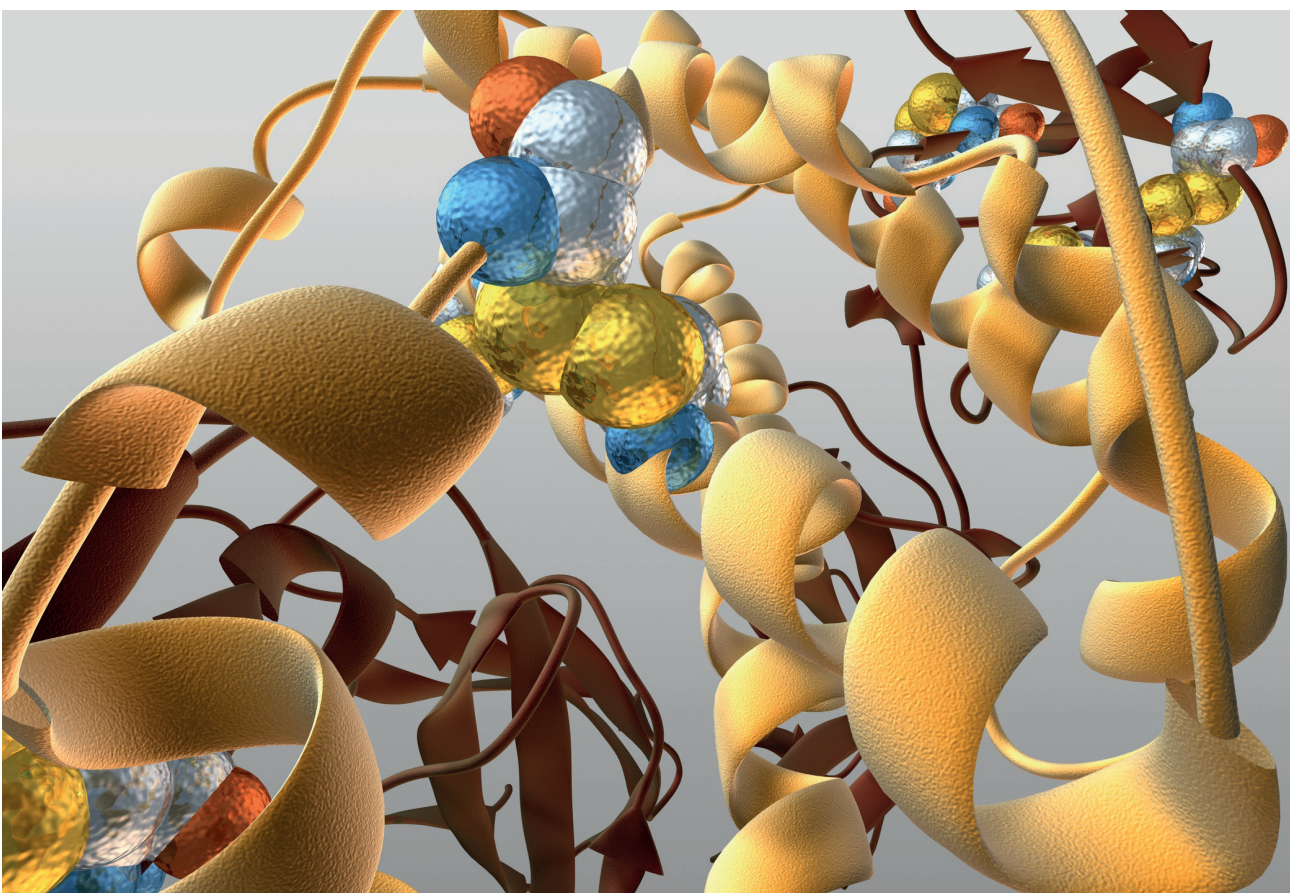


Martin Fusek, Libor Víték, Jaroslav Blahoš jr., Marián Hajdúch, Tomáš Ruml a kolektiv

---

# Biologická léčiva

Teoretické základy a klinická praxe





Martin Fusek, Libor Víték, Jaroslav Blahoš, Marián Hajdúch, Tomáš Ruml a kolektiv

---

# Biologická léčiva

**Teoretické základy a klinická praxe**

---

**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. Ing. Martin Fusek, CSc., prof. MUDr. Libor Vitek, CSc., MBA,  
doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D., doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.,  
prof. Ing. Tomáš Ruml, CSc. a kolektiv**

## **Biologická léčiva**

### **Teoretické základy a klinická praxe**

**Kolektiv autorů:**

doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D., doc. Mgr. Jiří Drábek, Ph.D., prof. Ing. Martin Fusek, CSc., doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Martin Halad, MUDr. Eva Konířová, prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., MUDr. Věra Malinová, MUDr. Robert Pytlík, doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D., prof. Ing. Tomáš Ruml, CSc., prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., doc. MUDr. Ivan Špička, Ph.D., MUDr. Martin Tichý, Ph.D., RNDr. Radek Trojanec, Ph.D., doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc., prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., prof. MUDr. Libor Vitek, CSc., MBA

**Recenze:**

Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

---

**TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:**

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

© Grada Publishing, a.s., 2012

Cover Photo © allphoto, 2012

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4760. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Obrázky překreslil dle předloh autorů MgA. Radek Krédl.

Sazba a zlom MgA. Radek Krédl

Fotografie a obrázky dodali autoři.

Počet stran 224 + 4 strany barevné přílohy

1. vydání, Praha 2012

Vytiskla Těšínská tiskárna, a.s., Český Těšín

**Autoři a nakladatelství děkují společnosti Celgene s.r.o. a AstraZeneca Czech Republic 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 léčích, 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 978-80-247-3727-0 (Grada Publishing, a. s.)**

