0,000709	0,001323
2017	1,885014	–	0,001178	0,001320
2018	1,408451	0,000545	0,001174	0,001315
2019	1,309145	0,002983	0,001607	0,001309
2020	1,307556	0,003521	0,001675	0,001961

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 9 Rozložení spotřeby biosimilárního i originálního adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v letech 2010–2020

DID – Definovaná denní dávka/1 000 obyvatel/den



Graf 10 Rozložení spotřeby biosimilárního i originálního adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v roce 2020

7 Diskuse

Z uvedených výsledků diplomové práce lze zpozorovat trend zvyšující se spotřeby biologické léčby, která zahrnuje i výrazný nárůst spotřeby biosimilars v posledních letech. Jedinou výjimkou je epoetin, u kterého klesá spotřeba originálního přípravku i biosimilars.

ČR se nachází na špici v užívání biosimilárního epoetinu (**Graf 2**) v porovnání s jinými evropskými zeměmi. Spotřeba biosimilars dosahovala v roce 2014 výrazně vyššího podílu (79%) než například v UK, Francii a Itálii (20%). (21)

V **Grafu 1** je pozorováno celkové snížení spotřeby epoetinu. Ze začátku byla léčba epoetiny přijímána velmi kladně. Eliminovaly se náklady na léčbu, a i NÚ způsobené transfuzní terapií. Začaly se však objevovat zprávy o tom, že epoetiny urychlují nádorový růst buněk, což zkracuje dobu do progresu i celkovou dobu přežití. Na některých solidních nádorech byly nalezeny receptory pro erythropoetin. Epoetiny se stále mohou používat v léčbě anémie u solidních tumorů, ale se zvýšenou opatrností. (90).

Od registrace epoetinu a darbepoetinu na americký trh se jejich užívání výrazně rozšířilo, což je předmětem neustálých diskusí. Navzdory klinickým benefitům bylo dokázáno v randomizovaných klinických studiích a rešerších, že terapie epoetiny zvyšuje riziko tromboembolických příhod oproti placebo. V roce 2007 FDA vydala varovné prohlášení, které limituje indikaci epoetinů pouze na onkologické pacienty v paliativní péči. Prohlášení bylo vydáno na podkladě několika klinických studií, které dokumentují nižší dobu přežití a horší výsledky léčby rakoviny. Na základě tohoto prohlášení bylo v guidelineech doporučováno používání epoetinů v paliativní péči. Pacienti musí být dostatečně informováni o potencionálním riziku (tromboembolie a kratší době přežití). (92) Pravděpodobně se jedná právě o pošramocené jméno epoetinů, které vedlo ke snížení spotřeby biosimilars i originálu po roce 2013 patrné v **Grafu 1**.

Nižší cena biosimilars oproti originálu není globální faktor určující užívání biosimilars. Každá země je velmi specifická a do spotřeby se promítá i vůle lékařů předepisovat biosimilars. Užívání biosimilárních EPO bylo v Německu v roce 2014 na 32,9 % a ve Francii na 8,3 %, přestože v obou zemích dominuje maloobchodní prodej. V Itálii a Španělsku s majoritním nemocničním trhem zabírala spotřeba zhruba stejně pro obě země a to 23 %. Biosimilars

epoetinů ve většině zkoumaných zemí zabírají tržní podíl první generaci, ale již ne té druhé. (112) V roce 2014 v České republice zabírala biosimilars 79 % podílu na trhu (**Graf 2**), což je nesrovnatelně vyšší podíl než ve výše zmíněných zemích.

Epoetin měl zaregistrovaná biosimilars ještě před rokem 2010, proto není pozorováno, jaký efekt měl nástup biosimilars na trh (**Graf 2**). Celkový tržní podíl biosimilars lze hodnotit velmi příznivě, i přes celkovou klesající spotřebu. Pokles může být ovlivněn různými faktory. Mnoho evropských zemí je příkladem toho, že nižší cena biosimilars oproti originálu není globálním faktorem určující užívání biosimilars. (112) Vliv může mít fakt, že intravenózní podání třetí generace železa je dobře snášené pacienty a stojí zlomek nákladů na terapii epoetiny. (92) Tato nová a levná terapie může být důvodem poklesu spotřeby celkového epoetinu v **Grafu 1**.

Porovnáním DID v **Tabulce 13** lze vyčíst, že spotřeba biosimilárního epoetinu se pohybuje v jiných rádech hodnot DID než adalimumab, infliximab a etanercept. Epoetiny jsou užívané několikanásobně víc, proto je důležité majoritní zastoupení jejich biosimilars na trhu v ČR. I přes pokles v posledních letech, který je znázorněn **Grafem 2**, se stále jedná o jednoznačně užívanější léčiva než všechny zkoumané monoklonální protilátky anti-TNF α .

