

BIOLOGICKÁ LÉČBA ZÁNĚTLIVÝCH AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

V REVMATOLOGII, GASTROENTEROLOGII
A DERMATOLOGII

Karel Pavelka, Petr Arenberger,
Milan Lukáš, Tomáš Zima, Tomáš Doležal,
Marta Olejárová, Petra Cetkovská
a kolektiv

Radim Bečvář • Martin Bortlík • Hana Ciferská • Pavla Doležalová • Dana Ďuricová
Kateřina Jarošová • Martina Kojanová • Heřman Mann • Petr Němec • Liliana Šedová
Ladislav Šenolt • Jan Štěpán • Jiří Štolfa • Dana Tegzová • Libor Vitek • Jakub Závada

BIOLOGICKÁ LÉČBA ZÁNĚTLIVÝCH AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

V REVMATOLOGII, GASTROENTEROLOGII
A DERMATOLOGII

**Karel Pavelka, Petr Arenberger,
Milan Lukáš, Tomáš Zima, Tomáš Doležal,
Marta Olejárová, Petra Cetkovská
a kolektiv**

Radim Bečvář • Martin Bortlík • Hana Ciferská • Pavla Doležalová • Dana Ďuricová
Kateřina Jarošová • Martina Kojanová • Heřman Mann • Petr Němec • Liliana Šedová
Ladislav Šenolt • Jan Štěpán • Jiří Štolfa • Dana Tegzová • Libor Vitek • Jakub Závada

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

**Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA,
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.,
MUDr. Marta Olejárová, CSc., prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D. a kolektiv**

BIOLOGICKÁ LÉČBA ZÁNĚTLIVÝCH AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ V REVMATOLOGII, GASTROENTEROLOGII A DERMATOLOGII

Hlavní autoři:

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D., MUDr. Marta Olejárová, CSc.,
prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.

Kolektiv spoluautorů:

Doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc., MUDr. Martin Bortlík, Ph.D., MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.,
prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc., MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D., MUDr. Kateřina Jarošová,
MUDr. Martina Kojanová, Ph.D., MUDr. Heřman Mann, doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D., MUDr. Liliana Šedová,
prof. MUDr. Ladislav Šenoř, Ph.D., prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., MUDr. Jiří Štolfa, MUDr. Dana Tegzová,
prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA, MUDr. Jakub Závada, Ph.D.

Koordinátor:

Veronika Špinglová

Recenzenti:

MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, PhD.
Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
Doc. MUDr. Radan Keil, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2014

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2014

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5721. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Dita Váchová

Sazba a zlom Jan Šístek

Obrázky 2.1, 3.1, 3.2, 4.3, 4.4, 4.8 až 4.12, 4.15 až 4.17, 4.20, 5.5, 7.1, 7.3, 8.1, 10.1, 11.1 až 11.4, 15.1, 15.4, 15.7, 15.8, 16.1, 18.1, 19.3, 20.3, 20.4, 21.1, 21.2, 22.1, 22.4, 22.7, 23.1, 23.2, 28.1, 28.2, 31.1 a 33.1 dle podkladů autorů překreslil Michal Němec.

Ostatní obrázky dodali autoři.

Počet stran 384

1. vydání, Praha 2014

Vytiskla tiskárna PBTisk s.r.o., Příbram

Autoři a nakladatelství děkují společnostem AbbVie s.r.o., Amgen s.r.o., Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., EGIS Praha, spol. s r.o., GlaxoSmithKline, s.r.o., Pfizer, spol. s r.o., Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., Hospira Slovakia, s.r.o., Merck Sharp & Dohme s.r.o., ROCHE s.r.o. a UCB s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-5048-4

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-9599-7 (pro formát pdf)

Hlavní autoři:

- **prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.** – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- **prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA** – Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Praha
- **prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.** – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE, a. s., a 1. LF UK Praha
- **prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA** – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha
- **MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.** – Institut pro zdravotní ekonomiku (iHETA), Farmakologický ústav 2. LF UK Praha
- **MUDr. Marta Olejárová, CSc.** – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- **prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.** – Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Autoři:

- doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE, a. s., a Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
- MUDr. Hana Ciferská, Ph.D. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc. – Centrum dětské revmatologie VFN, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D. – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE, a. s., a 1. LF UK Praha
- MUDr. Kateřina Jarošová – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Martina Kojanová, Ph.D. – Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Heřman Mann – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D. – 2. interní klinika LF MU a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
- MUDr. Liliana Šedová – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Jiří Štolfa – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Dana Tegzová – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA – 4. interní klinika a Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Jakub Závada, Ph.D. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Koordinátor: Veronika Špinglová, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Vydání knihy bylo podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 Revmatologický ústav, dále grantových projektů IGA MZ ČR: NT12437, NT14498, NT13707 a projektem PRVOUK-P25/LS1/2.



Obsah

Předmluva	XV
Úvod	1
1 Teoretické a preklinické aspekty vývoje biologických léčiv	3
<i>(Tomáš Zima, Libor Vitek)</i>	
1.1 Historie biologických léčiv	3
1.2 Biologické léky – rozdělení	4
1.3 Názvosloví	4
1.4 Biotechnologické postupy využívané v přípravě biologických léčiv	5
1.5 Specifika biologických léčiv	5
1.6 Ekonomické aspekty dalšího vývoje biologických léčiv	5
1.7 Biosimilární léčiva	6
1.8 Klinické zkoušky, legislativa a registrace nových biologických léčiv	7
1.9 Biologická léčba – jak dál?	7
2 Biologická léčba a farmakoekonomika	9
<i>(Tomáš Doležal)</i>	
2.1 Význam farmakoekonomického hodnocení	9
2.2 Typy farmakoekonomických analýz	10
2.3 Přímé náklady	11
2.4 Nepřímé náklady	11
2.5 Interpretace výsledků farmakoekonomických analýz	12
2.6 Současná situace v České republice	13
REVMATOLOGIE – OBECNÁ ČÁST	15
3 Úvod do problematiky biologických léčiv v revmatologii	17
<i>(Ladislav Šenolt)</i>	
3.1 Definice biologické léčby	17
3.2 Historické aspekty vývoje biologické léčby	19
3.3 Základní principy biologické léčby	20
4 Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α	23
<i>(Karel Pavelka, Marta Olejárová, Jiří Štolfa, Hana Ciferská)</i>	
4.1 Mechanismus účinku inhibitorů TNF- α	24
4.2 Infliximab	25
4.2.1 Farmakokinetika	25
4.2.2 Indikace a dávkování	26

4.2.3	Klinická účinnost	26
4.2.4	Nežádoucí účinky	31
4.3	Adalimumab	31
4.3.1	Farmakokinetika	31
4.3.2	Indikace a dávkování	31
4.3.3	Klinická účinnost	32
4.3.4	Nežádoucí účinky	35
4.4	Golimumab	36
4.4.1	Farmakokinetika	36
4.4.2	Indikace a dávkování	36
4.4.3	Klinická účinnost	36
4.4.4	Nežádoucí účinky léčby	39
4.5	Certolizumab	40
4.5.1	Farmakokinetické vlastnosti	40
4.5.2	Indikace a dávkování	40
4.5.3	Klinická účinnost	40
4.5.4	Nežádoucí účinky	44
4.6	Etanercept	44
4.6.1	Farmakokinetika	46
4.6.2	Indikace a dávkování	46
4.6.3	Klinická účinnost	46
4.6.4	Nežádoucí účinky	49
4.7	Nežádoucí účinky léčby inhibitory TNF- α	49
4.8	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby inhibitory TNF- α a pro léčbu ve zvláštních situacích	52
5	Abatacept (<i>Liliana Šedová</i>)	59
5.1	Mechanismus účinku	59
5.2	Farmakokinetika	59
5.3	Indikace a dávkování	59
5.4	Klinická účinnost	60
5.5	Nežádoucí účinky léčby	64
5.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby abataceptem a pro léčbu ve zvláštních situacích	65
6	Rituximab (<i>Karel Pavelka</i>)	67
6.1	Mechanismus účinku	67
6.2	Farmakokinetika	68
6.3	Indikace a dávkování	68
6.4	Klinická účinnost	69
6.5	Nežádoucí účinky	71
6.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby rituximabem a pro léčbu ve zvláštních situacích	72
7	Tocilizumab (<i>Heřman Mann</i>)	75
7.1	Mechanismus účinku	75
7.2	Farmakokinetika	76
7.3	Indikace a dávkování	76
7.4	Klinická účinnost	77
7.5	Nežádoucí účinky	80
7.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby tocilizumabem a pro léčbu ve zvláštních situacích	81

8	Anakinra (<i>Pavla Doležalová, Kateřina Jarošová</i>)	83
8.1	Mechanismus účinku a farmakokinetika	84
8.2	Indikace a dávkování	84
8.3	Klinická účinnost	85
8.4	Nežádoucí účinky	86
8.5	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby anakinrou	86
9	Canakinumab (<i>Pavla Doležalová</i>)	89
9.1	Mechanismus účinku a farmakokinetika	89
9.2	Indikace a dávkování	89
9.3	Klinická účinnost	89
9.4	Nežádoucí účinky	91
10	Belimumab (<i>Hana Ciferská</i>)	93
10.1	Mechanismus účinku	93
10.2	Farmakokinetické vlastnosti	94
10.3	Indikace a dávkování	94
10.4	Klinická účinnost	94
10.5	Nežádoucí účinky	96
11	Denosumab (<i>Jan Štěpán</i>)	99
11.1	Systém RANKL/NF- κ B a osteoklastická osteoresorpce	99
11.2	Mechanismus účinku	100
11.3	Farmakokinetika	100
11.4	Indikace a dávkování	101
11.5	Nežádoucí účinky léčby a inhibice RANKL ve tkáních jiných než kost	101
11.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby denosumabem	105
12	Biosimilární léčiva v revmatologii (<i>Karel Pavelka</i>)	107
12.1	Biosimilární léčiva v revmatologii	108
12.2	Průkaz biosimilarity	109
12.3	Klinické studie s biosimilárními léčivy	112
13	Hodnocení účinnosti biologické léčby v revmatologii (<i>Jakub Závada</i>)	115
13.1	Revmatoidní artritida	115
13.1.1	Hodnocení aktivity revmatoidní artritidy	115
13.1.2	Hodnocení odpovědi na léčbu	117
13.1.3	Hodnocení strukturálního poškození pomocí zobrazovacích metod	117
13.1.4	Hodnocení funkčního poškození	118
13.2	Axiální spondyloartritidy / ankylozující spondylitida	118
13.2.1	Hodnocení aktivity AS pomocí kompozitních indexů	120
13.2.2	Hodnocení odpovědi na léčbu	120
13.2.3	Hodnocení strukturálního poškození pomocí zobrazovacích metod	120
REVMATOLOGIE – SPECIÁLNÍ ČÁST		123
14	Terapie revmatoidní artritidy (<i>Petr Němec</i>)	125
14.1	Epidemiologie a patogenese	125
14.2	Klinický obraz a diagnóza revmatoidní artritidy	126
14.3	Terapie revmatoidní artritidy	127

14.3.1	Farmakologická léčba revmatoidní artritidy	128
14.3.2	Algoritmus léčby revmatoidní artritidy	133
14.3.3	Infliximab v léčbě revmatoidní artritidy	136
14.3.4	Etanercept v léčbě revmatoidní artritidy	137
14.3.5	Adalimumab v léčbě revmatoidní artritidy	139
14.3.6	Golimumab v léčbě revmatoidní artritidy	141
14.3.7	Certolizumab pegol v léčbě revmatoidní artritidy	143
14.3.8	Biosimilární infliximab v léčbě revmatoidní artritidy	144
14.3.9	Abatacept v léčbě revmatoidní artritidy	144
14.3.10	Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy	147
14.3.11	Tocilizumab v léčbě revmatoidní artritidy	149
15	Terapie spondyloartritid (<i>Karel Pavelka</i>)	153
15.1	Axiální spondyloartritidy	153
15.2	Klinické hodnocení aktivity SpA a odpovědi na léčbu	155
15.3	Terapie axiálních spondyloartritid	157
15.3.1	Nefarmakologická léčba	158
15.3.2	Farmakologická léčba	158
15.4	Anti-TNF léčba spondyloartritid	159
15.4.1	Biologické základy léčby	159
15.4.2	Infliximab v léčbě spondyloartritid	159
15.4.3	Etanercept v léčbě axiálních spondyloartritid	161
15.4.4	Adalimumab v léčbě axiálních spondyloartritid	162
15.4.5	Golimumab v léčbě axiálních spondyloartritid	163
15.4.6	Certolizumab v léčbě axiálních spondyloartritid	163
15.4.7	Otevřené otázky při léčbě anti-TNF u axiálních SpA	164
15.5	Doporučení ČRS pro léčbu axiálních spondyloartritid	164
16	Terapie psoriatické artritidy (<i>Jiří Štolfa</i>)	167
16.1	Klinický obraz a diagnostika PsA	167
16.2	Hodnocení aktivity psoriatické artritidy	169
16.3	Léčba psoriatické artritidy	170
16.3.1	Tradiční léčba psoriatické artritidy	170
16.3.2	Biologická léčba psoriatické artritidy	171
16.3.3	Nové syntetické malé molekuly	177
16.3.4	Účinnost nových molekul u pacientů se selháním předchozí léčby inhibitory TNF- α	177
16.3.5	Kombinace biologické léčby s metotrexátem	177
16.3.6	Strategie léčby psoriatické artritidy	178
17	Biologická léčba dětských revmatických onemocnění (<i>Pavla Doležalová</i>)	181
17.1	Juvenilní idiopatická artritida	182
17.1.1	Názvosloví a klasifikace	182
17.1.2	Diagnóza	183
17.1.3	Hodnocení aktivity a poškození	184
17.1.4	Obecné principy léčby	185
17.2	Difúzní onemocnění pojiva a systémové vaskulitidy	188
17.3	Autoinflamatorní onemocnění	188
18	Terapie systémového lupus erythematoses (<i>Dana Tegzová, Hana Ciferská</i>)	191
18.1	Epidemiologie a etiopatogeneze	191
18.2	Klinický obraz	191
18.3	Diagnóza a diferenciální diagnostika	193