**ISBN 978-80-7080-810-8 (Vysoká škola chemicko-technologická v Praze; vydavatelství)**

---

**ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:**

**ISBN 978-80-247-7872-3 (pro formát PDF)**

**ISBN 978-80-247-7873-0 (pro formát EPUB)**

AstraZeneca 



# Obsah

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Seznam autorů</b> .....                                                                                                                | 9  |
| <b>Seznam zkratk</b> .....                                                                                                                | 10 |
| <b>Předmluva</b> .....                                                                                                                    | 15 |
| <b>1 Biotechnologie a farmaceutický průmysl</b> ( <i>M. Fusek, T. Ruml</i> ) .....                                                        | 17 |
| 1.1 Vymezení pojmů biologická léčiva, biotechnologie, biosimilars, orphan drugs a základní poznámky k názvosloví biologických léčiv ..... | 17 |
| 1.2 Historický vývoj a postavení biologických léčiv na trhu .....                                                                         | 20 |
| 1.3 Specifika biologických léčiv .....                                                                                                    | 24 |
| 1.4 Základní přístupy vývoje a výroby biologických léčiv .....                                                                            | 30 |
| 1.4.1 Expres v bakteriích .....                                                                                                           | 31 |
| 1.4.2 Expres v kvasinkách .....                                                                                                           | 33 |
| 1.4.3 Expres v tkáňových kulturách .....                                                                                                  | 34 |
| 1.4.4 Transgenní rostliny .....                                                                                                           | 39 |
| <b>2 Klinické využití biologických léčiv</b> .....                                                                                        | 42 |
| 2.1 <b>Rekombinantní hormony a jejich využití v terapii</b> ( <i>J. Blahoš</i> ) .....                                                    | 42 |
| 2.1.1 Inzulin ( <i>J. Blahoš, J. Škrha</i> ) .....                                                                                        | 42 |
| 2.1.2 Glukagon ( <i>J. Blahoš</i> ) .....                                                                                                 | 47 |
| 2.1.3 Růstový hormon ( <i>J. Blahoš</i> ) .....                                                                                           | 47 |
| 2.1.4 Inzulinu podobný růstový faktor 1 ( <i>J. Blahoš</i> ) .....                                                                        | 52 |
| 2.1.5 Natriuretický hormon ( <i>J. Blahoš</i> ) .....                                                                                     | 52 |
| 2.1.6 Parathormon ( <i>J. Blahoš</i> ) .....                                                                                              | 53 |
| 2.1.7 Kalcitonin ( <i>J. Blahoš</i> ) .....                                                                                               | 54 |
| 2.1.8 Gonadotropní hormony v léčbě neplodnosti ( <i>J. Blahoš, M. Halad</i> ) ..                                                          | 55 |
| 2.2 <b>Krevní deriváty a jiné přípravky ovlivňující hemostázu vyrobené biotechnologickou metodou</b> ( <i>J. Kvasnička</i> ) .....        | 58 |
| 2.2.1 Koncentráty koagulačních faktorů k zástavě krvácení .....                                                                           | 59 |
| 2.2.2 Trombocytopenické krvácení .....                                                                                                    | 61 |
| 2.2.3 Inhibitory koagulace .....                                                                                                          | 61 |
| 2.2.4 Antikoagulancia .....                                                                                                               | 61 |
| 2.2.5 Protidestičkové léky .....                                                                                                          | 62 |
| 2.2.6 Fibrinolytika .....                                                                                                                 | 63 |
| 2.3 <b>Využití biologických léčiv v terapii cytopenií</b> .....                                                                           | 65 |
| 2.3.1 Erytropoetin ( <i>I. Špička</i> ) .....                                                                                             | 65 |
| 2.3.2 G-CSF, růstový faktor pro granulocytární řadu ( <i>I. Špička</i> ) .....                                                            | 69 |
| 2.3.3 Romiplostim ( <i>E. Konířová</i> ) .....                                                                                            | 71 |
| 2.4 <b>Enzymy pro léčbu dědičně podmíněných poruch intermediárního metabolismu</b> ( <i>V. Malinová</i> ) .....                           | 73 |

|            |                                                                                                          |            |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.4.1      | Gaucherova choroba – rekombinantní glukocerebrosidázy –<br>agluceráza, imigluceráza, velagluceráza ..... | 75         |
| 2.4.2      | Mukopolysacharidózy .....                                                                                | 76         |
| 2.4.3      | Pompeho choroba – glykogenóza II. typu .....                                                             | 77         |
| 2.4.4      | Fabryho choroba .....                                                                                    | 77         |
| 2.4.5      | Nežádoucí účinky ERT .....                                                                               | 78         |
| 2.4.6      | Situace v České republice .....                                                                          | 78         |
| <b>2.5</b> | <b>Využití biologické léčby u imunitně podmíněných či<br/>autoimunitních onemocnění .....</b>            | <b>80</b>  |
| 2.5.1      | Obecný úvod ( <i>M. Fusek</i> ) .....                                                                    | 80         |
| 2.5.2      | Biologická léčiva v dermatologii ( <i>M. Tichý</i> ) .....                                               | 84         |
| 2.5.2.1    | Etiologie a klinické projevy psoriázy .....                                                              | 84         |
| 2.5.2.2    | Systémová terapie psoriázy .....                                                                         | 85         |
| 2.5.2.3    | Biologická léčba psoriázy .....                                                                          | 87         |
| 2.5.3      | Biologická léčiva používaná v terapii idiopatických<br>střevních zánětů ( <i>M. Lukáš</i> ) .....        | 90         |
| 2.5.3.1    | Léčiva užívaná v klinické praxi .....                                                                    | 90         |
| 2.5.3.2    | Klinická efektivita biologické léčby .....                                                               | 91         |
| 2.5.3.3    | Nevyřešené otázky .....                                                                                  | 93         |
| 2.5.3.4    | Výhody a přednosti biologické léčby .....                                                                | 96         |
| 2.5.4      | Biologická léčba zánětlivých revmatických onemocnění<br>( <i>J. Vencovský</i> ) .....                    | 98         |
| 2.5.4.1    | Strategie léčby zánětlivých revmatických onemocnění ...                                                  | 99         |
| 2.5.4.2    | Přehled biologických léků a jejich použití v revmatologii ..                                             | 99         |
| <b>2.6</b> | <b>Biologická léčiva využívaná v léčbě roztroušené sklerózy (<i>J. Blahoš</i>)</b>                       | <b>109</b> |
| 2.6.1      | Terapie roztroušené sklerózy .....                                                                       | 109        |
| 2.6.2      | Biologická léčiva v terapii RS .....                                                                     | 109        |
| <b>2.7</b> | <b>Biologická léčba v onkologii (<i>M. Hajdúch, R. Pytlík</i>) .....</b>                                 | <b>111</b> |
| 2.7.1      | Cytokiny v léčbě nádorových onemocnění ( <i>M. Hajdúch</i> ) .....                                       | 111        |
| 2.7.2      | Protinádorové enzymy ( <i>M. Hajdúch</i> ) .....                                                         | 113        |
| 2.7.3      | Obecná farmakologie protinádorových terapeutických protilátek<br>( <i>M. Hajdúch</i> ) .....             | 114        |
| 2.7.3.1    | Historie terapeutického použití monoklonálních protilátek<br>v onkologii .....                           | 114        |
| 2.7.3.2    | Funkce imunoglobulinů a mechanismy cytotoxického<br>účinku monoklonálních protilátek .....               | 115        |
| 2.7.3.3    | Farmakologické aspekty imunoterapie monoklonálními<br>protilátkami v onkologii .....                     | 115        |
| 2.7.3.4    | Chimérické, humanizované a lidské monoklonální<br>protilátky .....                                       | 117        |
| 2.7.3.5    | Fragmenty protilátek .....                                                                               | 118        |
| 2.7.3.6    | Nekonjugované protilátky .....                                                                           | 118        |
| 2.7.3.7    | Protilátkové konjugáty .....                                                                             | 120        |

