aifp
Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

Biologická léčba

Pro pacienty i lékaře

ÚVODEM

S pojmem biologická léčba, biologický lék (léčivo, léčivý přípravek), biologikum se dnes pravděpodobně již setkal každý z nás. Za posledních několik desetiletí se tato revoluční novinka stala běžnou realitou v celé řadě lékařských oborů, od transplantační medicíny přes revmatologii až po kožní či oční lékařství. V mnoha případech dokonce platí, že právě biologická léčba je tím nejlepším, co může daný obor nabídnout, a nové možnosti léčby založené na použití biologických léčiv se dnes v odborné literatuře objevují s železnou pravidelností.

Přes nezpochybnitelnou úspěšnost a rozšíření biologické léčby, kterou lze v některých oblastech nyní považovat již za standard, však mezi lidmi přetrvává mnoho nejasností a zkreslených představ, které se v této brožuře pokusíme uvést na pravou míru. Zaměříme se na specifika biologických přípravků a jejich vývoje a na rozdíly pro pacienta a lékaře při jejich používání. Přinášíme také konkrétní ukázky využití biologických léčivých přípravků, takzvaných biologik, v různých terapeutických oblastech.



OBSAH

1 ÚVODEM

2 OBSAH

3 BIOLOGICKÉ LÉKY

4 VÝVOJ A VÝROBA

6 ÚČINEK BIOLOGIK

8 ROZDÍL PRO PACIENTA

10 BIOLOGICKÁ LÉČBA V RUKOU LÉKAŘE

11 KLINIKY PŘEDEPISUJÍCÍ BIOLOGIKA

13 CO JSOU TO BIOSIMILARS?

15 PŘEVOD NA JINÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

16 NÁKLADY NA LÉČBU

19 OBLASTI VYUŽITÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY

23 BUDOUCNOST BIOLOGICKÉ LÉČBY

BIOLOGICKÉ LÉKY

Biologika jsou léčivé látky vyráběné pomocí živých organismů – buněk, což je zásadní rozdíl oproti klasickým lékům připravovaným chemickou syntézou či v některých případech izolací z přírodních zdrojů (rostliny, výjimečně zvířata). Molekuly biologik jsou často mnohonásobně větší a složitější než klasické léky. Typickým příkladem těchto léčiv jsou protilátky nebo různé signalizační molekuly, které řídí a ovlivňují procesy a chování konkrétních systémů v těle (například imunitního systému).

Možnost vyrábět tyto velké, složité molekuly otevřela před 40 lety novou kapitolu medicíny, jež stále není dopsána. Díky biologikům je dnes možné cíleně léčit řadu dříve obtížně léčitelných chorob nebo nabídnout pacientům léčbu, která je účinnější a lépe snášená než ta klasická. Výhodou biologik je v řadě případů i menší riziko případných nežádoucích účinků, což je zřetelné hlavně v léčbě nádorových onemocnění.