18.4	Hodnocení aktivity a závažnosti choroby	195
18.5	Terapie SLE	195
18.5.1	Biologické léky ovlivňující B-lymfocyty	197
19	Biologická léčba osteoporózy (<i>Jan Štěpán</i>)	201
19.1	Biologická léčba osteoporózy při revmatoidní artritidě	201
19.1.1	Fokální marginální kostní eroze, úbytek subchondrální kosti a periartikulární osteopenie při revmatoidní artritidě	201
19.1.2	Generalizovaná osteoporóza při revmatoidní artritidě	202
19.2	Biologická léčba postmenopauzální osteoporózy	203
19.2.1	Denosumab v pivotních studiích	204
19.2.2	Dlouhodobá léčba denosumabem	207
19.2.3	Kompliance, perzistence a adherence při léčbě denosumabem	207
19.2.4	Kostní změny po přerušení léčby denosumabem	208
20	Terapie dny (<i>Jakub Závada</i>)	211
20.1	Etiologie a patogeneze dny	211
20.2	Klinický obraz	211
20.3	Terapie dny	212
20.3.1	Protizánětlivé léčebné strategie pro akutní a chronickou dnu	213
20.3.2	Hypourikemická léčba	216
21	Terapie vaskulitid (<i>Radim Bečvář</i>)	221
21.1	Takayasuova arteriitida	221
21.2	Obrovskobuněčná (temporální, Hortonova) arteriitida	224
21.3	Vaskulitidy s pozitivitou ANCA protilátek	225
21.4	Behçetova choroba	226
21.5	Henochova-Schönleinova purpura	228
22	Další vývoj biologické léčby (<i>Ladislav Šenolt</i>)	231
22.1	Nové biologické léky namířené proti známým cílům	231
22.1.1	Cílená léčba proti cytokinům	231
22.1.2	Cílená léčba proti lymfocytům	233
22.2	Nové biologické léky namířené proti novým cílům	234
22.2.1	Cílená léčba proti cytokinům	234
22.2.2	Cílená léčba ovlivňující lymfocyty	238
23	Farmakoekonomika biologické léčby v revmatologii (<i>Tomáš Doležal</i>)	241
GASTROENTEROLOGIE		245
24	Teoretická východiska a současná klinická praxe (<i>Milan Lukáš</i>)	247
24.1	Epidemiologie a patogeneze	247
24.2	Klinická charakteristika IBD	247
24.3	Konvenční (standardní) medikamentózní terapie	248
24.3.1	Aminosalicyláty (mesalazin a sulfasalazin)	248
24.3.2	Glukokortikoidy	249
24.3.3	Léčiva s imunosupresivním účinkem	249
24.3.4	Léčiva ovlivňující složení mikrobiální střevní flóry	249
24.4	Základy racionální terapie IBD	250

25	Obecné principy biologické léčby u IBD (<i>Milan Lukáš</i>)	253
25.1	Anti-TNF a protilátky využívané v terapii IBD	253
25.2	Antiintegrinové protilátky	253
25.3	Mechanismy účinku	254
25.4	Indikace k zahájení biologické terapie u CN	254
25.5	Indikace k zahájení biologické léčby u UC	255
25.6	Extraintestinální manifestace	255
25.7	Kontraindikace biologické léčby	255
25.8	Hodnocení efektivity léčby u IBD	256
25.9	Léčebné strategie používané u IBD	256
25.10	Deeskalační terapie (<i>exit strategy</i>)	258
25.11	Možnosti intenzifikace biologické léčby	259
25.12	Klinický přístup k nemocným s IBD, kteří ztratili odpověď na biologickou léčbu	260
25.13	Organizace biologické léčby u pacientů s IBD v České republice	262
26	Biologická léčba ulcerózní kolitidy (<i>Martin Bortlík</i>)	265
26.1	Infliximab v léčbě ulcerózní kolitidy	265
26.2	Adalimumab v léčbě UC	268
26.3	Metaanalýzy hodnotící efekt biologické léčby u nemocných s UC	270
26.4	Biologická léčba UC v klinické praxi	270
27	Biologická léčba Crohnovy choroby (<i>Milan Lukáš</i>)	277
27.1	Infliximab v klinických studiích u Crohnovy choroby	277
27.2	Adalimumab v klinických studiích u Crohnovy choroby	278
27.3	Metaanalýzy studií s biologickými léčivy u Crohnovy choroby	280
27.4	Biologická léčba CN v klinické praxi	282
28	Biologická terapie ve zvláštních situacích (<i>Martin Bortlík, Dana Ďuricová, Milan Lukáš</i>)	285
28.1	Biologická terapie v těhotenství a laktaci	285
28.2	Biologická terapie ve vyšším věku	287
28.3	Biologická terapie a její vliv na výsledky chirurgické léčby	288
28.3.1	Ulcerózní kolitida	288
28.3.2	Crohnova choroba	288
28.4	Biologická léčba u dětských pacientů	289
29	Nežádoucí účinky biologické léčby u idiopatických střevních zánětů (<i>Milan Lukáš</i>)	293
29.1	Alergické reakce	293
29.2	Infekční komplikace	293
29.2.1	Tuberkulóza	293
29.2.2	Oportunní mimostřevní a systémové infekce	293
29.2.3	Oportunní střevní infekce	294
29.3	Paradoxní autoimunitní reakce	294
29.3.1	Psoriaziformní kožní léze a palmoplantární pustulózní psoriáza	294
29.3.2	Léky indukovaný lupus-like syndrom	295
29.4	Nádorová onemocnění	296
29.4.1	Lymfoproliferativní nemoci	296
29.4.2	Nemelanomové kožní nádory	296
29.5	Preventivní opatření	296
29.5.1	Nejčastější infekční agens u nemocných s idiopatickými střevními záněty léčenými biologickými a imunosupresivními preparáty	296
29.5.2	Rizikové faktory pro vznik oportunní infekce	296
29.5.3	Vakcinace	297

30	Perspektivy biologické léčby IBD (<i>Milan Lukáš, Dana Ďuricová</i>)	299
30.1	Neuspokojivý stav současné medikamentózní terapie	299
30.2	Anti-TNF léčiva a nové indikace	299
30.3	Léčiva blokující migraci bílých krvinek (antiintegrinové a antiadhezinové protilátky)	301
30.4	Protilátky blokující IL-12/IL-23	301
30.5	Léčiva blokující intracelulární přenos signálu (signalling blocking agents)	302
31	Farmakoeconomika biologické léčby v gastroenterologii (<i>Tomáš Doležal</i>)	305
DERMATOLOGIE		307
32	Psoriasis vulgaris (<i>Petr Arenberger, Petra Cetkovská, Martina Kojanová</i>)	309
32.1	Biologika, mechanismus účinku, indikace, dávkování, účinnost, nežádoucí příhody	313
32.2	Kombinovaná léčba, změna biologika, setrvání na léčbě, ukončení a přerušení léčby	319
32.3	Biologická léčba a bezpečnost	319
32.4	Registr pacientů se závažnou psoriázou léčených biologiky	338
33	Biologické léky v dermatologii (<i>Tomáš Doležal</i>)	345
Rejstřík		347
Seznam použitých zkratk		355
Souhrn		361
Summary		363

Předmluva

Biologická léčba zcela změnila naše možnosti příznivého ovlivnění zánětlivých autoimunitních onemocnění a stala se obecně jednou z dominant medicíny 21. století. Vznik biologických léků byl umožněn dvěma paralelně běžícími vědeckými pokroky. Na jedné straně jde o mnohem detailnější pochopení patogeneze imunopatologického děje, které umožnilo na molekulární úrovni identifikovat cíle pro léčbu, na druhé straně pak jde o pokroky genetického inženýrství, jež dovolily tyto biologické léky vyrobit.

Takzvaná cílená léčba biologickými medikamenty je mnohem účinnější než léčba konvenčními chemickými preparáty, jak prokázaly velmi četné studie i jejich metaanalýzy. Poznatky z randomizovaných klinických studií byly doplněny výsledky z registrů biologické léčby, které odrážejí běžnou klinickou praxi u neselektované populace. Poskytují také mnohem více dat o dlouhodobé léčbě velkého množství pacientů a představují zlatý standard při hodnocení některých zřídka, ale potenciálně závažných nežádoucích účinků, jako jsou závažné infekce, autoimunitní onemocnění a malignity.

Konvenční léčba syntetickými, tzv. chorobu modifikujícími léky ovlivňovala především klinické symptomy onemocnění, ale velmi málo vlastní progresi onemocnění ve smyslu destrukcí a komplikací. Biologická léčba naproti tomu např. u revmatických onemocnění zpomaluje až zastavuje rentgenovou progresi, což je nesmírně důležité, protože paralelně se strukturální progresi se zhoršuje disabilita pacienta. Některé studie ukazují, že při časně léčbě rentgenově neprogreduje až 80 % pacientů léčených biologickými přípravky.

Pacienta však více než laboratorní údaje, biomarkery či rentgenové snímky zajímají symptomy jako bolest, ztuhlost, únavnost, kožní postižení či bolesti břicha a průjmy. Na těchto ukazatelích, které jsme si zvykli nazývat pacientem reportované ukazatele (patient reported outcomes – PRO), je jednoznačně viditelný vynikající efekt biologických léků, jež tímto způsobem výrazně zlepšují kvalitu života nemocných.

Kromě pozitivních účinků je však nutné vidět i negativní aspekty léčby. Prvním z nich jsou možné nežádoucí účinky. Biologické léky se zdají být velmi bezpečné s jednoznačně pozitivním poměrem účinnost/bezpečnost, ale ani 15 let praxe a velká expozice pacientů biologikům ještě nevyřešily všechny aspekty bezpečnosti, a další práce s registry je proto žádoucí.

Druhým negativním aspektem biologické léčby je její cena. Dostupné farmakoekonomické studie sice prokázaly oprávněnost těchto nákladů, ale zlevnění biologické léčby po nástupu tzv. biosimilars v současné době je velmi vítané.

V současné době je pro léčbu revmatických, kožních a gastrointestinálních onemocnění registrováno celkem devět biologických léků, které někdy dělíme na biologické léky blokující TNF- α a biologické léky s jiným mechanismem účinku. V pokročilém stupni vývoje ve fázi II a III klinického zkoušení je pak řada dalších biologických léků s jiným mechanismem účinku, jako je blokáda IL-6, IL-17, IL-12/23 atd. Kromě toho je ve vývoji řada tzv. malých molekul, které ve své podstatě nejsou biologickými léky, ale působí cíleně jako biologika. Příkladem mohou být inhibitory Janusových kináz, jako je třeba tofacitinib.

Je samozřejmě otázkou, zda je vývoj nových biologických léků nutný. Ale odpověď určitě zní ano, protože stále zůstává mnoho nevyřešených potřeb (tzv. unmet needs) při léčbě stávajícími biologickými léky. Příznivé odpovědi je docíleno asi u 70 % léčených a stavu remise pak u 30–40 % pacientů v běžné klinické praxi. Existuje proto potřeba nových a účinnějších biologických léků. Dalším požadavkem je lepší znalost prediktivních faktorů odpovědi, která umožní správný výběr biologického léku pro individuálního pacienta, v rámci tzv. personalizované medicíny. Samozřejmým ultimativním předpokladem řešení nevyřešených potřeb je dostupnost preparátu, který by chorobu zcela vyléčil, a nikoli jen modifikoval.

Uplatnění biologických preparátů se rozšiřuje i do dalších diagnóz, jako je systémový lupus erythematosus a další systémová onemocnění, ale na druhé straně i do léčby osteoporózy. Proto jsou této problematice věnovány zvláštní kapitoly.

Předkládaná monografie je prvním interdisciplinárním dílem v České republice, které se věnuje problematice biologické léčby. Řada pacientů má současně kloubní, kožní nebo gastrointestinální postižení a u těchto pacientů je spolupráce odborníků více specializací zásadní. Vzájemná výměna informací je nesmírně důležitá především v oblasti bezpečnosti. Například určitá harmonizace při screeningu latentní tuberkulózy, monitorování nemocných, očkování, během gravidity či operací je velmi žádoucí.