|            |                                                                                                                         |     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.7.4      | Biologická léčiva v hematookologii ( <i>R. Pytlík</i> )                                                                 | 122 |
| 2.7.4.1    | Rituximab                                                                                                               | 122 |
| 2.7.4.2    | Altemtuzumab                                                                                                            | 126 |
| 2.7.4.3    | Gemtuzumab ozogamicin                                                                                                   | 128 |
| 2.7.4.4    | Ibritumomab tiuxetan                                                                                                    | 129 |
| 2.7.4.5    | Ofatumumab                                                                                                              | 131 |
| 2.7.5.     | Monoklonální protilátky v léčbě solidních nádorů                                                                        |     |
|            | ( <i>M. Hajdúch</i> )                                                                                                   | 132 |
| 2.7.5.1    | Trastuzumab                                                                                                             | 132 |
| 2.7.5.2    | Cetuximab                                                                                                               | 133 |
| 2.7.5.3    | Panitumumab                                                                                                             | 134 |
| 2.7.5.4    | Bevacizumab                                                                                                             | 135 |
| <b>2.8</b> | <b>Význam biomarkerů pro indikaci cílené biologické léčby v onkologii</b> ( <i>M. Hajdúch, J. Drábek, R. Trojanec</i> ) | 137 |
| 2.8.1      | Nádorové markery v onkologii                                                                                            | 138 |
| 2.8.2      | Prognostické a prediktivní faktory                                                                                      | 139 |
| 2.8.2.1    | Gen EGFR a jeho význam v predikci léčebné odpovědi u nádorů plic                                                        | 140 |
| 2.8.2.2    | Gen HER2 jako prognostický i prediktivní marker s možností cílené léčby u nádorů prsu a žaludku                         | 146 |
| 2.8.2.3.   | Další příklady prediktivních vyšetření v onkologii                                                                      | 148 |
| <b>2.9</b> | <b>Využití biologických léčiv v léčbě virových hepatitid</b> ( <i>P. Urbánek</i> )                                      | 150 |
| 2.9.1      | Interferony                                                                                                             | 150 |
| 2.9.1.1    | Konvenční interferony                                                                                                   | 150 |
| 2.9.1.2    | Nežádoucí účinky konvenčního interferonu- $\alpha$                                                                      | 151 |
| 2.9.1.3    | Modifikované interferony                                                                                                | 153 |
| 2.9.1.4    | Nežádoucí účinky pegylovaných IFN                                                                                       | 155 |
| 2.9.1.5    | Albumin IFN                                                                                                             | 156 |
| 2.9.2      | Základy protivirové terapie                                                                                             | 157 |
| 2.9.2.1    | Virová hepatitida B                                                                                                     | 157 |
| 2.9.2.2    | Virová hepatitida C                                                                                                     | 159 |
| <b>3</b>   | <b>Moderní přístupy k vakcinaci</b> ( <i>M. Raška</i> )                                                                 | 163 |
| 3.1        | Pasivní imunizace                                                                                                       | 163 |
| 3.2        | Využití monoklonálních protilátek v terapii infekčních onemocnění                                                       | 168 |
| 3.3        | Aktivní imunizace                                                                                                       | 169 |
| 3.4        | Vakcíny v klinické praxi                                                                                                | 170 |
| 3.4.1      | Živé atenuované vakcíny                                                                                                 | 170 |
| 3.4.2      | Inaktivované (usmrcené) vakcíny                                                                                         | 172 |
| 3.4.3      | Podjednotkové vakcíny                                                                                                   | 174 |
| 3.4.4      | Rekombinantní proteinové vakcíny                                                                                        | 175 |
| 3.4.5      | Rekombinantní viry kódující vakcinační antigen                                                                          | 176 |
| 3.5        | Klinicky používaná adjuvans                                                                                             | 176 |

|                                                     |                                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.6                                                 | Klinicky používané nosiče a ostatní pomocné látky .....                               | 179        |
| 3.7                                                 | Vakcíny v klinických studiích a experimentu .....                                     | 180        |
| 3.8                                                 | Experimentální adjuvans, nosiče a pomocné látky .....                                 | 185        |
| <b>4</b>                                            | <b>Zneužívání biologických léčiv (<i>L. Víttek</i>) .....</b>                         | <b>189</b> |
| 4.1                                                 | Příklady hlavních biotechnologicky připravovaných<br>dopingových látek .....          | 190        |
| 4.1.1                                               | Anabolické steroidy a další látky s anabolickými účinky .....                         | 190        |
| 4.1.2                                               | Látky stimulující erytropoézu .....                                                   | 193        |
| 4.1.3                                               | Genový doping .....                                                                   | 194        |
| <b>5</b>                                            | <b>Výhledy do budoucna – genová terapie a léčiva na bázi DNA (<i>M. Fusek</i>) ..</b> | <b>196</b> |
| 5.1                                                 | Léčiva na bázi „antisense“ oligonukleotidů .....                                      | 197        |
| <b>Doslov</b>                                       | .....                                                                                 | <b>199</b> |
| <b>Výrobci biologických léčiv zmíněných v textu</b> | .....                                                                                 | <b>200</b> |
| <b>Rejstřík</b>                                     | .....                                                                                 | <b>206</b> |
| <b>Souhrn</b>                                       | .....                                                                                 | <b>217</b> |
| <b>Summary</b>                                      | .....                                                                                 | <b>219</b> |



## Seznam autorů

- Doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D. – Ústav molekulární genetiky AV ČR, Praha
- Doc. Mgr. Jiří Drábek, Ph.D. – Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN, Olomouc
- Prof. Ing. Martin Fusek, CSc. – Vysoká škola chemicko-technologická, Praha
- Doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D. – Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN, Olomouc
- MUDr. Martin Halad – Gynekologicko-porodnické oddělení FTNsP, Praha
- MUDr. Eva Konířová – I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. – 1. interní klinika a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. – IBD ISCARE a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha
- MUDr. Věra Malinová – Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Robert Pytlík – I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D. – Ústav imunologie LF UP, Olomouc
- Prof. Ing. Tomáš Ruml, CSc. – Vysoká škola chemicko-technologická, Praha
- Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Ivan Špička, Ph.D. – I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN, Praha
- MUDr. Martin Tichý, Ph.D. – Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN, Olomouc
- RNDr. Radek Trojanec, Ph.D. – Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN, Olomouc
- Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc. – Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
- Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- Prof. MUDr. Libor Vítek, CSc., MBA – IV. interní klinika a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

## Seznam zkratek

|           |                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADCC      | antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (cytotoxická aktivita závislá na protilátkách)   |
| ACE       | angiotensin 1 converting enzyme (angiotenzin 1 konvertující enzym)                             |
| ACP       | acid phosphatase (kyselá fosfatáza)                                                            |
| ACR       | American College of Rheumatology                                                               |
| AML       | akutní myeloidní leukémie                                                                      |
| ANA       | antinuclear antibody (protilátky proti buněčným jádrům)                                        |
| APC       | aktivovaný protein C                                                                           |
| APTT      | activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)              |
| ARDS      | acute respiratory distress syndrome (syndrom akutní respirační tísně)                          |
| AS        | ankylozující spondylitida                                                                      |
| ASA       | acetyl salicylic acid (kyselina acetylsalicylová)                                              |
| ASB       | arylsulfatáza B                                                                                |
| ASCO      | American Society of Clinical Oncology                                                          |
| ATKD      | autologní transplantace kostní dřeně                                                           |
| BAD       | The British Association of Dermatologists                                                      |
| BFU-E     | burst forming unit-E (explodující/expandující kolonie tvořící jednotky erytroidních buněk)     |
| BHK buňky | baby hamster kidney (buňky z ledviny mláďete křečka)                                           |
| BSA       | body surface area (plocha povrchu těla)                                                        |
| BSE       | bovinní spongiformní encefalopatie                                                             |
| CD20      | povrchový antigen B-lymfocytů CD20                                                             |
| CDC       | complement dependent cytotoxicity (komplementem zprostředkovaná cytotoxicita)                  |
| CDR       | complementarity determining region (oblast určující komplementaritu – např. protilátky)        |
| CERA      | continuous erythropoiesis receptor activator (kontinuální aktivátor receptoru pro erytropoézu) |
| CFA       | complete Freund adjuvans (kompletní Freundovo adjuvans)                                        |
| CFAR      | režim cyklofosamid, fludarabin, alemtuzumab, rituximab                                         |
| CFIA      | Canadian Food Inspection Agency                                                                |
| CFU-E     | colony forming unit-E (kolonie formující jednotka erytroidních buněk)                          |
| CHO buňky | chinese hamster ovary (buňky z vaječníku čínského křečka)                                      |
| CHOP      | režim cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednison                                          |
| CIN       | chemoterapií indukovaná neutropenie                                                            |
| CLL       | chronická lymfocytární leukémie                                                                |
| CN        | Crohnova nemoc                                                                                 |