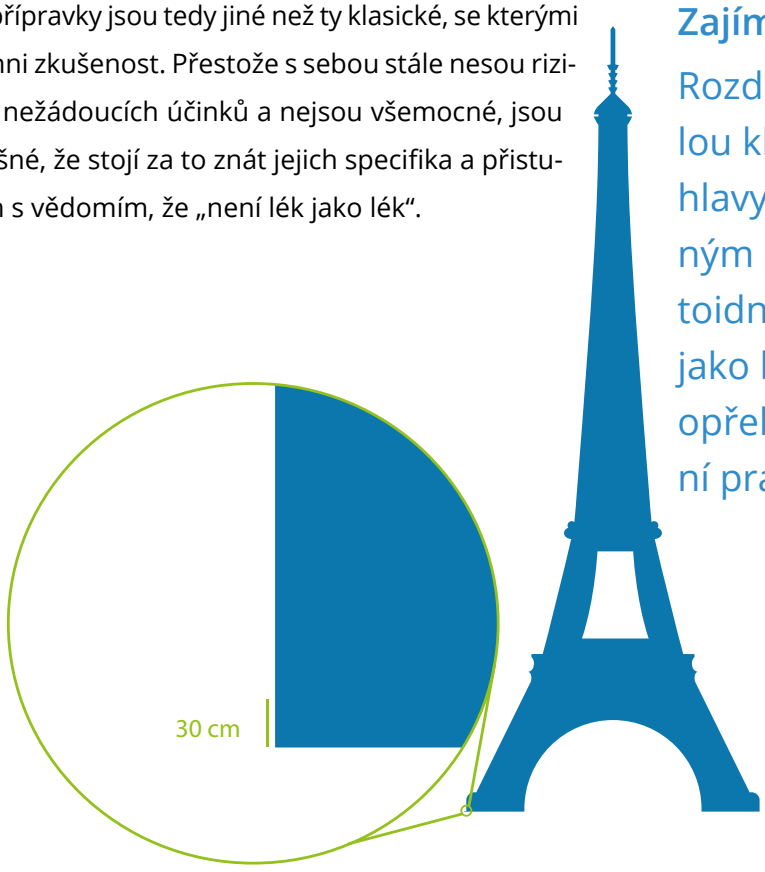
Biologické přípravky jsou tedy jiné než ty klasické, se kterými máme všichni zkušenost. Přestože s sebou stále nesou riziko určitých nežádoucích účinků a nejsou všemocné, jsou natolik odlišné, že stojí za to znát jejich specifika a přistupovat k nim s vědomím, že „není lék jako lék“.

Měli byste vědět:

- ✔ **Biologika jsou vyráběna pomocí živých organismů (buněk).**
- ✔ **Jsou často velmi podobná, nebo shodná s molekulami lidského těla.**
- ✔ **Dokáží velmi přesně zasáhnout centrum nemoci.**
- ✔ **Mohou mít lepší účinek a méně nežádoucích účinků.**
- ✔ **Molekuly těchto léků jsou mnohonásobně větší a složitější než u klasických léčiv.**
- ✔ **Lze je využít k léčbě dříve obtížně léčitelných chorob.**

Zajímavost:

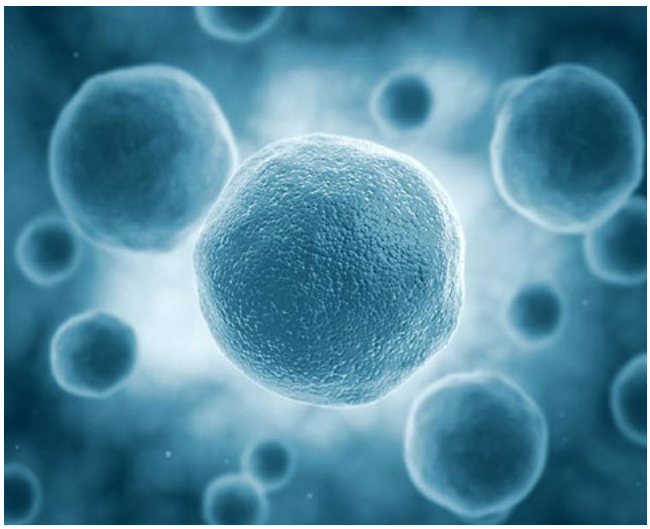
Rozdíl velikosti mezi molekulou klasického léku na bolest hlavy a biologikem používaným například k léčbě revmatoidní artritidy je podobný, jako kdybyste o Eiffelovu věž opřeli třiceticentimetrové školní pravítko.



VÝVOJ A VÝROBA

Všechny léčivé látky, které jsou v medicíně používány, musí projít dlouhým a složitým procesem vývoje, hodnocení a schvalování. To platí pro biologické přípravky stejně jako pro léky klasické. V některých jednotlivostech je proces odlišný, ale cíl a výsledek je vždy stejný – zajistit, aby se k pacientům dostalo účinné a co nejbezpečnější léčivo.