Kniha vznikala poměrně rychle, a tak je třeba poděkovat především hlavním autorům za jejich koordinační práci a samozřejmě i všem dalším autorům. Velkou organizační práci pak odvedly MUDr. Marta Olejárová, CSc., a asistentka Veronika Špinglová.

Za poskytnutí podpory v rámci koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 je nutné poděkovat zřizovateli, Ministerstvu zdravotnictví ČR.

Dále je nezbytné poděkovat sponzorům, bez jejichž přispění by nebylo možné knihu v této kvalitě za reálnou cenu vyrobit. Sponzoři však neměli žádný vliv na předkládané texty.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Úvod

1 Teoretické a preklinické aspekty vývoje biologických léčiv

Tomáš Zima, Libor Vitek

Biologická léčiva patří mezi základní pilíře moderní léčby celé řady dříve velmi obtížně léčitelných onemocnění. Uplatňují se v terapii nemocí nádorových, autoimunitních, metabolických i infekčních a jejich vývoj je v současnosti doslova expanzivní. Je to dáno zejména pokrokem v poznání molekulárních příčin jednotlivých onemocnění, který je prakticky obratem reflektován v biotechnologickém vývoji nových potenciálních léčiv.

Pro pochopení významu biologických léků i dalšího vývoje v této oblasti je nicméně nezbytné přesně vymezit pojem „biologická léčiva“. Často je totiž vnímán pouze funkčně a za biologické léčivo je považován každý lék, který pokud možno selektivně ovlivňuje některý z intracelulárních mechanismů buněčné regulace. To je však velmi nepřesná definice, neboť za biologický lék lze považovat jen preparáty připravené biotechnologickými postupy, tedy produkci v biologickém vektoru. Takové léky se od klasických léků, připravených nejčastěji organickou syntézou, liší v mnoha ohledech, jež významně ovlivňují i budoucí rozvoj celého odvětví biologik. Jedná se zejména o velikost molekuly, která je v případě biologických léčiv nepoměrně větší a současně i náchylnější k degradaci. Dalším významným rozdílem je vysoká selektivita biologických léčiv, která většinou chybí klasickým lékům připraveným chemickou syntézou. Rozdíly lze dobře dokumentovat na příkladu dvou antiangiogenních preparátů. Prvním může být syntetický inhibitor receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (VEGFR-2) vatalanib s tyrosinkinázovou inhibiční aktivitou, díky níž nedochází k fosforylaci VEGFR-2, a tím ani k aktivaci intracelulárních signalizačních drah. Přestože má tento preparát vysokou selektivitu vůči VEGFR-2, ovlivňuje i řadu dalších buněčných cílů. Jedná se o velmi malou heterocyklickou molekulu o velikosti pouhých 420 Da. Na druhou stranu je možné uvést monoklonální protilátky proti témuž receptoru (anti-VEGFR-2 protilátky tanibirumab a ramucirumab), které vazbou k VEGFR-2

inhibují jeho aktivaci přirozeným ligandem, VEGF. Ve srovnání s výše uvedeným syntetickým inhibitorem vatalanibem jsou však mnohem selektivnější. Vzhledem k faktu, že se jedná o protilátky, jsou to velmi velké molekuly (IgG protilátka má obecně velikost zhruba 150 kDa) a jsou to bílkoviny, což významně ovlivňuje jejich stabilitu se všemi farmakokinetickými i farmakodynamickými konsekvencemi. Podstatně složitější způsob přípravy biologických léčiv je také důvodem, proč generická biologika (tzv. biosimilární léčiva) mají podstatně odlišné vlastnosti v porovnání s klasickými generiky (malé syntetické molekuly).

1.1 Historie biologických léčiv

Historie biologických léčiv je dnes již velmi dlouhá a výčet nejzásadnějších objevů v biotechnologických oborech za posledních sto let je velmi zajímavý.

Pojem biotechnologie byl poprvé použit v roce 1919. Biotechnologický přístup v přípravě léků pro humánní medicínu se v širokém měřítku uplatnil již v roce 1942, při výrobě penicilinu. Nicméně kořeny biotechnologických postupů lze nalézt v ještě hlubší historii, na příkladech pasivní imunizace proti nejrozličnějším infekčním onemocněním. Již v roce 1894 bylo v Evropě dostupné antidifterické koňské sérum pro terapeutické účely a do třicátých let 20. století byla sérová terapie rozšířena jako hlavní léčebný postup u mnoha dalších bakteriálních infekcí (např. tetanus, streptokoková pneumonie, neisseriová a hemofilová meningitida, erysipel, spála, černý kašel, shigellová dysenterie, botulismus, antrax nebo brucelóza) a některých virových infekcí (spalničky, poliomyelitida, příušnice, plané neštovice).

Hlavní milníky v biotechnologických postupech pochopitelně zaznamenáváme podstatně později. První monoklonální protilátky byly připraveny v roce 1975, v roce 1976 byla založena první biotechnologická společnost (Genentech) a zhruba od této doby začíná nebývalý

vzestup biotechnologických objevů a aplikací. V roce 1977 byl poprvé exprimován lidský gen v bakteriích, v roce 1978 byl poprvé připraven lidský rekombinantní inzulin a o dva roky později byla Bergovi, Gilbertovi a Sangerovi udělena Nobelova cena za chemii za objevy v oblasti molekulární biologie a rekombinantní DNA.

V roce 1982 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválil první biotechnologický lék pro humánní použití; jednalo se o rekombinantní inzulin. V roce 1986 následovala první rekombinantní vakcína – očkovací látka proti infekci virem hepatitidy B – a v témže roce se na trhu objevuje rekombinantní interferon. V roce 1994 byla schválena rekombinantní DNÁza pro léčbu pacientů s cystickou fibrózou, v roce 1997 rituximab, chimérická monoklonální protilátka proti CD20, povrchovému receptoru B-lymfocytů, k léčbě nemocných s ne Hodgkinsonskými lymfomy. Následuje doslova expanze celého oboru, v roce 2006 Evropská léková agentura (EMA) schválila pro humánní použití první biosimilární léčivo (somatotropin).

1.2 Biologické léky – rozdělení

Biologické léky lze rozdělit do několika hlavních skupin. Jedná se zejména o:

- 1) biologické léky určené k imunomodulaci. Především jsou to monoklonální protilátky, do této skupiny však patří i některé rekombinantní fúzní proteiny, jako je například etanercept, fúzní TNF- α /anti-IgG1 bílkovina vyvazující TNF- α v cirkulaci nebo interferony;
- 2) hormony – typicky inzulin nebo růstový hormon;
- 3) vakcíny – například rekombinantní proteinová vakcína proti infekci virem hepatitidy B nebo lidskému papilomaviru;
- 4) růstové faktory – erytropoetin, trombopoetin nebo kolonie stimulující faktory a další;
- 5) enzymy pro léčbu dědičně podmíněných poruch intermediálního metabolismu (např. imigluceráza pro léčbu Gaucherovy choroby);
- 6) biologická léčiva ovlivňující hemostázu, jako jsou koagulační faktory F VII, F VIII, F IX, jiné inhibitory koagulace (trombomodulin, inhibitor tkáňového faktoru aj.) nebo aktivátory fibrinolýzy;
- 7) specifickou skupinu představují léčiva určená pro genovou terapii.

1.3 Názvosloví

Nomenklatura biologických léčiv se většinou neliší od názvosloví používaného v klasické farmakologii. Zvláštní pravidla však platí pro označování monoklonálních protilátek, pro něž bylo vytvořeno poměrně komplikované systematické názvosloví, které nicméně umožňuje již z názvu zjistit základní charakteristiky dané protilátky. Hlavní principy tohoto názvosloví je možné shrnout následujícím způsobem:

1. Koncovka *-mab* je používána pro monoklonální protilátky a jejich fragmenty.
2. Označení a identifikace monoklonálních protilátek podle původu jsou dány písmenem před koncovkou *-mab*:
 - o myši (omab, např. tositumomab, myši anti-CD20 protilátka);
 - i z primátů (imab, např. infliximab, chimérická lidská/myši anti-TNF- α protilátka);
 - u humánní (umab, např. adalimumab, humánní anti-TNF- α protilátka);
 - xi (ximab, např. infliximab, chimérická lidská/myši anti-TNF- α protilátka);
 - a potkaní (amab);
 - e křeččí (emab).
3. V názvu je zohledněna také indikace k podání dané protilátky:
 - -bac- bakteriální onemocnění (např. edobacumab, myši monoklonální protilátka proti endotoxinu);
 - -lim- autoimunitní onemocnění (např. adalimumab, anti-TNF- α protilátka);
 - -les- k diagnostice zánětlivých lézí (např. fa- nolesomab, myši monoklonální protilátka proti granulocytům);
 - -cir- onemocnění cirkulačního systému (např. ramucirumab, protilátka proti VEGFR-2; zde se však názvosloví se svým účelem příliš nepotkává, tato protilátka má význam v léčbě solidních nádorů a s cirkulačním systémem má společnou pouze inhibici angiogeneze).

Svoji nomenklaturu mají i fúzní proteiny na bázi nejčastěji Fc fragmentu IgG1 protilátky a receptoru pro některý z cytokinů. Taková biologika se označují koncovkou *-cept*.

Příkladem může být **etanercept**, což je fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a receptoru pro TNF- α . Jinými příklady jsou **riloncept** (fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a receptoru pro interleukin 1), **afibercept** (fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky

a receptoru pro VEGF1/2), **abatacept** (fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a mutovaného receptoru pro CTLA4, povrchový receptor cytotoxických T lymfocytů), nebo podobný **belatacept** (fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a nativního receptoru pro CTLA4).

Výjimkou z tohoto pravidla je nicméně **alefacept**, fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a adhezí molekuly LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen) na antigen prezentujících buňkách. Nejedná se o receptor, nýbrž o kostimulační adhezí molekulu. Podobně do nomenklatury nezapadá ani **atacept**, fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a faktoru aktivujícího B lymfocyty (BAFF), což je ligand pro TNF- α receptor, a nikoli samotný receptor.

Nomenklatura fúzních proteinů je však značně složitější, jak dokazuje například látka funkčně velmi podobná ataceptu nazývaná blisibimod, která již ve svém názvu koncovku *-cept* neobsahuje.

1.4 Biotechnologické postupy využívané v přípravě biologických léčiv

Hlavní biotechnologické přístupy můžeme rozdělit do několika základních skupin:

- 1) postupy bez nutnosti vnesení cizorodé genetické informace do hostitelského organismu (příprava antibiotik, námelových alkaloidů, některých psychotropních látek [efedrin], některých imunosupresivních látek [cyklosporin], některých kancerostatik [doxorubicin] atd.),
- 2) postupy s využitím genetického inženýrství s vnesením genetické informace do hostitelského organismu za účelem získání požadovaného produktu (typicky příprava monoklonálních protilátek, erythropoetinu, faktorů krevního srážení, proteinových/peptidových hormonů atd.),
- 3) postupy zaměřené na cílenou genovou terapii, založené na vnesení genetické informace přímo do buněk či tkání pacienta. Tyto přístupy nejsou z mnoha důvodů (etických i odborných) dosud plně využívány, mají však velký potenciál. Do tohoto směru řadíme i další postupy genové terapie, jako je například využití antisense oligonukleotidů nebo interferující RNA.

Východiska pro využití biotechnologických postupů jsou značně složitá a objasňují komplexitu, unikátnost a obtížnou zaměnitelnost jednotlivých biologických

léčiv. Toto lze dokumentovat na příkladu proteinových bioléciv, pro jejichž přípravu lze teoreticky použít jakýkoli typ buněk či vyššího organismu. Mezi takové producenty patří bakteriální, kvasinkové a savčí buňky, dále transgenní rostliny či přímo geneticky modifikovaná zvířata. U řady proteinů je však nutné zajistit správné posttranslační modifikace bílkovinné molekuly, které významně ovlivňují stabilitu proteinu, vazbu ligandu, počas v organismu či jeho imunogenní vlastnosti. K takovým modifikacím patří zejména glykozylace a fosforylace, které však „neumějí“ bakteriální buňky, postrádající enzymové vybavení nutné pro většinu takovýchto modifikací. Kvasinky jsou v tomto případě také málo vhodné, neboť jejich enzymový aparát určený k posttranslačním modifikacím je odlišný od lidských enzymů. Proto jsou vhodnou volbou pro tvorbu posttranslačně modifikovaných proteinů savčí buňky, avšak i tyto musí často být geneticky modifikovány integrací genů kódujících lidské glykozyltransferázy tak, aby byla zajištěna správná glykozylace.

1.5 Specifika biologických léčiv

Z výše uvedených dat vyplývají určitá specifika biologických léčiv, která významně ovlivňují jejich účinnost či výskyt možných nežádoucích účinků. Mezi nejvýznamnější patří **nestabilita molekuly** v důsledku její velikosti a relativně náročného postupu přípravy a možná **kontaminace** finálního produktu látkami pocházejícími z hostitelského organismu či finálním produktem s nesprávnou prostorovou strukturou.