Celkové porovnání spotřeby biosimilars i originálních biologik infliximabu, etanerceptu a adalimumabu je uvedeno v **Grafu 9**. Lze z něj jednoznačně vyčíst dominantní užívání etanerceptu ze všech zkoumaných monoklonálních protilátek anti-TNF α . Indikační spektrum etanerceptu je užší v porovnání s infliximabem a epoetinem a zaměřuje se téměř výhradně na artritidu a psoriázu. (107). Lze spekulovat, že pro dané indikace se jedná o biologikum první volby, což by obhajovalo jeho vysokou spotřebu. Infliximab a adalimumab mají širší indikační spektrum ve kterém zahrnují i indikace jaké má etanercept. (105, 104) Ve studii u pacientů s revmatickou artritidou se ukázal etanercept jako nejlepší volba terapie v porovnání s adalimumabem a infliximabem. Pacienti léčení infliximabem nejčastěji přerušovali léčbu, což mohlo být způsobeno jak NÚ, tak i neúčinkováním terapie. Adalimumab měl také vysokou míru vysazování terapie, ovšem menší než infliximab. Rozdíl mezi adalimumabem a etanerceptem se projevil již v prvním roce léčby. Míra vysazování se zvyšovala s délkou terapie. (113) V roce 2020 byl dle **Grafu 10** podíl etanerceptu (biosimilars i originálního biologika) na trhu se zkoumanými monoklonálními protilátkami anti-TNF α 51 %, což svědčí o jeho vůdčí pozici na trhu.

Ze statistik registru ATTRA zaměřující se na léčbu revmatické artritidy, lze vyčíst, že v roce 2017 se nejvíce pacientů léčilo adalimumabem. Jedná se o 773 pacientů léčených originálním biologikem Humira. Biosimilární adalimumab nebyl ještě v roce 2017 k dostání na trhu. Druhé místo je obsazeno etanerceptem s 550 pacienty, kteří jsou léčeni originálním etanerceptem Enbremem. Biosimilárním etanerceptem bylo léčeno 46 pacientů. Originálním infliximabem bylo léčeno 99 pacientů a jeho biosimilars dohromady 115 pacientů. (76) Dle **Grafu 9** lze zjistit celkovou spotřebu jednotlivých zmíněných biologik v roce 2017. Vedoucí molekulou na trhu dle spotřeby byl originální etanercept. Originální adalimumab měl pouze 36 % spotřeby oproti spotřebě originálního etanerceptu, což je přesně naopak, než je uvedeno statistikou ATTRA. Biosimilární etanercept a biosimilární infliximab měly podobně velkou spotřebu daný rok, což také neodpovídá. Statistiky ATTRA sice přesně nekopírují zjištěnou spotřebu v diplomové práci, ale jedná se pouze o jedno indikační zaměření, které i tak vypovídá o malé oblíbenosti infliximabu, která je vidět v datech zkoumaných diplomovou prací. Ukazuje výrazné tendence užívat adalimumab i etanercept, což odpovídá **Grafu 10**, kde adalimumab zastupuje 35 % podíl a etanercept 51 % podíl.

V terapii psoriázy vykazují adalimumab a infliximab vyšší účinnost oproti placebo než etanercept. Adalimumab by měl být považován za biologikum první linie léčby. Etanercept vykazuje nejnižší účinnost, a proto by měl být terapií druhé linie. Infliximab je považován za třetí či čtvrtou linii léčby psoriázy biologiky. (59) Výsledky diplomové práce jsou v rozporu s většinou tvrzení. Biosimilární adalimumab sice zabírá velký podíl na trhu, ale etanercept má podíl největší. Pozice infliximabu zde byla potvrzena pro další indikaci. V terapii volby je po etanerceptu a adalimumabu, což odpovídá jeho nízké spotřebě. Tvrzení výše není všeobecně doporučovaný postup, nýbrž se jedná o konstatování autorů knihy.

Dle studie spotřeby monoklonálních protilátek anti-TNF α v České republice v pozorované období 2010–2018 se celková spotřeba protilátek téměř zdvojnásobila. V roce 2018 dosáhla biosimilars 33 % podílu na trhu všech anti-TNF α . (114) Výsledky diplomové práce vykazují 51 % podíl zkoumaných biosimilars v roce 2020, což naznačuje jejich důležitou roli na trhu (**Graf 10**). Většinový podíl na trzích s jednotlivými léčivými látkami má biosimilární infliximab (**Graf 6**) i adalimumab (**Graf 4**). Pouze etanercept má v posledním zkoumaném roce majoritní spotřebu originálního biologika. Dle **Grafu 8** se ovšem i spotřeba biosimilárního etanerceptu stále zvyšuje. Celková spotřeba monoklonálních protilátek anti-TNF α stále roste a pacienti se k biologické léčbě snáze dostanou, za což vděčí právě biosimilars. (114) Bez

opatření podporující užívání biosimilars, jejich spotřeba pravděpodobně nikdy nepřekoná spotřebu originálních přípravků, jako je tomu v případě etanerceptu. Přesný důvod nízkého podílu biosimilárního etanerceptu je neznámý.