|           |                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CSF       | colony stimulating factor (kolonie stimulující faktor)                                         |
| CTLA-4    | cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4)                        |
| CVP       | režim cyklofosfamid, vinkristin, prednison                                                     |
| DAA       | directly acting antivirals (přímo působící antivirotika)                                       |
| DAS       | disease activity score (stupeň aktivity nemoci)                                                |
| DC        | dendritic cells (dendritické buňky)                                                            |
| DEAE      | diethylaminoethyl                                                                              |
| DHFR      | dihydrofolátreduktáza                                                                          |
| DIC       | disseminated intravascular coagulation (syndrom diseminované intravaskulární koagulace)        |
| DI-SLE    | drug-induced systemic lupus erythematoses (léky indukovaný systémový lupus erythematoses)      |
| DLQI      | dermatology life quality index (dermatologický index kvality života)                           |
| DM        | diabetes mellitus                                                                              |
| DM        | dermatomyozitida                                                                               |
| DMARD     | disease modifying antirheumatic drugs (nemoc modifikující anti-revmatika)                      |
| DMSO      | dimetylsulfoxid                                                                                |
| DS        | dermatansulfát                                                                                 |
| EASL      | European Association for the Study of the Liver (Evropská společnost pro studium jater)        |
| ECT       | ecarin clotting time (doba srážení po podání ecarinu)                                          |
| EGFR      | epidermal growth factor receptor (receptor pro epidermální růstový faktor)                     |
| ELISA     | enzyme-linked immuno sorbent assay (enzymová imunoanalýza na pevné fázi)                       |
| EMA (EMA) | European Medicine Agency                                                                       |
| EORTC     | European Organisation for the Treatment and Research of Cancer                                 |
| EPO       | erythropoietin                                                                                 |
| ERT       | enzyme replacement therapy (enzymová substituční terapie)                                      |
| ESA       | erythropoiesis stimulating agents (erytropoézu stimulující látky)                              |
| ETVR      | end of treatment virological response (virologická odpověď na konci léčby)                     |
| eTPO      | endogenní trombopoetin                                                                         |
| FACS      | fluorescence-activated cell sorting (separace buněk pomocí fluorescenční průtokové cytometrie) |
| FC        | režim fludarabin, cyklofosfamid                                                                |
| FCM       | režim fludarabin, cyklofosfamid, mitoxantron                                                   |
| FDA       | Food and Drug Administration                                                                   |
| FISH      | fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace                                                       |
| FluCam    | režim fludarabin, alemtuzumab                                                                  |
| FN        | febrilní neutropenie                                                                           |

|                  |                                                                                                                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOB              | follow on biologics                                                                                                               |
| FSH              | follicle stimulating hormone (folikuly stimulující hormon)                                                                        |
| GAG              | glykosaminoglykany                                                                                                                |
| G-CSF            | granulocyte colony stimulating factor (faktor stimulující granulocytární kolonie)                                                 |
| G-CSF receptor   | granulocyte colony stimulating factor receptor (receptor pro faktor stimulující granulocytární kolonie)                           |
| GHRH             | growth hormone releasing hormone (hormon uvolňující růstový hormon)                                                               |
| GHRP             | growth hormone releasing peptides (peptidy uvolňující růstový hormon)                                                             |
| GM-CSF           | granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (faktor stimulující makrofágové a granulocytární kolonie)                        |
| GC-IRMS          | gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry (plynová chromatografie s detekcí poměru izotopů pomocí hmotové spektrometrie) |
| GSD II           | glycogen storage disease (glykogenóza typu II)                                                                                    |
| HACA             | human anti-chimeric antibodies (lidské antichimérické protilátky)                                                                 |
| HAMA             | human anti-mouse antibodies (lidské protilátky proti myším protilátkám)                                                           |
| HAV              | virus hepatitidy A                                                                                                                |
| HBV              | virus hepatitidy B                                                                                                                |
| hCG              | human choriongonadotropin (lidský choriový gonadotropin)                                                                          |
| HCV              | virus hepatitidy C                                                                                                                |
| HER2             | human epidermal growth factor receptor 2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor)                                       |
| hGH              | human growth hormone (lidský růstový hormon)                                                                                      |
| HIF-1α či HIF-2α | hypoxia inducible factor (hypoxií indukovaný transkripční faktor)                                                                 |
| HIV              | human immunodeficiency virus (virus lidské imunodeficience)                                                                       |
| HPH              | hygromycinofosfotransferáza                                                                                                       |
| HPLC             | high performance liquid chromatography (vysokoúčinná kapalinová chromatografie)                                                   |
| HPV              | human papilloma virus (lidský papilomavirus)                                                                                      |
| HS               | heparansulfát                                                                                                                     |
| IBD              | inflammatory bowel disease (idiopatický střevní zánět)                                                                            |
| IGF-1 a 2        | inzulin-like growth factor 1 a 2 (inzulinu podobný růstový faktor)                                                                |
| IGFBP            | inzulin-like growth factor binding protein (protein vážící se na IGF)                                                             |
| IHN              | infectious hematopoietic necrosis (infekční nekróza krvetvorné tkáně)                                                             |
| IFN-γ            | interferon gamma (a další interferony IFN-x)                                                                                      |
| IL-2             | interleukin 2 (a další interleukiny IL-x)                                                                                         |
| IOC              | International Olympic Committee (Mezinárodní olympijský výbor)                                                                    |
| IPTG             | isopropyl-β-D-galaktopyranozid                                                                                                    |
| IRMA             | immuno radiometric assay (imunoradiometrická analýza)                                                                             |