Z desetitisíců látek, které se v laboratořích po celém světě otestují, bude mít jen několik stovek z nich požadovaný účinek na buňkách či na zvířecích modelech. Nakonec třeba jen jedna z nich uspěje a stane se z ní lék, který bude moci předepisovat lékař. U ostatních se například ukáže, že mají příliš nežádoucích účinků, nebo že léčí chorobu u myší a opic, ale nikoliv u lidí. Nebo třeba působí tak krátce, že by se takový přípravek musel užívat každou půlhodinu. Nástrah a úskalí je mnoho. Každá farmaceutická společnost, která chce nový inovativní přípravek uvést na trh, musí dokázat, že účinkuje, pomáhá pacientům a nese s sebou co nejmenší a přijatelné riziko nežádoucích účinků. Celý tento proces stojí až 30 miliard korun (údaje se liší dle zdroje a v závislosti na použité metodě hodnocení nákladů) a trvá 10 až 15 let od okamžiku, kdy látka poprvé v laboratoři ukázala slibný účinek, do okamžiku, kdy ji lékař poprvé předepíše pacientovi v běžné klinické praxi. Než se nový přípravek dostane na trh, mají s ním už odborníci dlouholetou zkušenost s léčbou tisíců až desetitisíců pacientů v rámci klinického hodnocení (laicky nazývané „studie“). Přestože jsou to tedy „nové“ léky, nejedná se v žádném případě o nějaký nevyzkoušený experiment, lék uváděný na trh má za sebou velké množství dat a zkušeností.



Měli byste vědět:

- ✔ **Vývoj biologik trvá 10–15 let, stojí přes 30 miliard korun.**
- ✔ **Léky podléhají přísnému procesu schvalování, prokazování účinnosti a bezpečnosti.**
- ✔ **Biologika řízeně vyrábějí buňky, do nichž byla vložena genetická informace uložená v DNA.**
- ✔ **První lék vyrobený biotechnologickým postupem byl inzulin (v roce 1978).**

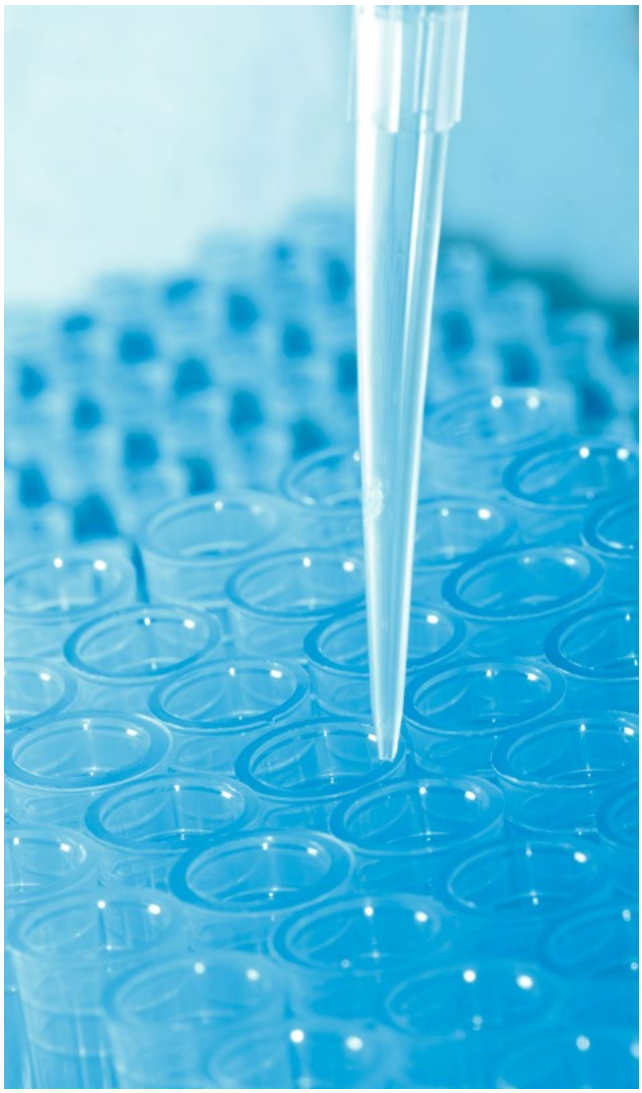
Klasický lék se vyrábí přesně definovaným postupem chemické syntézy, nebo izolací přírodní látky. Na jeho konci je jasně popsaná a určená léčivá molekula, která se dá postupy analytické chemie přesně identifikovat a zkontrolovat. Biologika se oproti tomu připravují tzv. biotechnologickými postupy. Molekulu nevyrábí chemická továrna, ale živé buňky (buněčná linie), kterým byla informace o tom, jaký