Užívání biosimilars závisí na mnoha faktorech, například jestli se léčivo užívá v nemocnici nebo v domácí péči (obchodní sektor). (112) Biosimilars užívána v nemocničním prostředí mohou být zařazena do první linie terapie. Naopak biologika užívaná v pediatrické populaci nebývají zaměňována. (35) Další faktory jsou terapeutická třída léčivých látek a léková politika v daných zemích. Mohou soutěžit nejen s biologiky první generace, ale i té druhé. (112) Biosimilars mají potenciál zpřístupnit biologickou léčbu většímu množství pacientů. Existuje 5 hlavních bodů, kterými lze dosáhnout úspory:

- možnost zaměnit biologika na biosimilars v lékárně;
- přímé a automatické snížení ceny a úhrady při vstupu biosimilars na trh;
- užití tendrů ve všech úrovních k dosažení přímé cenové soutěži;
- pobízení subjektů k upřednostnění levnějších variant léčby v podobě biosimilars;
- podpora farmakovigilance ke zvýšení důvěry k zaměňování originálního biologika za biosimilars. (115)

Mezi překážkami v záměně originálů za biosimilars často zmiňovanými lékaři je dlouhodobá bezpečnost biosimilars a bezpečnost převedení pacienta na biosimilars. První z překážek se pravděpodobně vyřeší časem, až se biosimilars osvědčí a narostou počty pacientů léčených biosimilars. Záměna je komplikovanější, protože důkazy k bezpečnosti záměny jsou poskytovány při registraci biosimilars na trh v podobě testů podobnosti, což by mělo být dostatečně průkazné pro lékaře. (116) Testy podobnosti prokazují kvalitu, účinnost a bezpečnost, která se vyrovná referovanému biologickému originálnímu léčivu. Při změně výrobního procesu se demonstruje bezpečnost, účinnost a kvalita. Testy podobnosti je nutné udělat znovu. (7) V případě pochybností o bezpečnosti a účinnosti může dojít k odebrání registrace a stažení biosimilars z trhu. (2) Zaměňování se začíná projevovat i v ČR. Z **Grafu 9** je patrný nárůst biosimilární léčby a pokles spotřeby originálních biologik. Dostupnost biologika i biosimilars a ochota plátců zdravotní péče terapii uhradit je dalším důležitým limitem. (41) Biologika jsou velmi účinná, ale i nákladná, což platí i pro biosimilars. (56)

EMA a profesní sdružení lékařů by měly podporovat biosimilární přípravky. Jejich užívání by nemělo být limitováno pouze pro pacienty naivními v biologické léčbě, jak se často děje. (116)

První generika, která se objevila v 80. letech minulého století, byla zpochybňována a trvalo značnou dobu, než si získala důvěru. Podobným zpochybňováním si prochází i biosimilární přípravky. (35)

Jak je patrné z uvedených informací, spotřeba biosimilars je ovlivněna mnoha vlivy. Nárůst spotřeby či dominantní postavení na trhu je pozorovatelné u všech zkoumaných biosimilars, což přináší řadu výhod. Mandatorní snížení úhrady biosimilárních přípravků je o 15 % v porovnání s referenčním biologikem. (35) Vzniká tak finanční tlak vedoucí ke snížení ceny originálních biologik. Vstup biosimilars na trh hned, jak skončí patentová ochrana originálního přípravku, se doporučuje ke snížení výdajů ve zdravotnictví. (34) Pokud budou ušetřené výdaje znovu reinvestovány do biologické terapie konkrétní choroby, lze očekávat nárůst v rámci desítek pacientů ročně. Studie analýzy dopadu na rozpočet byla provedena pro chorvatský trh u pacientů s rakovinou prsu léčených trastuzumabem. (117)

ZÁVĚR

Spotřeba biosimilars infliximabu, etanerceptu, adalimumabu a epoetinu v ČR stoupá a zvyšuje se i jejich podíl na celkové spotřebě biologické léčby. Spotřeba biosimilárního adalimumabu po uvedení na trh narostla 6,5krát ve sledovaném období. U infliximabu se zvýšila spotřeba 4,7krát a u etanerceptu 1,5krát. U biosimilárního epoetinu nebyl zaznamenán nástup na trh, který proběhl v dřívějších letech, než je sledované období. Byl u něj ovšem zaznamenán pokles spotřeby (1,2krát). Klesající spotřeba epoetinů může být způsobena nežádoucími účinky či novou a levnější terapeutickou variantou. Biosimilární epoetin má stále nejvyšší spotřebu (DID 1,3076) ze všech sledovaných biosimilars v posledním zkoumaném roce. Na druhém místě se nachází adalimumab (DID 0,0035). Třetí místo patří etanerceptu (DID 0,0020) a poslední je infliximab (DID 0,0017).

Spotřeba je pravděpodobně silně ovlivněna důvěrou lékařů v bezpečnost biosimilars a jejich záměny, propagováním biosimilární léčby ze strany státních i mezinárodních lékových agentur a profesních sdružení lékařů i farmaceutů. Dále může být ovlivněna jejich cenou, která je v porovnání s chemoterapeutiky vysoká. Podpora a šíření osvěty od lékařských komor a SÚKL by mohly zajistit růst spotřeby biosimilars v ČR.

I přes překážky bránící užívání se biologická léčba užívá stále častěji, a u většího množství pacientů. Může to být dopad nedostatečné účinnosti chemických léčiv či jejich závažnými a častými nežádoucími účinky. Vyšší spotřebou biosimilars se biologická terapie dostane k většímu množství pacientů, kteří budou léčení efektivní, a ne pouze symptomatickou terapií. Sníží se celkové náklady na terapii a zvýší se důvěra lékařů v biologickou léčbu.