Mezi hlavní možné kontaminanty patří:

- 1) mikroorganizmy s nebezpečím vzniku infekčních komplikací,
- 2) pyrogenní látky s nebezpečím vzniku febrilních reakcí,
- 3) DNA s nebezpečím vzniku nežádoucí imunitní odpovědi,
- 4) kontaminující proteiny s nebezpečím vzniku nežádoucí imunitní odpovědi či nežádoucí biologické aktivity.

1.6 Ekonomické aspekty dalšího vývoje biologických léčiv

Biologická léčiva vstoupila na trh v roce 1982. Od té doby procházejí téměř exponenciálním vývojem a na rozdíl od klesajícího počtu nových syntetických léčiv pozorujeme jejich stálý nárůst, a to navzdory skutečnosti,

že náklady spojené s uvedením na trh jsou u nich vyšší než u syntetických léčiv.

O významu biologických léků pro léčbu humáních onemocnění svědčí fakt, že mezi desítkou nejprodávanějších léků (po stránce tržeb) ve Spojených státech amerických za rok 2013 figurují celkem čtyři biologika (Humira, adalimumab, 3. místo; Enbrel, etanercept, 7. místo; Remicade, infliximab, 8. místo; Neulasta, pegfilgrastim, 10. místo); zajímavé je, že tři z těchto léků účinkují na principu blokády TNF- α . Je reálný předpoklad, obzvláště po vstupu *biosimilars* na farmaceutický trh, že tato čísla se budou dále měnit ve prospěch biologických léků. Již pro letošní a příští rok je ve Spojených státech amerických předpokládán zhruba 6,5% nárůst spotřeby biologických léčiv. Zatímco v roce 2010 se v USA utratilo 21 miliard dolarů za monoklonální protilátky, v roce 2015 se předpokládá nárůst o zhruba 50 % (31 miliard USD). Podobný nárůst se předpokládá u rekombinantních vakcín (11 miliard USD v roce 2010 vs. 16 miliard USD v roce 2015). Přestože uvedený 6,5% nárůst nákladů na biologická léčiva v příštích letech představuje zpomalení oproti období 2005–2010, není toto zpomalení způsobeno snížením potřeby užívání biologických léků, nýbrž snížením ceny těchto léčiv, a to zejména v důsledku ukončení patentové ochrany originálních preparátů.

I další farmakoekonomická data jsou velmi zajímavá. Zatímco v roce 2002 se za biologika utratilo na celém světě asi 46 miliard dolarů (což tvořilo 11 % z celkových nákladů na léky), v roce 2012 to bylo již 169 miliard dolarů (18 % z celkových nákladů na léky) a pro rok 2017 se předpokládají náklady 221 miliard dolarů (20 % z celkových nákladů na léky). Za povšimnutí určitě stojí nárůst celkových nákladů na léky, které v roce 2002 činily 418 miliard dolarů a v roce 2012 pak 939 miliard dolarů (více než dvojnásobek oproti roku 2002). V kontextu narůstajících nákladů na léky je důležité zdůraznit podíl *biosimilars* na trhu biologických léků, který v roce 2012 činil pouze 1,4 %, nicméně s předpokladem růstu na 2–5 % v roce 2017.

V roce 2011 Všeobecná zdravotní pojišťovna uhradila za pět nejčastěji předepisovaných přípravků (Humira, Remicade, Herceptin, Avastin, Mabthera) 1,7 miliardy korun. Je nutné zmínit, že situace v České republice není ve srovnání s vyspělými zeměmi zdaleka optimální, jak lze dokumentovat na příkladu anti-TNF- α terapie. V indikaci revmatoidní artritidy byla v roce 2013 v České republice léčena anti-TNF- α preparáty 3 % nemocných, v indikaci ulcerózní kolitidy zhruba 2,5 % nemocných a v indikaci závažné psoriázy dokonce jen 1,5 % nemocných (celkový počet pacientů léčených touto terapií v České republice byl v roce 2013 zhruba

6000). Přitom ve vyspělých zemích je podíl nemocných léčených těmito terapeutiky mezi 10 a 20 % a vyšší procenta léčených mají i některé země střední Evropy.

1.7 Biosimilární léčiva

V důsledku biotechnologických přístupů k přípravě bioléciv je prakticky nemožné připravit identické léčivo při změně některého z biotechnologických aspektů (např. při přípravě *biosimilars* je používána zcela jiná buněčná linie / jiný výrobní proces – ten je chráněn většinou jiným patentem i po ukončení platnosti patentu pro konkrétní molekulu – než při přípravě originálního preparátu), ačkoli finální produkt vykazuje stejné biologické účinky. Jinými slovy, je prakticky nemožné připravit biologické generikum a z tohoto důvodu se tento termín neužívá. V angličtině se pro takové preparáty používá termín *follow on biologics* (FOB) nebo *biosimilars*, český ekvivalent zatím nemáme. Není to však jen problém s identitou finální molekuly, biosimilární léčiva se od klasických generik liší i ekonomickými aspekty. Vzhledem k relativně sofistikovanému postupu přípravy biologik se cena biosimilárních léčiv odhaduje na 60–80 % z ceny originálního léku, což je mnohonásobně více než v případě nízkomolekulových syntetických generik, jejichž cena se pohybuje v rozmezí 10–20 % ceny originálního léku. Z tohoto je patrné, že vstup biosimilárních léčiv neznamena výrazné snížení ceny oproti originálním přípravkům, protože se na ně aplikuje jiný legislativní proces než na generické léky, který stále vyžaduje určitý rozsah klinického testování (na rozdíl od prostého požadavku na bioekvivalenci u generik), a tudíž zvyšuje cenu produktu. Tlak na snížení ceny biosimilárních léčiv vede k zavádění nových technologií (např. produkce bioléciv v rostlinných buňkách), jejichž výsledkem však může být odlišný produkt, který je nutné testovat v detailních preklinických a klinických studiích, což opět zvyšuje cenu takového produktu. Jinou strategií, již volí některé biotechnologické firmy, je nezavádět na trh biosimilární léky, ale lépe bioléciva další generace, která oproti původnímu originálnímu léku mají lepší biologické účinky. Pro takové preparáty se používá u biologických léčiv název *biobetters* a jejich příkladem může být pegylovaný filgrastim s výrazně lepšími farmakokinetickými vlastnostmi oproti klasickému filgrastimu. Přes to všechno je odhadováno, že jen ve Spojených státech amerických dojde do roku 2018 se zavedením biosimilárních léčiv k celkové úspoře 25 miliard dolarů.

Vzhledem k výše uvedenému je také zřejmé, že biosimilární léčiva nebudou na trhu sdílet stejný osud

s klasickými generikami, která většinou již během prvního roku po zavedení na trh vytlačí až 90 % originálního preparátu. Jedním z důvodů je i výše zmíněný fakt, že biosimilární léčiva nejsou zcela zaměnitelná; jinými slovy, je-li pacient léčen originálním biologikem, není považováno za správné originální preparát nahradit příslušným biosimilárním lékem, a to kvůli obavě z pozmeněného biologického účinku. Proto je také doporučováno z důvodů ne zcela jednoznačné zaměnitelnosti používat u jednotlivých preparátů názvy obchodní, nikoli generické.

1.8 Klinické zkoušky, legislativa a registrace nových biologických léčiv

Vzhledem k selektivitě biologických léků, které jsou většinou cílené na specifický buněčný cíl, je úspěšnost nově uváděných biologických léčiv v preklinických a klinických zkouškách vyšší než u klasických nízkomolekulárních syntetických léků, a to o 15–20 %. Toto není vůbec zanedbatelné, uvědomíme-li si obrovské náklady spojené se zavedením nového léku na trh, které dosahují zhruba 1 miliardy amerických dolarů na jednu molekulu uvedenou do klinického používání.

V Evropské unii je proces registrace biologických léčiv harmonizován centralizovanou registrací při Evropské lékové agentuře (EMA) a registrovat je lokálními regulačními úřady nelze. Pro každou specifickou skupinu biologických léčiv, včetně biosimilárních léčiv, existují specifická doporučení pro přípravu a kvalitu jednotlivých preparátů i jejich preklinický a klinický vývoj. V zásadě platí, že pro registraci klasického chemického generika stačí bioekvivalenční studie s poregistračním sledováním, zatímco pro registraci biosimilárních léčiv jsou vyžadovány jak preklinické studie, tak klinické studie, včetně srovnání s originálním preparátem, a samozřejmě i poregistrační sledování.

1.9 Biologická léčba – jak dál?

V následujících letech budeme jistě svědky nebývalého rozvoje biologických léčiv, ale i biosimilárních léčiv a bioléciv nové generace (*biobetters*). Uvádí se, že v současnosti je vyvíjeno zhruba tisíc nových biologik, z nichž zhruba třetina je určena pro léčbu nádorových onemocnění. Většina z těchto nově vyvíjených molekul jsou monoklonální protilátky a vakcíny. Velká očekávání jsou spojena s novými biotechnologickými přístupy na

bázi genové terapie. Genová terapie však neznamená pouze opravu poškozeného genu v tkáni pacienta dopravením správného genu na místo určení (klasická genová terapie), ale také mnohem sofistikovanější přístupy.

Bude se například jednat o použití:

- komplementárních nukleových kyselin, tzv. antisense mRNA (event. DNA), zabraňujících translaci specifické mRNA a tím i produkci konkrétního proteinu. Příkladem takového přístupu může být antivirotikum fomivirsen, registrované již před mnoha lety pro léčbu cytomegalovirové retinitidy, nebo mipomersen, antisense oligonukleotid k mRNA apolipoproteinu B, schválený americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2013 pro léčbu familiární hypercholesterolemie. V různé fázi klinického zkoušení je několik desítek dalších antisense nukleotidů (podle serveru www.clinicaltrials.gov bylo v březnu 2014 registrováno více než sto klinických studií s antisense oligonukleotidy), a to v nejrůznějších indikacích, včetně infekcí viry Ebola a Marburg, HIV, ale i nádorových onemocnění (např. blokáda TGF α pro léčbu gliomů, VEGF pro léčbu maligního mezoteliomu, Bcl-2 antisense pro různé maligní nádory atd.), Duchenneovy muskulární dystrofie nebo revmatoidní artritidy (TNF- α antisense oligonukleotidy);
- tzv. malých interferujících molekul (siRNA), které na rozdíl od výše uvedeného principu antisense RNA vedou přímo k destrukci ovlivněné RNA. Také tohoto přístupu se již využívá v klinických studiích (např. inhibice ribonukleotidové reduktázy pro léčbu maligních tumorů nebo léčba infekcí viry hepatitidy C degradací jejich RNA pomocí interferujících molekul);
- terapeutických vakcín, zaměřených zejména na léčbu zhoubných nádorů. Principem je použití geneticky modifikovaných buněk (geneticky modifikované buňky pacienta vychytávající se v nádorové tkáni nebo aplikace geneticky modifikovaného viru přímo do nádorové tkáně), vedoucí ke zvýšené imunitní odpovědi rezultující ve zničení nádorové tkáně. K příkladům patří použití fibroblastů exprimujících ligand CD40 a interleukin 2 pro léčbu leukemií nebo neuroblastomů, transfekce buněk karcinomu pankreatu nebo plic genem pro GM-CSF;
- kmenových buněk, což je princip využívající léčbu geneticky modifikovanými kmenovými buňkami pacienta. Příkladem tohoto přístupu může být léčba X-vázané těžké kombinované imunodeficiency (SCID);
- aptamerů – oligonukleotidů (RNA, DNA) nebo peptidů, které se specificky vážají na cílovou molekulu,

čímž inhibují její funkci. Což může být pegaptanib – DNA aptamer vážící se na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který se používá od roku 2004 k léčbě makulární degenerace. V podobné indikaci se zkouší například anti-PDGF aptamer, jiným příkladem je RNA aptamer pro koagulační faktor IXa pro antikoagulační terapii;

- toleragenů – úseků DNA, které nejsou vázány na žádnou cílovou sekvenci, nicméně snižují autoimunitní odezvu. Zkoušeny byly, ačkoli bez většího úspěchu, např. u systémového lupus erythematoses.

Za zmínku jistě stojí i příklad gendicinu, jediného zatím schváleného klasického genového léku. Jedná se rekombinantní adenovirový vektor nesoucí sekvenci lidského genu pro antionkogenní protein p53. Tento preparát byl povolen v Číně již v roce 2003 a je určen pro pacienty s dlaždicobuněčnými karcinomy hlavy a krku.

binantní adenovirový vektor nesoucí sekvenci lidského genu pro antionkogenní protein p53. Tento preparát byl povolen v Číně již v roce 2003 a je určen pro pacienty s dlaždicobuněčnými karcinomy hlavy a krku.

Literatura

Fusek a kol. *Biologická léčiva, teoretické základy a klinická praxe*. Praha, Grada Publishing, 2012.

The follow-on biologics market: Enter at your own risk. Deloitte Development 2011.

The global use of medicines: Outlook through 2017. IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013.

www.clinicaltrials.gov, přístup 11. 3. 2014.