|           |                                                                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IRIV      | immunopotentiating reconstituted influenza virus virosome                                                |
| ITP       | imunní trombocytopenie                                                                                   |
| IVF       | <i>in vitro</i> fertilization, (mimotělní fertilizace)                                                   |
| IVIG      | intravenózní imunoglobuliny                                                                              |
| JIA       | juvenilní idiopatická artritida                                                                          |
| LCM       | laser capture microdissection (laserová záchytná mikrodisekce)                                           |
| KLH       | keyhole limpet hemocyanin (hemocyanin z organismu <i>Diodora aspersa</i> )                               |
| LH        | luteinizing hormone (luteinizační hormon)                                                                |
| LK        | levá komora                                                                                              |
| LSD       | lysosomal storage disease (lyzozomální strádavé onemocnění)                                              |
| mAb       | monoklonální protilátky                                                                                  |
| MDP       | muramyl dipeptid                                                                                         |
| MPL       | monophosphoryl lipid A                                                                                   |
| MPS       | mukopolysacharidóza                                                                                      |
| MTP-PE    | muramyl tripeptid fosfatidyletanolamin                                                                   |
| MTX       | metotrexát                                                                                               |
| MVA       | modified vaccinia virus Ankara                                                                           |
| NSCLC     | non-small-cell lung cancer (nemalobuněčný karcinom plic)                                                 |
| NYHA I-IV | New York Heart Association (klasifikace srdečního selhání podle newyorské srdeční asociace)              |
| NYVAC     | New York vaccinia virus                                                                                  |
| OMPC      | outer membrane protein komplex (zevní membránový proteinový komplex)                                     |
| OLT       | orthotopic liver transplantation (ortotopická jaterní transplantace)                                     |
| PAI-1     | plasminogen activator inhibitor 1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu)                                    |
| PASI      | psoriasis area severity index (index plochy postižení a závažnosti psoriázy)                             |
| PCI       | perkutánní koronární intervence                                                                          |
| PEG       | polyetylglykol                                                                                           |
| PM        | polymyozitida                                                                                            |
| PML       | progresivní multifokální leukoencefalopatie                                                              |
| PRCA      | pure red cell aplasia (čistá aplazie červené krevní řady)                                                |
| prGCD     | plant-derived recombinant glucocerebrosidase (rekombinantní glukocerebrosidáza produkovaná v rostlinách) |
| PsA       | psoriatická artritida                                                                                    |
| PSA       | prostatický specifický antigen                                                                           |
| RA        | revmatoidní artritida                                                                                    |
| r-hu      | recombinant human (lidský rekombinantní)                                                                 |
| RIA       | radio immuno assay – radioimunoanalýza                                                                   |
| RS        | roztřesená skleróza                                                                                      |
| RSV       | respirační syncytiální virus                                                                             |

|               |                                                                                               |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| SARS          | severe acute respiratory syndrome (syndrom akutního respiračního selhání)                     |
| SIRS          | systemic inflammatory response syndrome (syndrom systémové zá-<br>nětlivé odpovědi organismu) |
| SiS           | Sjögrenův syndrom                                                                             |
| SK            | streptokináza                                                                                 |
| SLE           | systémový lupus erythematoses                                                                 |
| SRT           | substrát redukční terapie                                                                     |
| SSc           | systémová sklerodermie                                                                        |
| SVR           | sustained virologic response (setrvalá virologická odpověď)                                   |
| TAFI          | thrombin activated fibrinolysis inhibitor (trombinem aktivovaný in-<br>hibitor fibrinolýzy)   |
| TNF- $\alpha$ | tumor necrosis factor $\alpha$ , $\beta$ (tumorový nekrotický faktor)                         |
| t-PA          | tissue plasminogen activator (tkáňový aktivátor plazminogenu)                                 |
| TPO           | trombopoetin                                                                                  |
| TPO-R         | TPO receptor                                                                                  |
| UC            | ulcerózní kolitida                                                                            |
| USDA          | United States Department of Agriculture                                                       |
| VEGF          | vascular endothelial growth factor (vaskulární endotelový růstový<br>faktor)                  |
| VIP           | vazoaktivní intestinální peptid                                                               |
| VLP           | virus like particles (virům podobné částice)                                                  |
| WADA          | World Antidoping Agency (Světová antidopingová agentura)                                      |
| WNV           | West Nile virus (virus západonilské horečky)                                                  |

## Předmluva

Vážení čtenáři,

dostává se vám do rukou publikace zaměřená na problematiku biologické léčby. Sám pojem biologická léčba vyvolává určitý rozpor – dříve nebyla biologická léčba, když se podávaly a podávají extrakty získané z rostlin či jiných přírodních materiálů? Biologickou léčbu dnes vnímáme jako léčbu ovlivňující regulační mechanismy v buňce na různých úrovních. Jsou to enzymy, hormony, regulační molekuly ovlivňující receptory či signální kaskády, monoklonální protilátky, které jsou připraveny biotechnologickým postupem s vizí v budoucnu využívat modifikované nukleové kyseliny.

Tato monografie shrnuje současné poznání o biologické léčbě, její definici, biotechnologické postupy získávání účinných přípravků. Popisuje využití látek v různých oblastech medicíny – podávání hormonů – inzulin, PTH, krevních derivátů regulujících koagulační kaskádu či využití různých forem erythropoetinu při léčbě anémií. Další část je věnována moderním přípravkům používaných v onkologii, dermatologii, léčbě roztroušené sklerózy či vzácných onemocnění, jako je třeba Fabryho choroba. Velký význam v biologické léčbě mají monoklonální protilátky se širokým uplatněním nejen v léčbě vybraných nádorových onemocnění. Je si třeba uvědomit, že biologická léčba se významně podílí na léčbě idiopatických střevních zánětů, revmatoidní artritidy či hepatitid, ať jde o podávání interferonu či blokátorů TNF- $\alpha$  nebo dalších molekul. Další významnou oblastí využití biotechnologie je vakcinace chránící nejen proti infekčním chorobám, ale v současné době též proti vybraným nádorovým onemocněním.

Autorům se podařilo připravit moderní knihu, která shrnuje současné poznatky z této velmi rychle rozvíjející se oblasti, kdy i kriticky hodnotí možná úskalí či rizika možného zneužití. Vždy si je třeba uvědomit, že léčba pacienta musí zahrnovat širokou paletu léčebných a diagnostických postupů včetně „klasických“ – např. chirurgická léčba přes podávání „nebiologické“ léčby až po moderní a účinnou biologickou léčbu.

*Praha 19. září 2011  
prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA*





# 1 Biotechnologie a farmaceutický průmysl

*Martin Fusek, Tomáš Ruml*

V předkládané publikaci jsme se pokusili o stručný pohled na důležitou a dynamicky se rozvíjející oblast léčiv – na tzv. biologická léčiva. V textu čtenář nalezne krátkou úvodní část, která poskytne základní informace o tomto oboru z hlediska nomenklaturního, nastíní základní postupy vývoje a výroby těchto léčiv, zmíní ekonomické aspekty dané oblasti a zdůrazní molekulární, výrobní a legislativní rozdíly mezi léky nízkomolekulárními a léky připravenými biotechnologickými postupy. Druhá část je potom řazena z hlediska farmakologického a soustřeďuje se na hlavní biologická léčiva dostupná na českém, evropském či americkém trhu. V poslední části se věnujeme dalším aspektům biologických léčiv, jako například specifické diagnostice, či možnému zneužívání těchto látek.