Pro rozšíření informací v oblasti biosimilars bude do budoucna vhodné analyzovat data SÚKL o finanční stránce spotřeby, spotřebě v konkrétních indikacích a četnosti zaměňování z originální léčby na biosimilární. Jejich zhodnocení by pak mohlo pomoci objasnit výši úspor a preferenci biosimilars či biologik.

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Výhody biosimilars	27
Tabulka 2 Nevýhody biosimilars	29
Tabulka 3 Rozdělení biologických léčiv.....	31
Tabulka 4 NÚ aminosalicylátů	35
Tabulka 5 běžné NÚ glukokortikoidů.....	37
Tabulka 6 NÚ thiopurinů	37
Tabulka 7 Potencionální terapeutické kombinace biologik v léčbě psoriázy	55
Tabulka 8 Příčiny vzniku renální anémie	63
Tabulka 9 Relevantní spotřeba epoetinu v letech 2010–2020	78
Tabulka 10 Relevantní spotřeba adalimumabu v letech 2010–2020	80
Tabulka 11 Relevantní spotřeba infliximabu v letech 2010–2020	82
Tabulka 12 Relevantní spotřeba etanerceptu v letech 2010–2020.....	84
Tabulka 13 Rozložení spotřeby biosimilárního epoetinu, adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v letech 2010–2020	87

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 DID celkového epoetinu v letech 2010–2020.....	79
Graf 2 Rozložení spotřeby epoetinu podle originálního biologika a biosimilars.....	79
Graf 3 DID celkového adalimumabu v letech 2010–2020.....	81
Graf 4 Rozložení spotřeby adalimumabu podle originálního biologika a biosimilars.....	81
Graf 5 DID celkového infliximabu v letech 2010–2020.....	83
Graf 6 Rozložení spotřeby infliximabu podle originálního biologika a biosimilars.....	83
Graf 7 DID celkového etanerceptu v letech 2010–2020.....	85
Graf 8 Rozložení spotřeby etanerceptu podle originálního biologika a biosimilars.....	85
Graf 9 Rozložení spotřeby biosimilárního i originálního adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v letech 2010–2020.....	88
Graf 10 Rozložení spotřeby biosimilárního i originálního adalimumabu, infliximabu a etanerceptu v roce 2020.....	88

SEZNAM ZKRATEK

ČR – Česká republika

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

DDD – definovaná denní dávka

EBM – Evidence Based Medicine

ATC – anatomicko-chemicko-terapeutický systém klasifikace léčiv

DURG – Drug Utilization Research Group

EMA – Evropská léková agentura

EU – Evropská unie

SPC – souhrn údajů o léčivém přípravku

RMP – Risk Management Plan

NÚ – nežádoucí účinky

EPO – erythropoetin

GCSF – faktor stimulující granulocytární kolonie

MAB – monoklonální protilátky

IBD – inflammatory bowel diseases

CD – Crohn`s disease

TNF α – tumor nekrotizující faktor alfa

GIT – gastrointestinální, zažívací ústrojí

UC – ulcerózní kolitidu

6-MP – 6-merkaptopurin

5-ASA – 5-aminosalicylová kyselina

IL – interleukin

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

RA – Revmatická artritida

DMARDs – Disease-modifying antirheumatic drugs

RANKL – příslušný ligand aktivující receptor pro jaderný faktor κ B

ESA – erythropoetické stimulující agenty

HIF – hypoxií indukovatelný transkripční faktor

CITOVANÁ LITERATURA

1. VETCHÝ, D. a VETCHÁ, M. Biosimilars – podobné biologické léčivé přípravky. *Remedia*. 1/2010, 20: 74–77. ISSN: 2336-3541.
2. DEMLOVÁ, R., KOZÁKOVÁ, Š. Biosimilární léčivé přípravky v onkologii. *Remedia*. 2018, 28: 90–94. ISSN: 2336-3541.
3. STROJIL, J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2014, 28(1): 14-18. ISSN: 1803-5353.
4. VETCHÝ, D., VETCHÁ, M., Biosimilars – současné poznatky o jejich zaměnitelnosti. *Česká revmatologie*. 2013, č. 4 s. 200–205. ISSN: 1805-4463.
5. VLČEK, J., DALECKÁ, R. a kol. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky 2., přepracované a rozšířené vydání*. Praha: Remedia, 2004. ISBN 80-903555-0-1.
6. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHOCC. *Introduction to Drug Utilization Research*. [cit. 6.4.2021]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42627>
7. European Generic Medicines Association. *EGA Handbook on biosimilar medicines*. European Generic Medicines Association Brussels, 2016.
8. ANANTHAKRISHNAN, N., XAVIER R., PODOLSKY D., *Inflammatory Bowel Diseases: A Clinician's Guide*. Londýn, John Wiley & Sons, Incorporated, 2017. ISBN: 978-1-119-07760-2.
9. OGBRU, O., a DAVID, CH. P. *Biologics (Biologic Drug Class)*. *MedicineNet*. 28. října 2019. Dostupné z: https://www.medicinenet.com/biologics_biologic_drug_class/article.htm#what_is_a_biologic_drug_biologics
10. HRABÁK, P., *Novinky v terapii idiopatických střevních zánětů*. *Remedia*. 3/2017, 27: 243–345. ISSN: 2336-3541.
11. KOŘÍSTKOVÁ, B., GRUNDMANN, M. *Metodika studia spotřeb léků*. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2006. 20: 219-222. ISSN: 1803-5353.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Use of ATC/DDD*. [cit. 17.1.2021]. Dostupné z: https://www.whooc.no/use_of_atc_ddd/
13. International society for Pharmacoepidemiology. *EUROGURG history*. [cit. 17.1.2021]. Dostupné z: <https://www.pharmacoepi.org/eurodurg/history/>