2 Biologická léčba a farmakoekonomika

Tomáš Doležal

Farmakoekonomika je součástí zdravotnické ekonomie a jedná se o interdisciplinární obor, který komplexně hodnotí zdravotní a ekonomické dopady medicínských technologií. Farmakoekonomika integruje metody ekonomické, statistické, epidemiologické, stejně jako vyhodnocování a interpretaci výsledků klinických studií a sledování (tzv. evidence-based medicine). Farmakoekonomika má mnoho metodických postupů společných s oborem Health Technology Assessment (HTA). HTA však přináší širší pohled na medicínské technologie než farmakoekonomika, protože vyhodnocuje také dopady sociální, etické a právní. HTA je dnes prováděno nejen pro léčivé přípravky, což je úkol farmakoekonomiky, ale také pro ostatní medicínské technologie (diagnostické postupy, medicínské intervence, zdravotnické prostředky nebo preventivní postupy).

2.1 Význam farmakoekonomického hodnocení

Počátky farmakoekonomiky, podobně jako HTA, je možné datovat do přelomu 70. a 80. let minulého století, kdy s příchodem nákladnějších lékařských technologií a léčiv vznikala potřeba racionálně a na základě důkazů zhodnotit jejich náklady a přínosy. Farmakoekonomika je exaktní disciplína, která sama o sobě není používána k rozhodování o zařazení léku do systému úhrad, ale podává objektivní informace o jeho přínosech a nákladech. Měla by sloužit jako jedna ze zásadních informací, která vstupuje do rozhodovacího procesu společně s dalšími parametry.

V současnosti jsou farmakoekonomické údaje pevnou součástí procesu rozhodování o úhradách léčiv ve většině evropských zemí, ale také v mnoha mimoevropských zemích. Dlouhodobě se farmakoekonomické analýzy využívají ve Velké Británii (velmi sledovaný institut NICE – National Institute of Health and Clinical

Excellence) a ve Skandinávii, ale také v Nizozemsku, Belgii, Irsku, Španělsku, Portugalsku, Itálii a nově také ve Francii. Před časem vstoupila farmakoekonomika také do zemí našeho regionu a je povinnou součástí posouzení léků v Polsku, Maďarsku, na Slovensku nebo v pobaltských státech. V České republice se farmakoekonomické analýzy, stejně jako řízení o přehodnocení úhrady, staly povinnou součástí nových žádostí o úhradu v roce 2008, v rámci hodnocení léčivých přípravků se však používaly již o několik let dříve.

Farmakoekonomické analýzy a studie se snaží o komplexní pohled na hodnocený léčivý přípravek a diagnózu, kvůli níž je pacientovi podáván. Kvalitní analýza by měla obsahovat tři vyvážené pohledy: klinický, ekonomický a humanistický.

Klinický pohled: hodnotí dostupnou evidenci, klinické studie v předregistrační fázi, stejně jako evidenci z reálné klinické praxe (observační neintervenční studie); na základě těchto dat je stanovena pozice léčiva v aktuálním léčebném schématu, včetně přímého či nepřímého srovnání účinnosti a bezpečnosti – tzv. komparativní účinnost a bezpečnost.

Ekonomický pohled: spočívá v co možná nejpreciznější kalkulaci nákladů na současnou terapii a tyto porovnává s očekávanými náklady na léčbu novými léčivy; ekonomické kalkulace vycházejí z poznání nákladové struktury daného onemocnění (tzv. cost-of-illness studie).

Humanistický pohled: ekonomické analýzy typu cost-utility v sobě plně integrují preference pacienta a vliv terapie na kvalitu života. Pro farmakoekonomické analýzy je stanovována tzv. utilita, která je v podstatě hodnotou kvality života na standardizované škále (od 0 = smrt až do 1 = maximální pocit zdraví). Z hodnoty utilit v čase je kalkulován parametr QALY (Quality Adjusted Life Year).

2.2 Typy farmakoekonomických analýz

Farmakoekonomika má již poměrně ustálené metodické postupy, takže se dá tvrdit, že struktura analýz je srovnatelná v České republice stejně jako ve Velké Británii, ve Švédsku nebo v Austrálii. Časem vykrystalizovalo několik analýz, které se dělí podle toho, jaké hodnoty zpracovávají a v jakém formátu vyjadřují výsledky.

Základní dělení je na analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet. Analýzy nákladové efektivity dávají do poměru náklady a přínosy a dělí se podle toho, v jakém formátu jsou přínosy vyjádřeny. Jedná se v podstatě o kalkulaci nákladů a přínosů ve srovnání s alternativní terapií neboli terapií, která bude novým léčivem nahrazována. Hovoříme o komparátoru a jeho volba může zásadně ovlivnit výsledek analýzy. Často je nutné použít více komparátorů, protože v reálné praxi může být pacient léčen několika rovnocennými způsoby.

V rámci plánování farmakoekonomické analýzy je na prvním místě třeba zvolit perspektivu hodnocení. V zásadě se používají tři možné perspektivy. Protože se farmakoekonomické analýzy využívají pro rozhodování o zařazení či nezařazení léčiv do úhradového systému zdravotního pojištění, má většina analýz tzv. perspektivu plátce zdravotní péče (tj. zdravotních pojišťoven). Počítá jen s náklady, které jsou hrazeny ze zdravotního pojištění, a jiné zdroje úhrad a nákladů neuvažuje. Nejširší možnou perspektivou hodnocení je tzv. celospolečenská perspektiva, která hodnotí náklady a přínosy z pohledu celé společnosti, a to bez ohledu na to, z jakých rozpočtů či kapes jsou hrazeny. Kromě výdajů zdravotních pojišťoven tak zahrnuje také náklady sociálního systému (např. náklady na pracovní neschopnost nebo invaliditu) nebo přímé výdaje pacienta. Farmakoekonomické analýzy však mohou být provedeny i z mnohem užší perspektivy. Ve světě jsou například rozšířeny analýzy z pohledu nemocnice či jiného poskytovatele zdravotní péče (tzv. hospital HTA), které kalkulují jen náklady a benefity vynaložené a dosažené v rámci hospitalizace, ale již například nepočítají s ambulantní péčí.

Analýza dopadu na rozpočet počítá jen s rozdílem nákladů ve srovnání se současnou léčbou za zvolené časové období (obvykle budoucích 5 let). Pro konstrukci analýzy dopadu na rozpočet tedy nepotřebujeme znát přínosy terapie, protože ty jsou součástí analýzy nákladové efektivity. Nezbytné jsou však počty pacientů vhodných k terapii, které vycházejí ze znalosti epidemiologické situace (prevalence a incidence). Analýza dopadu na rozpočet informuje plátce zdravotní péče o tom, jaký rozpočet bude nezbytné alokovat pro novou terapii.

Tab. 2.1 Typy analýz nákladové efektivity

Analýza cost-minimization (CMA)	Porovnává jen náklady (Kč) hodnocených terapií při předpokladu srovnatelné účinnosti a bezpečnosti. Má omezené použití.
Analýza cost-effectiveness (CEA)	Porovnání nákladů (Kč) a přínosů specifických pro dané onemocnění (např. roky získaného života, zabránění komplikacím, dosažení efektu).
Analýza cost-utility (CUA)	Výsledky jsou vyjádřeny ve formátu QALY (Quality Adjusted Life Year), a zahrnují tedy jak délku, tak kvalitu života. Jediný typ analýzy, který zohledňuje i pohled pacienta.
Analýza cost-benefit (CBA)	Vyjadřuje jak náklady, tak výsledky v peněžních jednotkách, takže výsledkem je bezrozměrné číslo, tzv. net benefit. Má omezené použití.

Zvláštním typem farmakoekonomických analýz jsou analýzy nákladovosti (tzv. cost-of-illness studie). Na rozdíl od analýz nákladové efektivity nezahrnují přínosy terapie (outcomes), ale soustředí se jen na náklady na léčbu v co nejpresnějším vyjádření. Výsledky analýz typu cost-of-illness jsou významným a nenahraditelným zdrojem dat pro analýzy nákladové efektivity. Náklady mohou být vyjádřeny ve formátu na jednoho průměrného pacienta v definovaném stadiu onemocnění a/nebo jako náklady na celou populaci pacientů s danou diagnózou v České republice za definované období.

Existují dva základní typy studií cost-of-illness, které se vzájemně doplňují ve smyslu správného porozumění dopadu příslušného onemocnění:

1. Prevalenční (prevalence based) studie, které průřezově zjišťují dopad daného onemocnění u všech pacientů (reprezentativního vzorku) s konkrétní diagnózou bez ohledu na jejich charakteristiky, a to za příslušné období (nejčastěji 1 rok). Studie tohoto typu nám pak odpovídají na otázku, kolik např. ročně vynakládáme na léčbu tohoto onemocnění (resp. jaký je jeho dopad za období 1 roku).
2. Incidenční (incidence based) studie, které mapují vývoj nákladů, resp. dopad příslušného onemocnění od jeho iniciace do pacientovy smrti. Studie tohoto typu odpovídají na otázku, jakým způsobem

se v čase (s ohledem na dobu od diagnózy, často i v době ještě před stanovením diagnózy) vyvíjí náklady na toto onemocnění a jaký má toto onemocnění dopad v různých etapách/stadiích.

Před konstrukcí analýzy nákladové efektivity je žádoucí zodpovědět několik otázek a stanovit plán analýzy. V tabulce 2.2 je uvedeno 10 kroků k provedení farmakoekonomické studie.

Tab. 2.2 Deset kroků k provedení farmakoekonomické studie

1. stanovení perspektivy analýzy
2. volba komparátora/srovnávané terapie
3. definice výsledku analýzy (účinnostní parametr/ outcome)
4. popis čerpání zdrojů zdravotnického systému
5. ocenění nákladů pro každý zdroj (tzv. costing)
6. definice a ocenění nemedicínských nákladů
7. zvolení formátu analýzy (CMA/CEA/CUA/CBA)
8. analýza nákladů a přínosů (ICER)
9. diskontování nákladů a přínosů
10. analýza senzitivity

2.3 Přímé náklady

Většina farmakoekonomických analýz pracuje s přímými náklady, protože analýzy jsou připraveny jako podklad k rozhodování o zařazení léčiv do hrazené péče. Přímými náklady rozumíme náklady hrazené z rozpočtu zdravotního pojištění, jinými slovy proplácené zdravotními pojišťovnami. Přímé náklady vstupují do analýz provedených z pohledu plátce zdravotní péče. Přímé náklady mohou být vynaloženy přímo v rámci léčebného procesu (tzv. přímé medicínské náklady). Sem patří například náklady na intervence, hospitali-

zace, farmakoterapii, diagnostiku a ambulantní péči. Z rozpočtu zdravotních pojišťoven jsou ale hrazeny i náklady a výdaje, které vlastní léčebný proces doprovázejí nebo k němu přispívají nepřímě. Příkladem mohou být náklady na dopravu, zdravotní pomůcky nebo domácí ošetrovatelskou péči (tab. 2.3).

Proces zjišťování přímých nákladů má ustálený postup, který začíná identifikací všech relevantních úkonů a výkonů spojených s danou intervencí. Tím získáváme přehled o všech typech léčebné péče, kterou pacient v definovaném období a stadiu nemoci absolvuje. Hovoříme o profilu čerpání zdravotní péče (tzv. resource use). Následně můžeme přistoupit k fázi ocenění nákladů (tzv. costing), kdy se k jednotlivým položkám přiřazují konkrétní náklady hrazené zdravotními pojišťovnami. Zde se využívají aktuální číselníky zdravotních pojišťoven, v rámci hospitalizace potom DRG tarify nebo přímo účty jednotlivých pacientů, které odchází do zdravotních pojišťoven.

2.4 Nepřímé náklady

Revmatoidní artritida (RA), ankylozující spondylitida (AS) nebo psoriáza (Ps) jsou chronická onemocnění vedoucí k invalidizaci a vyžadující značné náklady ze systému, a to nikoli pouze zdravotnického. Kromě faktu, že pacienti trpí poklesem kvality života, dochází vinou onemocnění také k restrikcím jejich pracovní produktivity (což souvisí s jejich sníženou účastí na pracovním trhu, a tedy velmi omezenou možností přispět k rozvoji národního hospodářství) a nakonec i k omezení jejich seberealizace, což vše následně opět ovlivňuje kvalitu života.

V průběhu onemocnění mohou pacienti přecházet mezi různými zdravotními stavy a jejich produktivita se může měnit od normální přes tzv. prezentismus, kdy je jejich pracovní výkonnost omezena, a dále přes

Tab. 2.3 Typy přímých nákladů

Přímé medicínské náklady	Přímé nemedicínské náklady
náklady na hospitalizaci náklady na intervence (např. operace) náklady na diagnostiku a screening náklady na farmakoterapii náklady na zdravotnické prostředky náklady na ambulantní léčbu náklady na rehabilitaci a následnou péči náklady na dlouhodobou péči náklady na léčbu nežádoucích účinků	náklady na přepravu pacientů náklady na stravu náklady na domácí ošetrovatelskou péči náklady na zdravotní pomůcky náklady na adaptaci domácího prostředí pro pacienta

stav dočasného absentizmu, kdy kvůli nemoci již zameškávají v práci, až po stav trvalého absentizmu, kdy již svá zaměstnání nemohou ze zdravotních důvodů vykonávat vůbec.