Biologická léčiva vstoupila na trh v roce 1982. Od té doby procházejí téměř exponenciálním vývojem a na rozdíl od ubývajícího počtu nových syntetických léčiv pozorujeme jejich stálý nárůst. V době vydání této knihy tvoří z hlediska prodeje biologická léčiva téměř 20 % všech prodaných léků a je předpoklad, že toto číslo se bude v následujících letech neustále zvyšovat. Na druhou stranu je třeba konstatovat, že náklady spojené s uvedením a dodáváním těchto léčiv na trh jsou vyšší než u syntetických, nízkomolekulárních léčiv.

Biologická léčiva významným způsobem rozšiřují naše možnosti léčby ať již ve smyslu nových alternativ, či směrem ke zcela novým přístupům, a také při léčbě onemocnění, která jsou zatím bez kauzální terapie. Hlavní přístupy používané v oblasti, kterou anglicky psaná literatura nazývá „biopharmaceuticals“ či „biopharmacy“, zahrnují širokou paletu léčebných metod, které můžeme rozdělit na přípravu specifických proteinů jejich expresí v hostitelském organismu (jako například náhrady chybějících peptidů či proteinů – hormonů, enzymů krevní koagulace), stimulaci či naopak potlačení imunitního systému (využití interferonů pro léčbu virových onemocnění či imunosuprese při autoimunitních onemocněních), dále využití protilátek pro blokování funkce jiných proteinů, a to jak u autoimunitních onemocnění, tak v případě onkologických onemocnění, a v neposlední řadě nové přístupy k přípravě vakcín, dále xenotransplantace, použití uměle připravených biopolymerů, regenerativní medicínu, buněčné transplantace a genové terapeutické přístupy.

## 1.1 Vymezení pojmů biologická léčiva, biotechnologie, biosimilars, orphan drugs a poznámky k názvosloví biologických léčiv

### Biotechnologie a léčiva

Biotechnologií se většinou rozumí výrobní proces, který závisí na funkci živého organismu, nebo na jeho části. Biotechnologie má velmi dlouhou historii (například v potravinářství). Rozvoj výrobních postupů, které závisí na funkci živých organismů

nebo jejich částí se postupně rozšiřoval do mnoha oborů. Zavedením výroby antibiotik ve čtyřicátých letech 20. století se biotechnologie začala masově uplatňovat i ve farmaceutickém průmyslu. V současnosti jsou biotechnologické postupy základem celé řady farmaceutických výrob a můžeme je rozdělit na dva základní směry: (1) výroby, kde do produkčního (hostitelského) organismu není vnesena cizorodá genetická informace (výroba antibiotik, námelových alkaloidů, některých psychotropních látek /efedrin/, některých imunosupresivních látek /cyklosporin/, některých kancerostatik /doxorubicin/ aj.), (2) výroby, kdy požadovaný produkt je získán právě díky vnesené genetické informaci pro daný protein za využití genetického inženýrství (monoklonální protilátky, erythropoetin, faktory krevního srážení, gonadotropiny a další). Třetím směrem, který ale čeká na svůj rozvoj, je vnášení genetické informace přímo do buněk či tkání pacienta, tedy genové terapie.

### Biologická léčiva a související názvy

Pojmy biologická léčiva, bioléčiva, biologika se v češtině používají zatím jako synonyma a často jsou jednotlivými autory vymezena různým způsobem. Tento stav je dán několika fakty, a to jednak určitým opožděním domácí odborné literatury a jednak nejednotností původní anglicky psané literatury. Česká odborná literatura si zatím nevytvořila jednotné názvosloví pro obor, jehož obecný název v anglické literatuře zní „Biopharmacy“ či „Biopharmaceuticals“. V češtině je pojem „biofarmacie“ vyhrazen pro jiný obor (zjednodušeně pro sledování osudu látek v organismu). Mezi tzv. „biopharmaceuticals“ je v anglické literatuře zařazována celá paleta léčebných produktů a postupů – od rekombinantně připravených proteinů až po využití kmenových buněk či od xenotransplantací až po genové terapie. V této knize se budeme soustřeďovat podrobněji na jednu část z oboru „biopharmaceuticals“, a to především na využití rekombinantních proteinů v humánní terapii či profylaxi. Pro proteiny, které jsou připraveny v hostitelském organismu (například *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, tkáňové kultury živočišných buněk) rekombinantními technologiemi a po izolaci a charakterizaci použity pro léčbu pacientů se v anglické literatuře vžily názvy jako biological drugs, biologicals nebo zkráceně biologics (bohužel ale například název biologics je některými autory chápán jako synonymum k biopharmacy, což jen prohlubuje názvoslovnou nejasnost). V češtině není zatím názvosloví v této oblasti kodifikováno, a proto si dovolíme používat pojem „biologická léčiva“ pro proteinová či peptidová léčiva připravená expresí genů vnesených do hostitelského organismu.

Další odlišností v oblasti biologických léčiv oproti situaci u klasických léků jsou léčiva, která jsou uvedena na trh po vypršení původní patentové ochrany tzv. biosimilars. V oblasti „klasických“ (tzn. nízkomolekulárních, nebo také syntetických) léčiv je zaveden pro taková (ne již originální) léčiva pojem generické léčivo (generikum). Tento pojem se ve světě biologických léčiv nepoužívá a v evropském regionu je ražen název „biosimilars“, v americkém regionu název „follow on biologics“ (FOB). Čeština zatím odpovídající název nemá, proto si dovolíme používat název biosimilars. Není náhodou, že se pro takové následné produkty používá název odlišný od situace u nízkomolekulárních látek. Jak vyplývá z následujících kapitol, u biologických léčiv je totiž

složitější (ne-li prozatím nemožné) porovnat produkty téhož proteinu od různých výrobců z hlediska všech parametrů, které mohou ovlivnit zdraví pacienta.

Řada biologických léčiv (především v oblasti léčiv dědičných metabolických poruch a řady dětských onemocnění) vstupuje na trh ve speciálním režimu schvalování a jejich obecné označení je v angličtině „orphan drugs“ („sirotčí“ léky). Pojem „orphan drugs“ byl zaveden pro léky (jak klasické, tak biologické), které jsou určeny pro relativně malou část populace, která trpí specifickým onemocněním (například Fabryho nebo Gaucherovou chorobou). Producenti, jejichž léky spadají do povolovacího procesu v režimu „orphan drugs“, jsou regulačními autoritami částečně zvýhodněni. Především z logických důvodů není požadován tak veliký počet pacientů pro klinické testování, pro daný lék je prodloužena ochrana na trhu před nástupem generických léků či biosimilars, producent má daňové úlevy a podobně.