14. BERGMAN. U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006, 15(2):95-8. ISSN: 1099-1557.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [cit. 17.1.2021]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/who_collaborating_centre/
16. SÚKL. Co je farmakovigilance. [cit. 31.10.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>
17. HORKÝ, J. Také máte oblíbenou hru na den nula? *Remedia*. 3/2018. ISSN: 2336-3541.
18. SÚKL. Biologické léky a biosimilars z pohledu farmakovigilance. [cit. 17.1.2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/biologicke-leky-a-biosimilars-z-pohledu-farmakovigilance?highlightWords=hl%C3%A1%C5%A1en%C3%AD>
19. LEE. H.J., HAN. E., KIM. H.; Comparison of Utilization Trends between Biosimilars and Generics: Lessons from the Nationwide Claims Data in South Korea. *Applied Health Economics and Health Policy* . 2020, 18, pages557–566. ISSN: 1179-1896.
20. GOLDSMITH. D., DELLANNA. F., SCHIESTL. M., et al. Epoetin Biosimilars in the Treatment of Renal Anemia: What Have We Learned from a Decade of European Experience? *Clinical Drug Investigation* volume. 38, p.481–490 (2018). ISSN: 1179-1918.
21. GRABOWSKI, H., GUHA, R., SALGADO, M. Biosimilar competition: lessons from Europe. *Nature Reviews Drug Discovery* 13, pages99–100 (2014). ISSN: 1474-1784.
22. KUENZIG. M., BENCHIMOL. E., LEE. L., et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Direct Costs and Health Services Utilization. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. Volume 2, Issue Supplement_1, February 2019, Pages S17–S33. ISSN: 2515–2092.
23. TACHKOV. K. MITKOVA. Z., BOYADZIEVA. V., et al. Did the Introduction of Biosimilars Influence Their Prices and Utilization? The Case of Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARD) in Bulgaria. *Pharmaceuticals*. 2021, 14(1), 64. ISSN: 1424-8247.
24. KIM. S., CHOI. N., LEE. J., et al. Brief Report: Utilization of the First Biosimilar Infliximab Since Its Approval in South Korea. *Arthritis & Rheumatology*. 2016, Volume68, Issue 5, Pages 1076-1079. ISSN: 2326-5205
25. HARSÁNYI. A., CSANÁDI. M., MÁRKY. K., et al. Influence of biosimilar infliximab launch on the utilization pattern of biological medicines: the case of Hungary; *Expert*

- Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research; 2019, 20:6, 653-659. ISSN: 1744-8379.
26. YAZDANY. J; Failure to Launch: Biosimilar Sales Continue to Fall Flat in the United States. *Arthritis & Rheumatology*. 2020, Volume72, Issue 6, June 2020, Pages 870-873. ISSN: 2326-5205.
 27. JENSEN. T.B., BARTELS. D., SÆDDER. E.A.; The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019, 76, 35–40. ISSN: 1432-104.
 28. JAHNSEN. J., KAASEN JØRGENSEN. K.; Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima®) in Norway. *Digestive Diseases*. 2017; 35: 83-90. ISSN: 1751-2980.
 29. KIM. S. C., SARPATWARI. A., LANDON. J. E., et al. Utilization and Treatment Costs of Tumor Necrosis Factor Inhibitors after the Introduction of Biosimilar Infliximab in the United States. *Arthritis & Rheumatology*. 2020, Volume72, Issue6, Pages 1036-1038. ISSN: 2326-5205.
 30. DEY. M., ZHAO. S. S., MOOTS. R. J. Anti-TNF Biosimilars in Rheumatology: The End of an Era? *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020 21:1, 29-36. ISSN: 1744-7682.
 31. FARHAT, F., TORRES, A., PARK, W., et al. The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution-A Narrative Review. *The Oncologist*. 23(3): 346–352. ISSN: 1549-490X.
 32. PROETZEL, G., EBERSBACH, H. *Antibody Methods and Protocols*, 1. vydání. Humana, 2012. s. 117-135. ISBN 1493959301.
 33. YAMAUCHI. S. P. *Biologic and Systemic Agents in Dermatology*. Springer International Publishing AG. 2018. ISBN 978-3-319-66884-0.
 34. HAUSTEIN, R., DE MILLAS, CH., HOER, A. et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars/ Biosimilars – šance pro úsporu peněz v evropských zdravotnických systémech. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2014, 28(1). ISSN: 1803-5353.
 35. SKOUPÁ, J. Farmakoeconomika biologické léčby ve světle „biosimilars“. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2014, 28(1): 23-25. ISSN: 1803-5353.
 36. FIORINO. G., BONOVAS. S., CICERONE. C. et al. The safety of biological pharmacotherapy for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017, 16:4, 437-443. ISSN: 1744-764X.