lék má vzniknout, dodána v podobě sekvence DNA. Buňka genetickou informaci uloženou v DNA vezme a „přeloží" ji ve výslednou bílkovinu. Informace z DNA určuje pořadí jednotlivých stavebních kamenů (aminokyselin) výsledné bílkovinné molekuly.

Tato informace však sama o sobě není dostačující k tomu, aby vznikla požadovaná účinná látka. Kromě pořadí aminokyselin je pro výslednou podobu určující také to, jak se molekula „poskládá" v prostoru. Prostorové uspořádání není zcela určeno pořadím aminokyselin zakódovaných v DNA. Roli hraje i to, jaká buňka a za jakých podmínek molekulu vytváří. Pro získání léku tedy nestačí vložit stejnou DNA do libovolné buňky, rozhodující je celý složitý proces, který je přesně kontrolován a řízen. V poslední době se ve výrobě biologických léčiv stále více využívají buněčné linie savčích buněk, oproti dříve používaným bakteriím, právě pro svou lepší schopnost vytvářet tyto složité struktury stejným způsobem jako naše vlastní buňky.

Polovina schválených biologik je schválena jako tzv. „orphan drugs" (česky doslova „sirotčí léky", léky na vzácná onemocnění). Přinášejí tedy nové možnosti léčby i u chorob, které jsou vzácné a kterým v minulosti právě z důvodu nízkého výskytu nebyla věnována dostatečná pozornost a prostor ve vývoji a výzkumu. Jedná se například o vzácná onemocnění dětského věku, především geneticky podmíněná.

Přestože biologické léky představují často to nejmodernější, co je v léčbě některých chorob k dispozici, samotný proces biotechnologické přípravy pomocí vpravení DNA, která kóduje požadovanou molekulu do živých buněk (rekombinace), není žádnou novinkou. První takto připravený lék, inzulín, byl uveden na trh již v roce 1978.

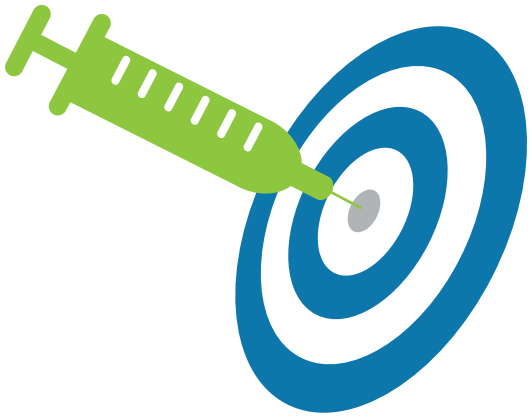


Zajímavost:

Objev biotechnologické výroby léčiv, resp. monoklonálních protilátek, byl v roce 1984 oceněn Nobelovou cenou.

ÚČINEK BIOLOGIK

Biologika, obdobně jako klasické léky, ovlivňují biologické procesy v těle. Zatímco klasické léky často blokují některý enzym, případně ovlivňují určitý receptor („přijímač“) na buňkách různých tělních systémů, biologické léky účinkují jinak. Velmi často se jedná o protilátky, tedy bílkovinné molekuly, které se vážou na konkrétní předem určenou strukturu. Tu jsou schopny s velikou přesností rozeznat, což umožňuje zcela jiný způsob zacílení léčby s přesností, která dříve nebyla možná.



Některé protilátky se například cíleně vážou na rakovinnou buňku, kterou tak „označí“ ke zničení imunitním systémem. Příkladem takové protilátky je rituximab používaný v léčbě některých typů nádorů krevních buněk (tzv. lymfomů). Jiné látky dovedou zabránit tomu, aby si nádor (např. kožní melanom) „vypnul“ imunitní systém a zachránil se tak před zničením.