Poslední poznámku této kapitoly věnujeme názvosloví konkrétních biologických léčiv. Toto názvosloví podléhá podobným pravidlům jako názvy léčiv obecně. Většinou se biologická léčiva označují obchodními názvy (většinou registrovaná značka). Tyto názvy se mohou lišit podle indikace. Například lidský růstový hormon uváděný na trh firmou Merck-Serono má obchodní názvy SAIZEN v indikaci dětské deficece růstového hormonu, SEROSTIM pro léčbu kachexie u pacientů infikovaných virem HIV a ZORBTIVE pro léčbu syndromu krátkého střeva. Jde vždy o rekombinantní lidský růstový hormon, ale může se lišit formulací, dávkou a především indikací, pro kterou je látka povolena. Dále jsou tato léčiva označována názvem, který přijaly pro dané léčivo schvalovací orgány (FDA, EMEA) a který je odvozen od biochemického nomenklaturního názvu. Například pro produkt PEGASYS, což je rekombinantní interferon- $\alpha$ -2a s chemickou modifikací polyetylglykolem, používá FDA název *peginterferon- $\alpha$ -2a*. Zvláštní pravidla platí pro názvosloví monoklonálních protilátek, u kterých byla vytvořena poměrně komplikovaná nomenklatura, kdy se vedle obchodního názvu užívá systematické pojmenování. Základní principy tohoto názvosloví můžeme shrnout následovně: Pro monoklonální protilátky a jejich fragmenty je používána koncovka *-mab*. Označení a identifikace monoklonálních protilátek podle původu je dána písmenem před touto koncovkou, tj. o – myši (*-omab*), a – potkaní (*-amab*), e – křeččí (*-emab*), i – z primátů (*-imab*), u – humánní (*-umab*) a xi – chimérické (*-ximab*). Orientačně lze říci, že v názvu se objevuje i upřesnění podle typu indikace, např. *bac-* (bakteriální), *lim-* (imunitní), *les-* (infekční léze) a *cir-* (kardiovaskulární).

Pro nádorová onemocnění jsou názvy specifické podle typu orgánové predilekce, např. *col* (kolorektální), *mel* (melanom), *mar* (prsí mléčná žláza), *got* (testes), *gov* (ovaria), *pr(o)* (prostata) a *tu(m)* (různé typy malignit).

Například léčivo s obchodním názvem CAMPATH je humanizovanou protilátkou proti receptoru CD52 a používá se pro léčení chronické lymfocytární leukémie. Jeho systematický název je *alemtuzumab*, kde koncovka *-umab* značí humanizovanou protilátku a písmena *-tu-* určují indikaci pro léčení maligních onemocnění.

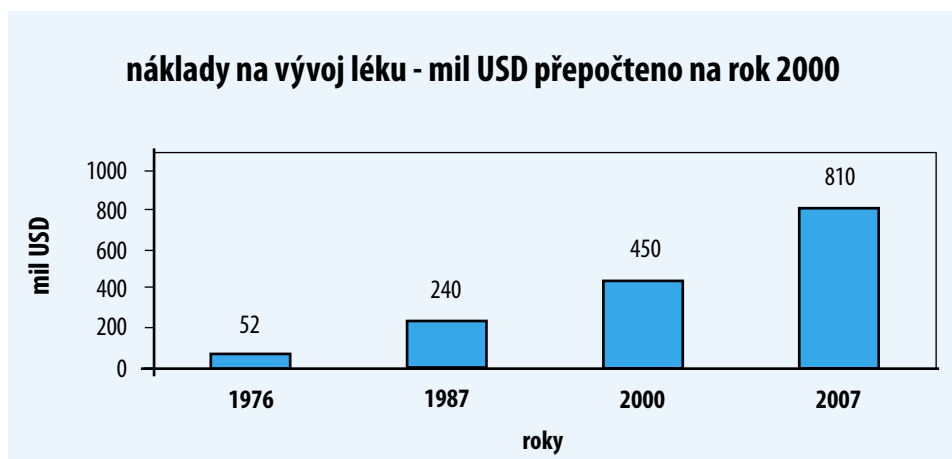
## 1.2 Historický vývoj a postavení biologických léčiv na trhu

V šedesátých a sedmdesátých letech 20. století naše znalosti biologie, biochemie, molekulární biologie, genetiky a dalších oborů umožnily vznik zcela nových biotechnologických postupů, které ve velké míře závisí na cílené změně genetické informace v organismech. Využití takových biotechnologických postupů bylo zároveň podmíněno zavedením izolačních technik a technik analýzy biologických makromolekul. Proto se často uvádí, že pod pojmem „moderní biotechnologie“ se rozumí „použití buněčných a biomolekulárních procesů pro řešení problémů a pro výrobu produktů“. Další definice biotechnologie, kterou můžeme nalézt, je formulována jako „aplikace vědy a technologie na živé organismy nebo jejich části, výrobky a modely pro přeměnu živých i neživých materiálů za účelem vytváření znalostí, zboží a služeb“.

Řada léčiv byla a je získávána izolací z geneticky neupravených organismů. Mezi ně patří například antibiotika a alkaloidy, které se vyrábějí extrakcí z mikroorganismů, a nebo krevní deriváty, pro něž je výchozím materiálem lidská dárčcovská krev. Mezi posledně jmenované patří mimo jiné faktory, které se účastní krevního srážení a které se používají při léčbě hemofilie. Pro pasivní imunizaci se používají izolované protilátky a od dvacátých let 20. století byl ze zvířecích zdrojů izolován inzulin pro léčbu diabetu. Takto připravené léky sehrály velmi důležitou roli v léčbě mnoha onemocnění. Nicméně jejich použití v sobě skrývá i rizika a obecně pozorujeme jejich ústup spolu s nástupem rekombinantně připravených léčiv. Hlavním nebezpečím u proteinů izolovaných z přírodních zdrojů (lidská krev, zvířecí orgány) je možný přenos infekčních chorob.

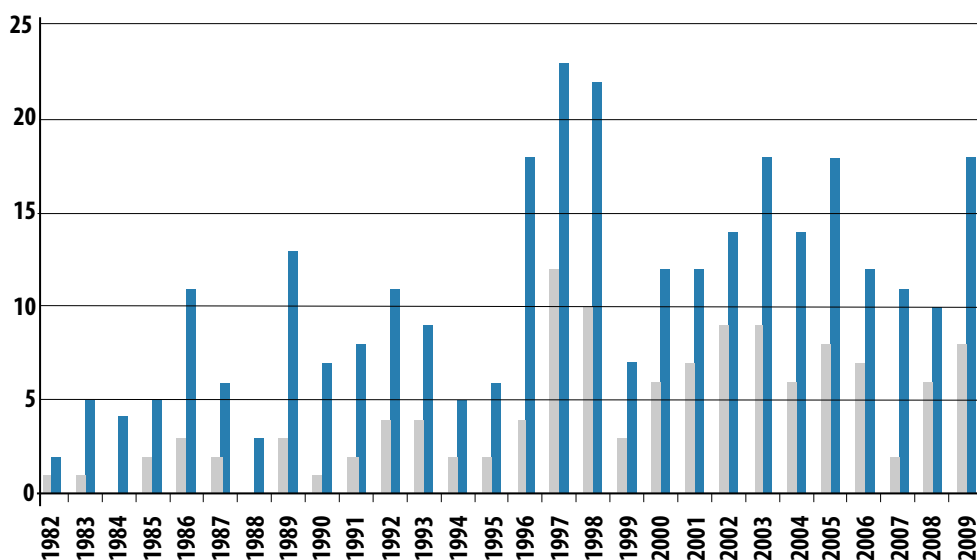
Farmaceutický průmysl se po druhé světové válce dynamicky rozvíjel a zažil dvouciferné meziroční nárůsty jak v prodejkách léčiv, tak v ziscích akcionářů. Tento růst byl podmíněn množstvím nově objevených originálních léčiv, zahrnujících antibiotika, psychofarmaka, antirevmatika, léky aplikované při kardiovaskulárních onemocněních či k prevenci takových chorob. Rozvoj byl dále ovlivněn příhodnou patentovou politikou a v neposlední míře i zájmem společnosti vydávat za nová léčiva značné prostředky. Vzestupný trend se zpomalil v polovině osmdesátých let a vedl k rozvoji výroby generických léčiv, tj. léčiv, kterým skončila patentová ochrana, a která generičtí výrobci nabízejí za ceny podstatně nižší než originální výrobci. Výrobci originálních léčiv pocítili pokles obratu i zisku. Do toho vstoupily stále se zvyšující náklady na vývoj nových látek především díky zpřísnující se legislativě (obr. 1.1). Výrobci reagovali zvýšením výdajů na výzkum a vývoj, přičemž množství tzv. terapeutických cílů bylo omezené a nové cílové molekuly byly objevovány jen pomalu.