37. HURVITZ. S., MCCANN. K. HER2-Positive Breast Cancer. Elsevier. Srpen 2018. Medicína pro praxi. 2011. ISBN: 9780323581233.
38. KUCHAR. M.; Výzkum a vývoj léčiv. 1. vyd. VŠCHT Praha, 2008, s. 153, ISBN 978-80-7080-677-7.
39. TORRES. J., MEHANDRU. S., COLOMBEL. J., et al. Crohn`s disease. The Lancet. Volume 389, Issue 10066, 21–27 January 2017, Pages 226. ISSN: 0140-6736.
40. LUKÁŠ. M., Biologická léčba Crohnovy nemoci. Medicína pro praxi. 2012, 9(3): 53-56. ISSN: 1803-5310.
41. ĎURICOVÁ. D., LUKÁŠ. L., Který typ biologické léčby zvolit u pacientů s idiopatickými střevními záněty? Remedia. 2019, 29: 67–71. ISSN: 2336-3541.
42. LUKÁŠ. K., Crohnova choroba., Doporučené postupy pro praktické lékaře, Česká lékařská společnosti Jana Evangelisty Purkyně.
43. SPC Salofalk. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-04-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
44. RUBIN. D., ANANTHAKRISHNAN. A., SIEGEL. C., et al. Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. The American Journal of Gastroenterology. 2019, Volume 114 - Issue 3 - p 384-413. ISSN: 1572-0241.
45. KIM. B. W., JEROME. D., YEUNG. J. Diagnosis and management of psoriasis. Canadian Family Physician. 2017 63 (4) 278-285. ISSN: 1715-5258.
46. GUO. Q., WANG. Y., XU. D. et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res. 6, 15 (2018). ISSN: 2095-6231.
47. MEIER. F.M., FRERIX. M., HERMANN. W., et al. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. Immunotherapy. 2013 VOL. 5, NO. 9. ISSN: 1750-7448.
48. BENÁKOVÁ. N., Psoriáza a současné léčebné možnosti. Interní medicína. 2/2005. ISSN: 1803-5256.
49. IBD centra. Crohn.cz. [cit. 2021-01-11]. Dostupné z: <https://www.crohn.cz/poradna/ibd-centra>
50. LUKÁŠ. K., Ulcerózní kolitida., Doporučené postupy pro praktické lékaře, Česká lékařská společnosti Jana Evangelisty Purkyně.
51. TRIGO-VICENTE. C., GIMENO-BALLESTER. V., GARCÍA-LÓPEZ. S., et al. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. International Journal of Clinical Pharmacy. 2018, 40, 1411–1419. ISSN: 2210-7711.

52. HAUSO. Ø., MARTINSEN. T. C., WALDUM. H., 5-Aminosalicilic acid, a specific drug for ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015 50:8, 933-941. ISSN: 1502-7708.
53. CHHIBBA. T., MA. C. Is there room for immunomodulators in ulcerative colitis?. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019, 20:4, 379-390. ISSN: 1744-7682.
54. SINGH. S., PROUDFOOT. J., DULAI. P., et al. No Benefit of Concomitant 5-Aminosalicylates in Patients with Ulcerative Colitis Escalated to Biologic Therapy: Pooled Analysis of Individual Participant Data from Clinical Trials. *Am J Gastroenterol* . 2018, 113(8): 1197–1205. ISSN: 1572-0241.
55. RAWLA. P., SUNKARA. T., RAJ. J. P. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *Journal of Inflammation Research*. 2018, 11: 215–226. ISSN: 1178-7031.
56. SCOTT. F.I., LICHTENSTEIN. G.R. Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Supporting Evidence in 2017. *Current Treatment Options in Gastroenterology* . 2018 16, pages 147–164. ISSN: 1534-309X.
57. SEVERS. M., OLDENBURG. B., VAN BODEGRAVEN. A. A., et al. The Economic Impact of the Introduction of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, Volume 11, Issue 3, Pages 289–296. ISSN: 1876-4479.
58. MORRIS-JONES. R. *ABC of Dermatology*. John Wiley & Sons Incorporated. 2014. ISBN: 978-1-118-52013-0.
59. JASHIN J. W., FELDMAN. R. S., LEBWOHL. G. M., *Therapy for Severe Psoriasis E-Book: Expert Consult*. Elsevier. 2016. ISBN: 032344797X.
60. STERRY. W., et al., *Psoriasis: Diagnosis and Management*. John Wiley & Sons, Incorporated. 2014. ISBN: 9781118661796.
61. ŠEDO VÁ. L., *Psoriatická artritida v ambulanci praktického lékaře*. *Medicína pro praxi*. Solen. 2007, 3: 109–112. ISSN: 1803-5310.
62. ŠTOLFA. J., *Současný stav a novinky v léčbě psoriatické artritidy*. *Remedia*. 5/2013, 23: 321–327. ISSN: 2336-3541.
63. TICHÝ. M. *Aktuální trendy v terapii těžkých forem chronické ložiskové psoriázy – obecný přehled léčebných možností a zhodnocení vlastních zkušeností*. Olomouc. 2018, s. 5. Habilitační práce Lékařská fakultě Univerzity Karlovy V Plzni.
64. ZEMANOVÁ. M.; MATUŠKOVÁ. V. *Přínos a kontraproduktivita terapie kortikosteroidy u afekcí rohovky*. *Česká a slovenská oftalmologie*. 2017, No. 2, p. 69-77. ISSN: 1212-5075.