Uvádí se, že až 20–30 % pacientů s RA se v prvních 2–3 letech od diagnózy stává následkem daného onemocnění plně invalidními. Jiný zdroj uvádí, že celkové procento pacientů, kteří musejí zanechat svého zaměstnání, je vyšší (20–50 %), v závislosti na vzorku pacientů a zemi, kde byla studie provedena. První symptomy se často objevují již v mládí a ovlivňují produktivní život pacientů. To je důvod, proč tyto nemoci generují kromě zdravotních nákladů také významné náklady a ztráty v jiných oblastech. Tyto nemoci tak představují nejen zátěž pro samotné pacienty a jejich zaměstnavatele, ale nakonec i pro celou společnost.

S rostoucí ztrátou produktivity (kvůli funkčnímu omezení pacientů) jsou generovány významné náklady, označované jako productivity costs (PC), resp. productivity losses, a to z pohledu společnosti a nakonec i samotných pacientů. V rámci vytčených diagnóz tyto náklady dosahují 40–80 % z celkových nákladů. Dalším, nemálo podstatným momentem jsou sociální důchody a různé příspěvky podle stupně závislosti, ty však z pohledu ekonomiky a případných nákladů a ztrát souvisejících se sníženou produktivitou představují jinou kapitolu.

Pokud pacient kvůli nemoci umírá předčasně, tedy před dosažením střední průměrné očekávané délky života, je potenciální pracovní aktivita, která spadá do období ztracené délky života, rovněž klasifikována jako nepřímý náklad pro společnost. Pacient mohl, pokud by nemoci bylo zabráněno nebo byla adekvátně léčena, zůstat pracovně produktivní a podílet se na ekonomickém výkonu celé společnosti v rámci svého podílu na hrubém domácím produktu (HDP). Klasifikace nepřímých nákladů je uvedena v tabulce 2.4.

Tab. 2.4 Klasifikace nepřímých nákladů

- náklady spojené s předčasným úmrtím (ztracené roky života)
- náklady spojené s invaliditou a funkčním omezením
- pracovní neschopnost (tzv. absentismus)
- snížení pracovní výkonnosti (tzv. presentismus)
- náklady na neformální péči ze strany rodinných příslušníků a známých

Existují dva základní přístupy pro výpočet nákladů spojených se ztrátou produktivity; tedy k monetarizování snížené či ztracené produktivity. Prvním přístupem je human capital approach (HCA), jenž zahrnuje hodnotu veškeré potenciálně ztracené produktivity. Ztráta

produktivity je počítána jako veškerý očekávaný nebo potencionální ušlý zisk pro nemocného pacienta, invalidního nebo předčasně zemřelého. Zásadním předpokladem pro použití tohoto přístupu je „absolutní ztráta produktivity“ a nemožnost jejího nahrazení, vychází se tedy z plného využití pracovních sil (nulové nezaměstnanosti). Například pro pacienta nuceného odejít předčasně do důchodu (následkem daného onemocnění) bude ztráta jeho produktivity počítána až do doby jeho „normálního“, státem vyměřeného odchodu do důchodu. Velkým zdrojem variability ve výsledcích tedy bude věk, kdy pacienti odcházejí předčasně do důchodu.

Druhým přístupem pro kalkulaci nákladů spojených se ztrátou produktivity je friction cost approach (FCA). Tento přístup předpokládá, že nemocní, invalidní a předčasně zemřelí pacienti budou na svých pracovních pozicích nahrazeni. Ztráta produktivity je počítána maximálně po dobu, která je nutná ke znovunastolení plné produktivity daného pracovního místa. Tato doba se nazývá frikční období, po jejím vypršení jsou náklady směrem ke společnosti nulové. Frikční doba by tedy měla zahrnovat i období nutné k zaučení nového pracovníka.

2.5 Interpretace výsledků farmakoeconomických analýz

Jak bylo uvedeno výše, výstupem každé analýzy nákladové efektivity by mělo být srovnání nákladů a přínosů hodnocené terapie v porovnání s aktuální, resp. standardní terapií (tzv. komparátorem). Je jen otázkou, v jakém formátu bude vyjádřen výsledek léčby, doporučeným parametrem je QALY. Neexistuje tedy něco jako absolutní nákladová efektivita, ale farmakoeconomická výhodnost či nevýhodnost je vždy relativní, tedy platná jen pro daný komparátor a výsledek se mění s měnícím se komparátorem. Poměr nákladů a přínosů bývá vyjádřen ve formátu inkrementálního poměru nákladů a přínosů (tzv. ICER = incremental cost-effectiveness ratio). Ten se kalkuluje následovně:

Tab. 2.5 Kalkulace inkrementálního poměru nákladů a přínosů (ICER)

$$\frac{(\text{náklady B} - \text{náklady A})}{(\text{přínosy B} - \text{přínosy A})} = \frac{\text{rozdíl v nákladech}}{\text{rozdíl v přínosech}}$$

Výsledkem jsou tak náklady na dosažení určitého klinického stavu (například remise nebo zabránění re-

lapsu) nebo v analýzách typu cost-utility náklady na získaný QALY (rok života ve standardní kvalitě).

Pokud je používán parametr QALY, je možné porovnávání výsledků farmakoekonomických analýz mezi různými diagnózami, protože výsledky léčby jsou převedeny na společný jmenovatel. To umožňuje konzistentní rozhodování v rámci definovaného rozpočtu zdravotního pojištění.

Pokud je kalkulován rozdíl v nákladech a rozdíl v přínosech pro hodnocenou a porovnávanou terapii, mohou hypoteticky nastat čtyři situace. Ideálním případem je stav, kdy nová terapie je účinnější (generuje více QALY) a zároveň přináší úsporu. V takovém případě hodnotíme terapii jako dominantní a počítání ICER postrádá smysl, neboť za menší finanční částku nakupujeme vyšší efekt. Opačným případem je vyšší nákladnost terapie při nižším účinku. Taková terapie nemá pro systém smysl, protože dochází ke zhoršování zdravotního stavu pacientů. Podobně můžeme nahlížet na terapie méně nákladné, ale zároveň také méně účinné.

Nejčastější jsou situace, kdy je nová terapie nákladnější a zároveň také účinnější (generuje více QALY). V takových případech rozhoduje o zařazení nebo nezařazení do systému hrazené péče výsledná hodnota poměru nákladů a přínosů (ICER). Většina systémů, které konzistentně používají analýzy nákladové efektivity, proto začala pracovat s definicí hranice ochoty platit (willingness-to-pay threshold, WTP). Jedná se o finanční hranici, po kterou je systém ochoten platit za zdravotní přínos ve standardním formátu, jímž je nejčastěji QALY. Způsob stanovení takové hranice může být různý, mnoho zemí v regionu střední Evropy například vztahuje hranici ochoty platit k výkonnosti

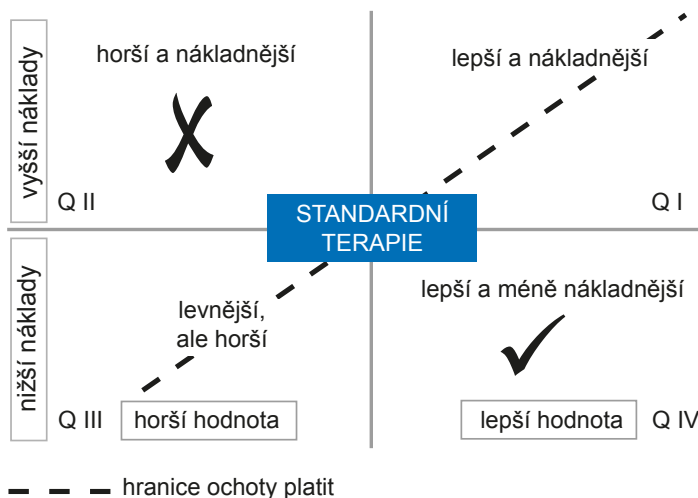
ekonomiky, vyjádřené hodnotou hrubého domácího produktu (HDP).

2.6 Současná situace v České republice

V České republice byly požadavky na farmakoekonomické hodnocení u nových léčiv, ale také v rámci žádostí o rozšíření indikací zavedeny do zákona v roce 2008. Metodika farmakoekonomického hodnocení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a také České farmakoekonomické společnosti (ČFES) doporučuje u chronických onemocnění, která významně snižují kvalitu života, používat analýzy typu cost-utility ve formátu náklady na získaný QALY.

V roce 2013 byla do rozhodovací praxe zavedena maximální hranice ochoty platit, která byla podle metodiky WHO stanovena na trojnásobku hrubého domácího produktu (HDP) na jednoho obyvatele ročně. Pro aktuální hodnoty HDP se jedná o částku 1,1 mil. Kč na QALY. Léčiva, která se nedostanou v rámci žádosti o úhradu pod tuto hranici, mohou být odmítnuta a mohou se dostat do systému jen po předběžném souhlasu zdravotních pojišťoven. Tento souhlas je většinou podložen dohodou mezi výrobcem a plátcem zdravotní péče o sdílení rizik (tzv. risk-sharingové dohody) nebo přímo slevou nabídnutou výrobcem.

Pro podmínky České republiky byly také publikovány nebo prezentovány studie či analýzy typu cost-of-illness v různém rozsahu. Data jsou dostupná pro revmatoidní artritidu, ankylozující spondylitidu, psoriázu



Obr. 2.1 Interpretace výsledků analýz nákladové efektivity

a psoriatickou artritidu. Velmi cenným zdrojem dat z reálné klinické praxe je registr biologické léčby ATTRA.

Literatura

Bergman MJ. Social and economic impact of inflammatory arthritis. *Postgrad Med* 2006 May; Spec No:5–11.

Birnbaum H. Friction-cost method as an alternative to the human-capital approach in calculating indirect costs. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(2):103–4.

Boonen A, Severens JL. Worker participation in rheumatic disease: the socioeconomic perspective. *Arthritis Res Campaign* 2009; 3:1–10.

Brouwer WB, Koopmanschap MA. The friction-cost method: replacement for nothing and leisure for free? *Pharmacoeconomics* 2005; 23(2):105–111.

Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006 Sep; 65(9):1175–83. Epub 2006 Mar 15.

Koopmanschap MA, Rutten FF. A practical guide for calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics* 1996 Nov; 10(5):460–466.

Maksymowych WP, Gooch RL, Wong RL, et al. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 37:385–392.

Reilly MC, Gooch RL, Wong RL, et al. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2010; 49:812–819.

Verstappen SM, Boonen A, Verkleij H, Bijlsma JW, Buskens E, Jacobs JW; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis* 2005 Dec; 64(12):1754–60. Epub 2005 Apr 28.

Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, et al. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* (Oxford) 2010 August; 4.

REVMATOLOGIE

OBEČNÁ ČÁST



DOSÁHNĚTE ROVNOVÁHY POMOCÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY RA*

ÚČINNOST BEZPEČNOST



Časná. Účinná. Trvalá.^{1,2}



ZKRACENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: ORENCIA® 125 mg injekční roztok

KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ: Jedna předplněná stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg/ml. **FARMAKOTERAPEUTICKÁ SKUPINA:** Selektivní imunosupresivum. **ATC KÓD:** L04AA24. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** ORENCIA 125 mg injekční roztok je v kombinaci s methotrexátem indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu jedním nebo více nemoc modifikujícími antirevmatickými léky (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs) včetně methotrexátu (MTX), anebo alfa inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru (TNF). Při kombinované léčbě abataceptem a methotrexátem bylo prokázáno snížení progresse poškození kloubů a zlepšení fyzické funkce. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ:** Léčbu zahajuje a řídí specialista s praxí v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy. Jestliže se odpověď na abatacept nedostaví během 6 měsíců od zahájení léčby, je třeba zvážit pokračování léčby. Přípravek se podává jednou týdně v dávce 125 mg subkutánní injekcí bez ohledu na hmotnost. Léčbu lze také zahájit intravenózní infuzí; pak následuje první subkutánní dávka do 24 hodin po této infuzi a dále se pak aplikuje subkutánní injekce 125 mg abataceptu jednou týdně. Pacientům přecházejícím z intravenózního podávání přípravku ORENCIA na subkutánní podávání první subkutánní dávku namísto následující plánované intravenózní. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžké a nekontrolované infekce, jako jsou sepse a oportunní infekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Při přechodu z terapie inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) na léčbu přípravkem ORENCIA je třeba u pacientů sledovat známky infekce. Vzácně byly hlášeny anafylaktické reakce. Jestliže se objeví závažná alergická nebo anafylaktická reakce, je třeba léčbu přípravkem ORENCIA okamžitě trvale ukončit a zahájit vhodnou terapii. V souvislosti s abataceptem byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse a pneumonie. Léčba přípravkem ORENCIA by neměla být zahajována u pacientů s aktivní infekcí, dokud nebude infekce zvládnuta. Před zahájením léčby je nutné provést vyšetření na virovou hepatitidu. Léčba imunosupresivními léky, jako je ORENCIA, může být spojena s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML). Živě vakcíny by po dobu léčby přípravkem ORENCIA a 3 měsíce po jejím ukončení neměly být podávány. Při léčbě starších pacientů je potřebná opatrnost. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY:** Kombinace s inhibitory TNF jsou omezené. Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené. Souběžná terapie přípravkem ORENCIA a inhibitory TNF se proto nedoporučuje. **Kombinace s jinými léčivými přípravky:** V populacích farmakokinetických

analýzách nebyl zjištěn žádný vliv methotrexátu, NSAID a kortikosteroidů na clearance abataceptu. Při používání abataceptu v kombinaci se sulfasalazinem, hydroxychlorochinem nebo leflunomidem nebyly zjištěny žádné větší bezpečnostní problémy. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání abataceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. ORENCIA by neměla být podávána těhotným ženám, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku by měly během léčby a ještě 14 týdnů po poslední dávce abataceptu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se abatacept vylučuje do mateřského mléka u lidí. Ženy léčené přípravkem ORENCIA by neměly kojit v průběhu léčby a ještě po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** V placebem kontrolovaných klinických studiích s intravenózním podáváním abataceptem byly nežádoucí reakce na lék (ADR) hlášeny u 51,8 % pacientů léčených abataceptem a u 46,4 % pacientů léčených placebem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (≥5%) ve skupině pacientů léčených abataceptem patřily bolesti hlavy, nevolnost a infekce horních cest dýchacích. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **DRUH OBALU A VELIKOST BALENÍ:** Jedna předplněná stříkačka o obsahu 1 ml s protaženým lemem nebo jedna předplněná stříkačka s pasivním bezpečnostním chráničem jehly a protaženým lemem. Stříkačka ze skla typu I je kryta zátkou a má připevněnou jehlu z nerezové oceli chráněnou pevným krytem. Balení po 1, 4 nebo 12 předplněných stříkačkách nebo předplněných stříkačkách s chráničem jehly.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG, Uxbridge, Velká Británie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/389/004-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 21. května 2007. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** duben 2014.

Výdej přípravku ORENCIA 125 mg injekční roztok je vázán na lékařský předpis. Přípravek ORENCIA 125 mg injekční roztok je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než předepíšete tento lék, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu> nebo jsou dostupné na adrese Bristol-Myers Squibb spol. s r.o./Olivoва 4/2096, 110 00 Praha 1, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

* Všímněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

* RA: Revmatoidní artritida.

Reference: 1. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA® (abatacept) Souhrn údajů o přípravku 2014. 2. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. *Arthritis Rheum.* 013;65(1): 28-38.

Biologický
přípravek, který
je schválený jak
pro subkutánní
(SC) tak i pro
intravenózní (IV)
podání



3 Úvod do problematiky biologických léčiv v revmatologii

Ladislav Šenolt

V posledních letech nastal napříč lékařskými obory dramatický pokrok v pochopení patogeneze řady onemocnění. Tento pokrok je provázen významným posunem v léčebných možnostech a bez větší nadsázky lze konstatovat, že jeden z nejvýznamnějších pokroků zaznamenala léčba některých autoimunitních onemocnění. Jako klasický příklad můžeme zmínit revmatoidní artritidu, u které již v 50. letech minulého století patřil mezi první léčebné milníky objev účinnosti glukokortikoidů. Úspěch v terapii revmatoidní artritidy lze přiřknout i rozšiřujícímu se používání metotrexátu od přelomu 80. a 90. let minulého století a později také uplatňování principu včasné léčby s cílem navodit remisi nebo alespoň nízkou aktivitu nemoci. Největší průlom v léčbě autoimunitních onemocnění ale přichází až s léčbou cílenou, která se postupně začala rozšiřovat počátkem nového tisíciletí se zavedením inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) do klinické praxe. Tato léčba byla vyvinuta na podkladě bližšího pochopení patogeneze chronického zánětu a změn probíhajících na úrovni imunitního systému. Pozitivní výsledky mnoha klinických studií postupně přispěly ke schválení dalších cílených biologických léků s podobným, ale i odlišným mechanismem účinku. Biologické léky antagonizují solubilní cytokiny, jejich receptory nebo ovlivňují přímo aktivitu imunitních buněk. Účinek biologické léčby je relativně rychlý a často je provázen významným potlačením zánětu. Ve většině případů lze biologickou léčbou podstatně zlepšit kvalitu života a zastavit nebo výrazně zpomalit progresi funkčního a strukturálního postižení.

Autoimunitní onemocnění jsou zpravidla provázena chronickým zánětem, který může být systémový nebo orgánově specifický a velice často při něm bývá postižen pohybový aparát. Chronické zánětlivé změny mohou zasahovat také kůži, oči, střevní sliznici nebo některé vnitřní orgány. Průběh autoimunitních onemocnění bývá často spojován se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění a předčasného úmrtí.

Ačkoli není příčina autoimunitních onemocnění známa, obecně se přijímá teorie interakce mezi genetickou predispozicí a environmentálními faktory, do které zasahují stochastické vlivy. U geneticky vnímavých jedinců dojde v určitém okamžiku k prolomení imunitní tolerance a jsou aktivovány buňky imunitního systému s významnou afinitou vůči vlastním proteinům. Jedná se převážně o dendritické buňky, makrofágy, T- a B-lymfocyty, tvoří se autoprotilátky, je aktivován komplement, tvoří se imunitní komplexy a nastává infiltrace postižených tkání a orgánů leukocyty a ve zvýšené míře jsou uvolňovány různé prozánětlivé molekuly. Přestože se mohou abnormality v reakci imunitního systému na různé podněty u jednotlivých autoimunitních chorob lišit, často bývají sdíleny podobné efektorové cesty, které mohou být atraktivní pro cílenou léčbu. Podobnost některých patogenetických pochodů u imunitně zprostředkovaných a autoimunitních onemocnění tak vedla k zavedení výše uvedené biologické léčby, blokující funkci cytokinu TNF- α , do klinické praxe v několika lékařských indikacích. Pozitivní účinek této skupiny preparátů je znám u revmatoidní artritidy, axiálních spondyloartritid, juvenilní idiopatické artritidy, psoriázy a nespecifických střevních zánětů. Tato kapitola poskytuje stručný souhrn základní definice, biotechnologie výroby, historických aspektů a principů účinků biologické léčby.

3.1 Definice biologické léčby

Biologickou léčbu lze obecně definovat jako podávání moderních léčivých přípravků specificky cílených na buněčné a molekulární pochody, které jsou typické pro vznik a vývoj některých, v současné době nejčastěji autoimunitních, zánětlivých a nádorových onemocnění. Biologické léky se od klasických syntetických léků liší v mnoha aspektech (tab. 3.1). Základní rozdíl je ve velikosti molekuly; biologické léky mají na rozdíl

od jednoduchých syntetických molekul komplexní molekulovou strukturu a mohou být pod vlivem různých podnětů mnohem labilnější, např. ke kontaminaci mikroorganismy, k teplu atp. Biologické léky jsou na rozdíl od většiny syntetických léků vysoce specifické a působí na jasně definované solubilní nebo buněčné cíle. Na druhé straně je nutné konstatovat, že některé nově vyvíjené syntetické léky mají také konkrétní cíl svého působení, a to nejčastěji nitrobuněčné enzymy – proteinové kinázy.

Z obecného hlediska můžeme za biologické léky považovat terapeutická séra, toxiny, antitoxiny a produkty mikroorganismů. Biologické léky často replikují přírodní substance, jakými jsou enzymy, protilátky nebo hormony lidského těla. Jedná se zpravidla o bílkoviny, sacharidy, nukleové kyseliny nebo kombinaci uvedených a v některých případech také o buňky nebo tkáně. V užším slova smyslu lze biologickou léčbu dělit na několik základních skupin:

- nativní biologické přípravky (např. gamaglobuliny),
- monoklonální protilátky (např. protilátky proti cytokinům a jejich receptorům),
- rekombinantní proteiny (např. fúzní antagonisté cytokinových receptorů),
- syntetické oligonukleotidy (např. antisense oligodeoxynukleotid),
- genová terapie.

Vzhledem k polygenní příčině autoimunitních onemocnění je ovlivnění genetické informace přímo v buňkách nebo tkáních pacienta prozatím ve fázi raného experimentálního zkoušení a velmi vzdálené od používání v běžné klinické praxi. Jednoznačně však lze konstatovat, že současně používané biologické léky rozšiřují léčebné možnosti několika dosud obtížně léčitelných

onemocnění. Tato kniha pojednává o biologické léčbě nejčastějších autoimunitních a zánětlivých onemocnění napříč třemi lékařskými obory, u kterých našly uplatnění terapeutické monoklonální protilátky a fúzní (rekombinantní) proteiny.

Výrobu biologických léčiv usnadnily dva základní předpoklady. Prvním předpokladem umožňujícím rozvoj cílené léčby je významný pokrok v poznatcích o patogenezi autoimunitních a zánětlivých onemocnění. S rostoucím porozuměním patofyziologickým dějům uvedených nemocí vzrůstá počet léčivých přípravků, které působí v rámci biologické terapie na různé cílové struktury, např. cytokiny, povrchové znaky imunitních buněk, včetně molekul důležitých pro interakci a kostimulaci mezi lymfocyty a antigen prezentujícími buňkami. Druhým důležitým předpokladem je dynamický rozvoj farmaceutického průmyslu a pokrok v molekulární biologii a genetice, umožňující používat termín moderní biotechnologie. Bližší definice moderní biotechnologie znamená specifický výrobní proces, při kterém se pomocí vnesení genetické informace pro danou bílkovinu využívá metod genového inženýrství. Jinými slovy se využívá technologie rekombinace DNA, kdy jsou v prvním kroku proteiny připraveny vnesením genu do hostitelského organismu, a to nejčastěji do uměle kultivovaných savčích nebo bakteriálních buněk. Tyto buňky jsou kultivovány ve specifických živných médiích, jejichž složení obvykle podléhá výrobnímu tajemství, postupně se množí a přemísťují se do velkých kultivačních nádob o objemu až několika tisíc litrů. Následuje fermentace, vlastní produkce biologického přípravku, který se uvolňuje z buněk. Ve druhém kroku přistupují izolační techniky. Na fermentaci navazuje purifikace, kdy je nutné oddělit buňky od kultivačního média a v několika purifikačních krocích přípravky izolovat.

Tab. 3.1 Základní charakteristika a hlavní rozdíly mezi terapeutickými monoklonálními protilátkami a syntetickými léky (malými molekulami)

	Malé molekuly	Monoklonální protilátky
Velikost	~ 0,5 kDa	~ 150 kDa
Struktura	jednoduchá (chemická látka)	komplexní (imunoglobulin)
Stabilita	stabilní	nestabilní
Cíl	intracelulární	extracelulární
Specifická	malá (menší)	vysoká
Metabolismus	játra/ledviny	RES, podle cílové molekuly
Aplikace	p.o.	s.c. nebo i.v.
Výroba	definovaný chemický proces	jedinečná buněčná linie, hybridom

kDa – kilodalton, p.o. – perorální, s.c. – subkutánní, i.v. – intravenózní, RES – retikuloendotelový systém

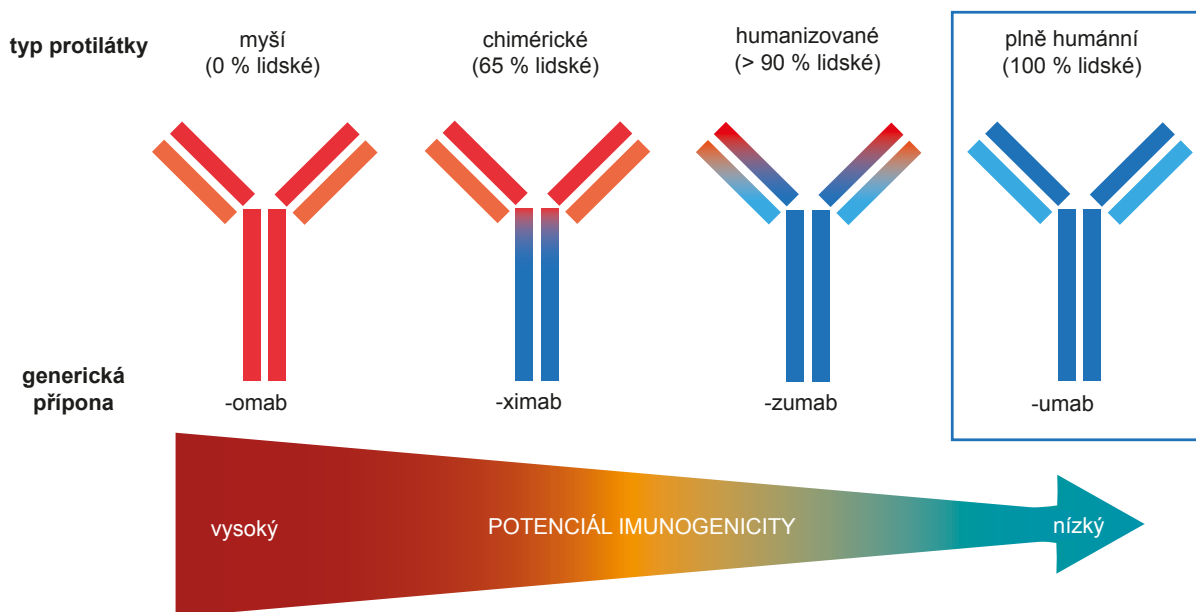
Přitom je nutné zabránit denaturaci bílkoviny, zachovat čistotu produktu a zabránit dalším neblahým vlivům na biologickou aktivitu léku. Důležitý je také vhodný výběr kombinace pomocných látek upravujících rozpustnost, pH roztoku, osmolaritu, inhibici růstu mikroorganismů atd. Pro některé terapeutické monoklonální protilátky je nezbytná správná posttranslační modifikace, která ovlivňuje biologický poločas, imunogenitu, stabilitu proteinu a vazbu ligandu. Pro tvorbu proteinů vyžadujících posttranslační modifikaci je nezbytné používat savčí buněčné linie, přičemž nepoužívanější jsou buňky vaječníků křečka čínského, které na rozdíl od bakteriálních buněk nepostrádají odpovídající enzymatické vybavení pro glykozylaci.