Zvýšená konkurence donutila velké firmy ke spojování a vzniku obřích nadnárodních společností. Vysoké náklady na výzkum a vývoj, relativně krátká patentová ochrana a s tím spojená konkurence generických výrobců a v neposlední řadě absence snadno dostupných cílů vedou v posledních letech k malému počtu nově zavedených sloučenin (NCE – new chemical entities), přičemž řada z nich nepřináší očekávané zisky.



**Obr. 1.1** Růst nákladů na vývoj nového léčiva

Novým impulzem pro rozvoj farmaceutického průmyslu bylo zavedení prvních biologických léčiv na trh v osmdesátých letech 20. století. Jako první uvedly farmaceutické firmy na trh peptidy, které byly používány jako léčiva již dříve, ale byly izolovány z materiálů obvykle živočišného původu. První takové léčivo byl rekombinantní inzulin povolený k prodeji v USA v roce 1982. Následovala řada dalších léčiv jako rekombinantní lidský růstový hormon, rekombinantní vakcína proti viru hepatitidy B, interferony, erythropoetin a další. Vývoj v této oblasti ukazuje obrázek 1.2.



**Obr. 1.2** Počty nově přihlášených biotechnologických léčiv v období 1982–2009 (data FDA): modrá řada – počty nově registrovaných rekombinantních bioléčiv, šedá řada – počty nově registrovaných nerekombinantních bioléčiv (vakcíny, krevní deriváty)

Při uvádění prvních bioléciv na trh byly náklady na jejich vývoj podstatně nižší než v případě klasických syntetických léčiv. To bylo způsobeno tím, že šlo vlastně o známé látky a změnil se pouze způsob jejich výroby. Odpadla tudíž větší část preklinického výzkumu, která u syntetických léčiv zahrnuje syntézu nových látek a jejich základní biologické testování, výběr vhodných vůdčích sloučenin a jejich hlubší farmakologické a toxikologické testování, které tvoří asi 40 % celkových nákladů na vývoj nového léčiva. Zbýlých 60 % jsou náklady na klinické zkoušení, a ty jsou v zásadě stejné jak pro malé organické molekuly, tak pro bioprodukty. Trend nízkých nákladů spojených se zaváděním nových biologických léčiv však skončil. Náklady na vývoj biologických léčiv a syntetických léčiv jsou nyní podobné a v budoucnosti dále porostou. To vyvolává snahu o zavedení levnějších „biosimilars“. Nicméně biosimilars nebudou znamenat výrazné snížení ceny oproti originálním přípravkům, protože se na ně aplikuje jiný legislativní proces než u generických léků, který stále vyžaduje určitý rozsah klinického testování, a tudíž zvyšuje cenu produktu.

Výnosy ze současných biotechnologických léčiv jsou nezanedbatelné. Tabulka 1.1 uvádí prodeje 10 nejprodávanějších bioléciv v roce 2008 a tabulka 1.2 ukazuje prodeje skupin bioléciv.

**Tab. 1.1** Nejprodávanější biologická léčiva v roce 2008

| název                                                                   | cíl/mechanismus                | typ látky                                                                               | hlavní indikace                                                                        | prodeje<br>v roce 2008<br>(v miliardách<br>USD) |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>etanercept</i><br>ENBREL                                             | TNF- $\alpha$<br>antagonista   | dimerní fúzní<br>protein rozpustné-<br>ho TNF receptoru<br>a Fc fragmentů<br>protilátek | revmatoidní<br>artritida                                                               | 6,49                                            |
| <i>infliximab</i><br>REMICADE                                           | TNF- $\alpha$<br>antagonista   | rekombinantní,<br>chimérní mono-<br>klonální protilátka                                 | revmatoidní<br>artritida, Crohnova<br>choroba, idiopatic-<br>ké střevní záněty<br>atd. | 5,335                                           |
| <i>epoetin <math>\alpha</math></i><br>EPOGEN,<br>PROCRT,<br>EPREX, ESPO | receptor pro<br>erythropoetin  | rekombinantní<br>protein                                                                | anémie                                                                                 | 5,123                                           |
| <i>rituximab</i><br>RITUXAN/<br>MABTHERA                                | CD20                           | rekombinantní<br>chimérní mono-<br>klonální protilátka                                  | non-Hodgkinův<br>lymfom                                                                | 5,099                                           |
| <i>adalimumab</i><br>HUMIRA                                             | TNF- $\alpha$ antago-<br>nista | rekombinantní,<br>lidská, monoklo-<br>nální protilátka                                  | revmatoidní<br>artritida                                                               | 4,521                                           |

| název                                       | cíl/mechanismus           | typ látky                                                                       | hlavní indikace                                                                                                    | prodeje<br>v roce 2008<br>(v miliardách<br>USD) |
|---------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>bevacizumab</i><br>AVASTIN               | VEGF                      | rekombinantní,<br>humanizovaná,<br>monoklonální<br>protilátka                   | metastatická rako-<br>vina tlustého stře-<br>va spolu s 5-FU,<br>1-linie NSCLC<br>plus karboplatina,<br>paklitaxel | 4,484                                           |
| <i>trastuzumab</i><br>HERCEPTIN             | HER2                      | rekombinantní,<br>humanizovaná,<br>monoklonální<br>protilátka                   | HER2 pozitivní<br>metastatická rako-<br>vina prsu                                                                  | 4,384                                           |
| <i>darbepoetin α</i> ,<br>ARANESAP,<br>NESP | erythropoetin<br>receptor | inženýrsky<br>modifikovaná<br>varianta<br>proteinu                              | anémie                                                                                                             | 3,344                                           |
| <i>pegfilgrastim</i><br>NEULASTA            | G-CSF receptor            | pegylovaný,<br>rekombinantní<br>lidský G-CSF s po-<br>čátečním methio-<br>ninem | neutropenie                                                                                                        | 3,318                                           |
| <i>inzulin</i><br><i>glargin</i><br>LANTUS  | inzulin receptor          | rekombinantní<br>modifikovaný<br>inzulin                                        | diabetes mellitus<br>1. a 2. typu                                                                                  | 3,13                                            |