65. ZHANG. P., WU. M. X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in Medicinal Science*. 2018, 33, 173–180. ISSN: 1435-604X.
66. MENTER M. A., RYAN. C. *Psoriasis*. Taylor & Francis Group. 2017. ISBN: 9781315119298.
67. HUGO. J., GKALPAKIOTIS. S. Aktuální přehled dostupných přípravků biologické terapie psoriázy. *Remedia*. 2019, 29: 254–257. ISSN: 2336-3541.
68. CETKOVSKÁ. P., KOJANOVÁ. M. Biologická léčba psoriázy – současná doporučení. *Remedia*. 3/2011, 21: 254–358. ISSN: 2336-3541.
69. BLÁHOVÁ. L., ŠVARCOVÁ. K., MACHOVCOVÁ. A. Ustekinumab v léčbě psoriázy. *Remedia*. 1/2017, 27: 95–98. ISSN: 2336-3541.
70. ŠTERNBERSKÝ. J., TICHÝ. M. Sekukinumab v terapii psoriázy s dominantním postižením kštic. *Remedia*. 6/2018. ISSN: 2336-3541.
71. SCOTT. D., WOLFE. F., HUIZINGA. J. W. T. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010, 376(9746):1094-108. ISSN: 0140-6736.
72. URITS. I., ISRAEL. J., HAKOBYAN. H., et al. O. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2020, 58(6):407-415. ISSN: 2173-5743.
73. ALETAHA. D., SMOLEN. J. S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA*. 2018, 320(13):1360–1372. ISSN: 1538-3598.
74. SUCHARDA. P., ZLATOHLÁVEK. L. *Základy Klinické Medicíny*, Karolinum Press, 2015. ISBN: 9788024630915.
75. REVMA LIGA V ČR VE SPOLUPRÁCI S ÚSTAVEM LÉKOVÉHO PRŮVODCE, Z.Ú. *Pohled pacientů na léčbu revmatoidní artritidy v ČR*. 2015.
76. KŘÍSTKOVÁ. Z., *Léčba revmatoidní artritidy preparáty biologické léčby v České republice*. Attra registr. Analytická zpráva registru k datu 1. 1. 2017. [cit. 2021-01-19] Dostupné z: <https://attra.registry.cz/index.php?pg=vysledky-1--revmatoidni-artritida-analyticka-zprava-2017-01>
77. MYASOEDOVA. E., CROWSON. S. C., KREMERS. M. H., et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis & Rheumatology*. Červen 2010, 62(6):1576-82. ISSN: 2326-5205.
78. ABHISHEK. A., DOHERTY. M., KUO. CH.-F., et al. Rheumatoid arthritis is getting less frequent—results of a nationwide population-based cohort study. *Rheumatology*. 2017, Volume 56, Issue 5, Pages 736–744. ISSN: 1499-2752.
79. HRBA. J., *Revmatoidní artritida., Doporučené postupy pro praktické lékaře, Česká lékařská společnosti Jana Evangelisty Purkyně*.

80. TOMASOVÁ. STUDÝNKOVÁ. J., Současné použití biologik v léčbě revmatoidní artritidy. *Kardiologická revue – Interní medicína*. 2014, 16(5): 420-425. ISSN: 2336-2898.
81. CHEN. H.A., LIN. K. C., CHEN. CH., et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006, 65:35-39. ISSN: 1468-2060.
82. MCINNES. I. B., SCHNETT. G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017, 389(10086), 2328–2337. ISSN: 0140-6736.
83. XUAN. X., ZHANG. L., TIAN. C. et al. Interleukin-22 and connective tissue diseases: emerging role in pathogenesis and therapy. *Cell Biosci*. 2021 Jan 6;11(1):2. ISSN: 2045-3701.
84. BULIKOVÁ. A., KISSOVÁ. J. Anemie v Praxi. *Interní Med*. 2011; 13(1): 31-34. ISSN: 1803-5256.
85. NANGAKU. M. ECKARDT. K-W. Pathogenesis of Renal Anemia. *Seminars in Nephrology*. Volume 26, Issue 4, July 2006, Pages 261-268. ISSN: 0270-9295.
86. TEPLAN. V., Chronické onemocnění ledvin ve stadiu G3–5 z pohledu farmakoterapie. *Remedia*. 4/2014, 24: 244–252. ISSN: 2336-3541.
87. RYŠAVÁ. R. Anemie v predialýze a možnosti její korekce, in Viklický O, et al. *Predialýza*. Maxdorf Jessenius, 2013: 98–108. ISBN: 978-80-7345-356-5.
88. SOLOMON. SD., UNO. H., LEWIS. EF., et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Sep 16;363(12):1146-55. ISSN: 1533-4406.
89. BIGGAR. P., KIM. G-H., Treatment of renal anemia: Erythropoiesis stimulating agents and beyond. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2017 Sep; 36(3): 209–223. ISSN: 2211-9140.
90. KLENER. P., Anémie u nádorových onemocnění a jejich léčba. *Remedia*. 6/2011, 21: 434–436. ISSN: 2336-3541.
91. CULLIS. J., Anaemia of chronic disease. *Clinical medicine*. 2013, 13(2):193-6. ISSN: 2077-0383.
92. ABDEL-RAZEQ. H., HASHEM. H.; Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020. 145, 102837. ISSN: 1040-8428.
93. LUDWIG. H., STRASSER. K.; Symptomatology of anemia. *Seminars in onkology*. 2001 Apr;28(2 Suppl 8):7-14. ISSN: 0093-7754.