S rozvojem biologické léčby bylo nutné definovat terminologii monoklonálních protilátek a rekombinantních proteinů. Název první části monoklonální protilátky je variabilní, druhá představuje cíl protilátky, například „-tu“ pro léčbu nádorových onemocnění nebo „-li“ pro léčbu onemocnění imunitního systému. Pro zakončení generického názvu monoklonálních protilátek je doporučeno užívat koncovku „-mab“, u fúzních proteinů koncovku „-cept“ a u antagonistů receptoru koncovku „-ra“. Většina monoklonálních protilátek byla v úvodu připravována na myších. Výroba myších monoklonálních protilátek je jednodušší, ale byla provázána imunitní reakcí a tvorbou lidských protilátek proti cizorodé bílkovině, což bylo spojeno s vyšší toxicitou (anafylak-

tické reakce) a rychlejší eliminací léku z organismu. S cílem omezit nežádoucí účinky myších protilátek byly zkonstruovány nové typy monoklonálních protilátek (obr. 3.1). Nejprve se jednalo o chimérické protilátky, u nichž je konstantní část lehkého a těžkého řetězce lidská, zatímco variabilní oblast, odpovědná za vazbu na cílovou molekulu, je myší (30–40 % myší protilátky). Nicméně i v případě tohoto typu protilátek může myší doména vést ke vzniku imunogenity a nedostatečné účinnosti biologického léku. Proto byly vyvinuty a nejčastěji se v současné době využívají humanizované (5–10 % myší protilátky) a plně humánní protilátky, které mají riziko imunogenity významně nižší.

3.2 Historické aspekty vývoje biologické léčby

Z širšího pohledu lze první historický milník ve vývoji terapeutických monoklonálních protilátek datovat již do konce 19. století, kdy německý lékař Emil Adolf von Behring položil objevem séra proti záškrtu a tetanu základ imunologie a sérologie. Počátkem 20. století pak Paul Ehrlich popsal teorii postranních řetězců, která jako první předpovídala substance schopné neutralizovat toxiny a bakterie, známé v současné době jako protilátky. Poté trvalo několik desetiletí, než byla



Obr. 3.1 Typy a terminologie terapeutických monoklonálních protilátek

v roce 1961 popsána chemická struktura protilátek a než došlo k vývoji technologie hybridomů, když v roce 1975 Köhler a Milstein fúzovali normální plazmatické buňky s myelomovými buňkami a dali vzniknout hybridní buněčné linii. Tímto procesem dochází k imortalizaci a překonání krátké životnosti plazmatických buněk, které tak získávají schopnost neomezeného růstu ve tkáňové kultuře a produkce protilátek. V roce 1986 byla poprvé vyrobena monoklonální protilátka a tento okamžik lze také považovat za počátek moderní éry biologické léčby. První zmínky o testování monoklonální protilátky v revmatologii pocházejí z roku 1992. Jednalo se o protilátku blokující antigen CD52, která navozuje apoptózu a hlubokou depleci lymfocytů. První úspěšná randomizovaná klinická studie s přípravkem blokujícím TNF- α byla provedena v roce 1994 a v rekordním čase byl o pět let později přípravek pro léčbu revmatoidní artritidy registrován.

3.3 Základní principy biologické léčby

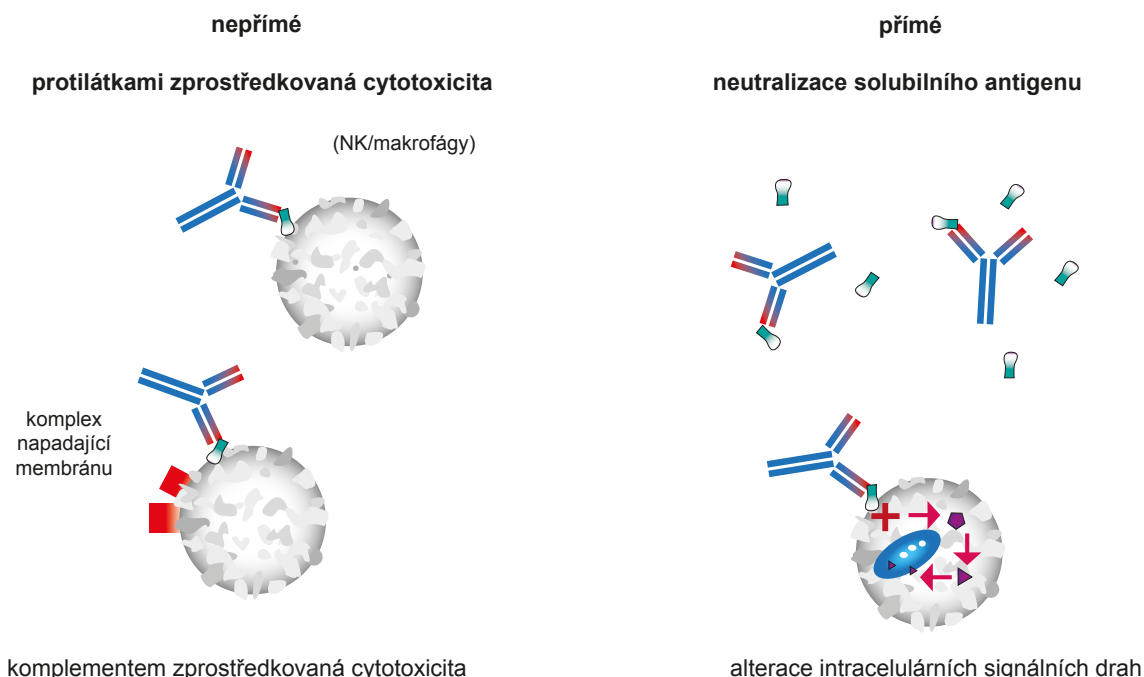
Princip biologické léčby je založen na vysoce specifickém a molekulárně přesně definovaném mechanismu působení, který lze charakterizovat jako léčbu cílenou.

Naproti tomu léčba syntetickými imunosupresivními a protizánětlivými léky je založena převážně na empirické evidenci o účinnosti, nikoli na znalostech o mechanismu jejich působení na imunitní systém. Proto bylo nejprve nezbytné blíže poznat patogenetické změny na buněčné a molekulární úrovni imunitního systému a charakterizovat klíčové komponenty zánětu, z nichž se některé staly cílem efektivnější terapie. Na přelomu 80. a 90. let minulého století byla například popsána zásadní role TNF- α v hierarchii prozánětlivých cytokinů a koncem 90. let již byl registrován první přípravek blokující TNF- α . Následně došlo k dramatickému pokroku ve vývoji cílené biologické léčby, která je blíže popsána v této knize.

Základní princip účinku cílené biologické léčby lze shrnout do několika bodů:

- neutralizace (funkce) cílové molekuly,
- zablokování receptoru (alterace funkce buňky),
- eliminace cílové buňky,
- cílená aplikace léku (ve fázi výzkumu, využití v onkologii).

Existují dva základní principy, jak monoklonální protilátky působí na buněčné úrovni (obr. 3.2). U autoimunitních onemocnění se nejvíce uplatňuje přímé působení, které vede k neutralizaci solubilního antigenu nebo k interferenci s povrchovým receptorem a k následné



Obr. 3.2 Působení terapeutických monoklonálních protilátek

alteraci nitrobuněčné signální dráhy. Nepřímé působení monoklonálních protilátek představuje cytotoxicitu závislou na komplement fixační reakci nebo buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu. V prvním případě dochází po vazbě protilátky na cílovou buňku k aktivaci klasické cesty komplementu, penetraci buněčné membrány a usmrčení buňky. Buňkami zprostředkovaná cytotoxicita je umožněna expresí Fc receptorů některými populacemi leukocytů, což přispívá k opsonizaci, chemotaxi a následně fagocytóze cílových buněk. Nepřímé působení monoklonálních protilátek má své místo v léčbě u autoimunitních chorob, ale větší uplatnění nachází v onkologii. Zásadní odlišností mezi působením monoklonálních protilátek a fúzních proteinů je neschopnost fúzních proteinů vázat komplement a aktivovat lýzu buněk. Pokud není cílem léčby zánik buněk, lze také využít izotypy monoklonálních protilátek IgG2 a IgG4, které neaktivují komplement. Ve většině případů se však používají izotypy IgG1.

Shrneme-li tedy základní mechanismy působení monoklonálních protilátek a rekombinantních proteinů, představují neutralizaci cílového cytokinu nebo jeho receptoru, blokádu kostimulačních molekul, navození apoptózy nebo snížení proliferace cílové buňky.

Literatura

- Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:345–352.
- Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:301–316.
- Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol* 2005; 23:1117–1125.
- Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013; 11:88.

Důvěřujte zkušenosti

71 globálních
klinických studií¹

23 458 pacientů
registrováno v bezpečnostní
databázi klinických studií¹

6 z 10 schválených
indikací

(RA, JIA, AS, PsA, Ps, CD)¹

12 let
publikovaných
bezpečnostních údajů¹

Největší
globální bezpečnostní analýza
publikovaná v rámci anti-TNF přípravků¹

Humira Adalimumab. Zkrácená informace o léčivém přípravku.

Složení: 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří ji netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Rheumatoidní artritida:** středně těžká až těžká dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu není dostatečná a u těch, kteří nebyli v minulosti methotrexátem léčeni. Přípravek je možné podávat v monoterapii. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let. **Entezopatická artritida:** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována. **Axiální spondylartritida:** Ankylozující spondylitida: léčba dospělých s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS: léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI). **Psoriatická artritida:** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů a zlepšení fyzických funkcí. **Psoriáza:** středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza. **Crohnova choroba:** 1) dospělí pacienti: středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba. 2) pediatrickí pacienti: léčba těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu, včetně nutriční léčby, kortikosteroidů nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo ji netolerují či je u nich tato léčba kontraindikována. **Ulcerózní kolitida:** středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů. **Dávkování:** **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** U dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m² tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí ve věku 2 až < 4 roky) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Entezopatická artritida:** Doporučená dávka Humiry u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let je 24 mg/m² tělesného povrchu až do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávané každé dva týdny subkutánní injekcí. Objem injekce se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. **Crohnova choroba:** **Děti do 40 kg hmotnosti:** počáteční dávka 40 mg, dále pak 20 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, dále 20 mg každý druhý týden. **Děti nad 40 kg hmotnosti, a dospělí pacienti:** počáteční dávka 80 mg, dále pak 40 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, dále 40 mg každý druhý týden. **Ulcerózní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg v týdnu 2 a dále se pokračuje podáváním 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávek na 40 mg každý týden. V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů. **Psoriáza:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Během léčby a 5 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy, u pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu může dojít k její reaktivaci. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být anti-tuberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obrannou schopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunní reakce (lupus erythematosus). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a polyartikulární JIA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém stěvě, včetně TNF α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF se vzácně vyskytl případ nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. Nežádoucí účinky: Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a uroinfekce, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjem, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. Sporadicky byla hlášena neuropatie a závažné jaterní reakce, včetně autoimunní hepatitidy. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávání:** v chladničce (2 – 8 °C), injekční stříkačka u předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. Chraňte před mrazem. **Balení:** pero: 2 předplněná pera, 2 ampouly napuštěné alkoholem, v blistru, stříkačka: 2 předplněné injekční stříkačky, 2 ampouly napuštěné alkoholem, v blistru, injekční lahvička: 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční jehlu, 1 adaptér k lahvičce, 2 ampouly napuštěné alkoholem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační čísla:** pero: EU/1/03/256/008, stříkačka: EU/1/03/256/003, injekční lahvička: EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 09/2014. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

REFERENCE: 1. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013;72(4):517-524.

AbbVie s.r.o., Hadovka Office Park
Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

abbvie

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you[™]