94. PRESCOTT. L.S., TAYLOR. J.S., LOPEZ-OLIVO. M. A., et al. How low should we go: a systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in onkology. *Cancer treatments reviews*. 2016 May; 46:1-8. ISSN: 0305-7372.
95. MAEDDU. C., GRAMIGNANO. G., ASTARA. G., et al. Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: perspective for a targeted mechanism-based approach. *Frontiers in physiology*. 2018 Sep 20; 9:1294. ISSN: 1664-042X.
96. CANCELO-HIDALGO. M. J., CASTELO-BRANCO. C., PALACIOS. S., et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Current medical research and opinion*. 2013 Apr; 29(4):291-303. ISSN: 2589-8779.
97. AAPRO. M.; Editorial: anemia management with erythropoiesis-stimulating agents: a risk-benefit update. *The oncologist*. 2008, 13 Suppl 3:1-3. ISSN: 1549-490X.
98. MICHALLET. M., LUPORSI. E., SOUBEYRAN. P., et al. BiOsimilaRs in the management of anaemia secondary to chemotherapy in HaEmatology and Oncology: results of the ORHEO observational study. *BMC Cancer*. 2014; 14: 503. ISSN: 14712407.
99. KLENER. P. Přehled přípravků s erythropoetickou aktivitou. *Remedia*. 3/2011, 21: 265–269. ISSN: 2336-3541.
100. SPC Eporation. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-02-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
101. SPC Binocrit. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-02-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
102. SPC Epoetin alfa HEXAL. Databáze léků, Mediatelly.cz. [cit. 2021-02-20]. Dostupné z: <https://mediately.co/cz/drugs/T2lc0qcwBvVFLZ9NIDasBWnIWBI/epoetin-alfa-hexal-4000iu-0-4ml-injekcni-roztok-v-predplnene-injekcni-strikacce#packagings>
103. LUKÁŠ. K., Biologická léčba adalimumabem u idiopatických střevních zánětů. *Remedia*. 2019; 29: 72–76. ISSN: 2336-3541.
104. SPC Humira. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-02-17]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
105. SPC Remsima. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-02-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
106. CIFERSKÁ. H., HORVÁTH. R. Současnost a budoucnost biologické terapie u revmatoidní artritidy – dilema volby. *Remedia*. 5/2014, 24: 355–362. ISSN: 2336-3541.

107. SPC Enbrel. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-02-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
108. SPC Benepali. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-02-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
109. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Updated 2020 Dec 17 [cit. 2020-02-10]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
110. DIS-13 verze 7.1. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2021-02-11]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/dis-13-verze-7-1?highlightWords=dis-13>.
111. Česká republika od roku 1989 v číslech – aktualizováno 11.12.2020. Český statistický úřad. 11.12.2020. [cit. 2021-02-11]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide
112. BOCQUET. F., LUOBIÉRE. A., FUSIER. I., et al. Competition Between Biosimilars and Patented Biologics: Learning from European and Japanese Experience. *PharmacoEconomics*. 34, pages1173–1186(2016). ISSN: 1179-2027.
113. NEOVIUS. M., ARKEMA. E. V., OLSSON. H., et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015, 74(2):354-60. ISSN: 1468-2060.
114. CHYTILOVÁ. P., HALUSKA. M., MAHOVSKÁ. R., et al. PBI13 TNF-ALPHA INHIBITORS IN THE CZECH REPUBLIC: HOW BIOSIMILARS AFFECT OVERALL CONSUMPTION AND COSTS? *Value in Health*. Listopad 2019. Volume 22, Supplement 3, Page S419. ISSN: 1098-3015.
115. HORÁK. P., Biosimilars – terapeutická hodnota, regulační aspekty, role farmaceuta. *Praktické lékařství*. 2019; 15(1): 8–11. ISSN: 1801-2434.
116. D'AMORE. C., DA CAS. R., ROSSI. M., et al. Switching Between Epoetins: A Practice in Support of Biosimilar Use. *BioDrugs*. (2016) 30:27–32. ISSN: 1179-190X.
117. CESAREC. A., LIKIĆ. R.; Budget Impact Analysis of Biosimilar Trastuzumab for the Treatment of Breast Cancer in Croatia. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2017 15(2):277-286. ISSN: 1179-1896.