Jiný biologický lék dokáže zablokovat signalizační molekulu, kterou nádor potřebuje k tomu, aby se mohl dál množit a růst. Dobrým příkladem cíleného

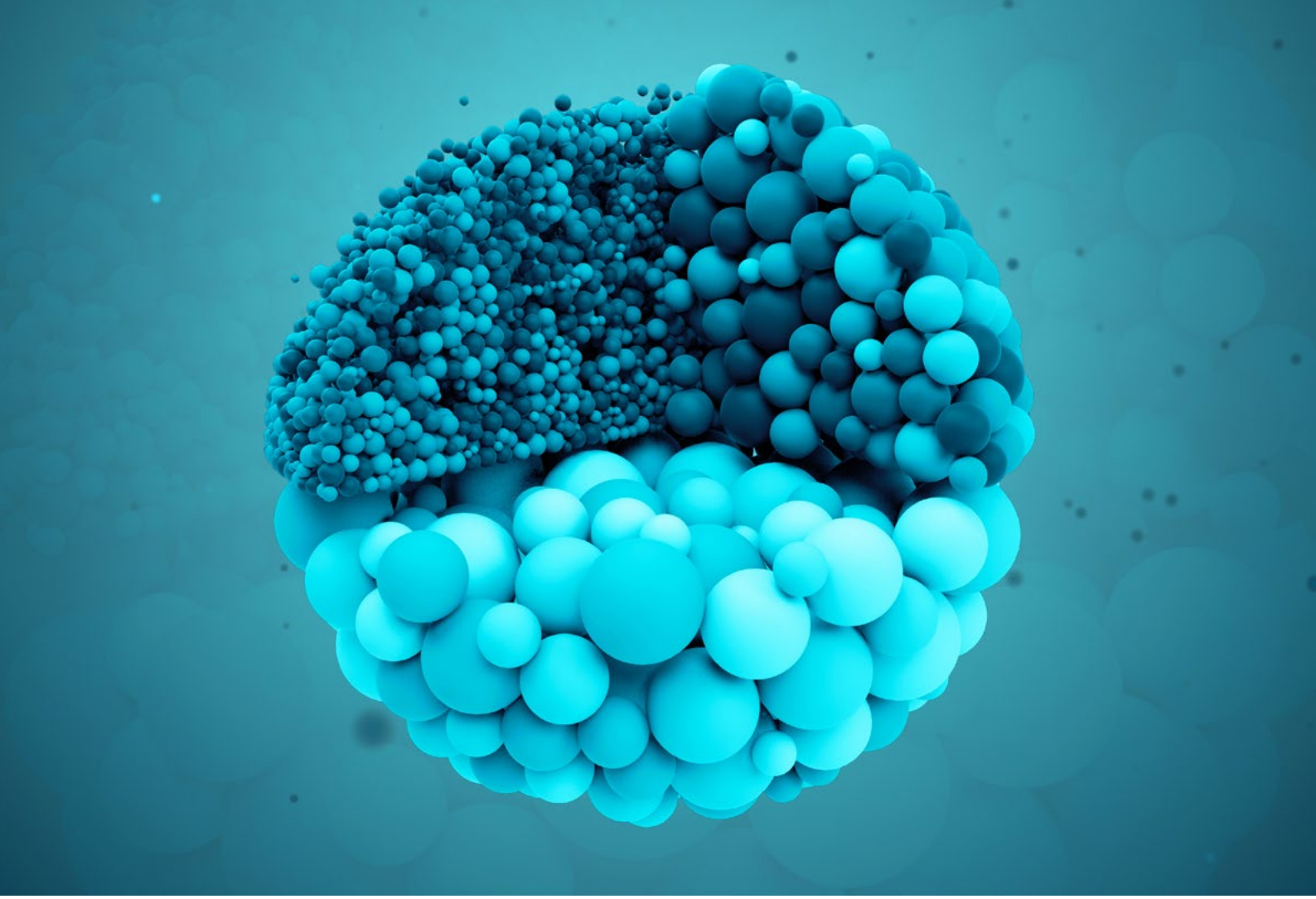
Měli byste vědět:

- ✔ **Specifikem biologik je přesné zacílení na centrum nemoci (např. na nádorové buňky).**
- ✔ **Biologika dokáží označit choroboplodné buňky ke zničení imunitním systémem pacienta.**
- ✔ **Umí zabránit růstu a množení buněk, které onemocnění způsobují.**
- ✔ **Dokáží dodat další lék přímo do centra onemocnění, což zvyšuje úspěšnost léčby.**

biologického přípravku je například látka trastuzumab, jež se používá v léčbě rakoviny prsu nesoucí znak HER2. Stejný postup se využívá i v léčbě rakoviny tlustého střeva, prostaty a řady dalších nádorů.

Biologika také dokáží blokovat signalizační molekuly, které nádor potřebuje k tomu, aby si vytvářel nové krevní cévy k zajištění přísunu krve a živin, nebo se dále šířil (tzv. metastazoval). Tento přístup, kdy lék zapíná nebo vypíná různé signalizační dráhy, je užitečný nejen v léčbě rakoviny, ale i u celé řady dalších chorob – od potlačení imunity po transplantaci orgánů, přes roztroušenou sklerózu a léčbu zánětu u revmatologických a střevních autoimunitních onemocnění až po terapii lupénky v kožním lékařství.

Dalším možným využitím schopnosti protilátek velmi



přesně se vázat na určené struktury je cílené dodávání dalších léků na požadované místo v těle. Existují protilátky, které na sobě nesou molekulu klasické chemoterapie nebo radioaktivní zářič. Ty se pak cíleně hromadí v tkáni nádoru a šetří tím zdravou tkáň, čímž zvyšují účinnost a zároveň snižují výskyt komplikací a nežádoucích účinků.

Protilátky patří mezi nejběžnější biologické léky. Kromě nich se používají i jiné molekuly, například tzv. interleukiny či interferony, což jsou tělu vlastní signalizační molekuly účastnící se regulace funkce imunitního systému a krvetvorby. Takzvané rekombinantní receptory mají stejně jako protilátky schopnost cíleně vázat určité sloučeniny. V neposlední řadě tato technologie umožňuje i výrobu léčiv s enzymatickou aktivitou používaných např. v léčbě mozkové mrtvice a infarktu nebo k usnadnění očisty dechových cest u pacientů s cystickou fibrózou.

Zajímavost:

Schopnost protilátek nést radioaktivní zářič a cíleně se vázat na konkrétní strukturu pomáhá také v lepší diagnostice onemocnění.

ROZDÍL PRO PACIENTA

Co byste měli vědět:

- ✔ **Biologické léky jsou podávány téměř výhradně injekcí.**
- ✔ **Před podáním absolvuje pacient podrobná vyšetření.**
- ✔ **Jedná se o cílenou osobní léčbu, která je vždy vybírána na míru pacientovi i chorobě.**
- ✔ **Léky jsou vždy užívány pod dohledem odborníků ve specializovaných centrech.**
- ✔ **Biologická léčba není automaticky tou nejvhodnější léčbou pro každého a v každé situaci. Váš lékař odborně zhodnotí Váš zdravotní stav a rozhodne, kdy je na místě biologikum použít.**

Jedním z rozdílů, na který je každý pacient upozorněn ihned, jakmile se o biologické léčbě začne uvažovat, je skutečnost, že se takřka vždy podává injekčně. Příčinou je fakt, že jde o velké složité molekuly bílkovinné povahy, které se při požití ústy nevstřebávají a jsou trávícím systémem rozkládány. Aby se dostaly do krve v účinné podobě, je třeba je podat injekcí. Negativní dopad na pohodlí pacienta ale není tak velký, jak by se mohl někdo z počátku obávat. Biologika, která se podávají infuzí a vyžadují tedy návštěvu kliniky nebo nemocnice, se aplikují většinou jen jednou za měsíc. Ta, která se užívají denně nebo týdně, se podávají ve formě podkožní injekce a pacienti si je mohou aplikovat sami (podobně jako si miliony pacientů s cukrovkou sami dávkují inzulín). Dalším rozdílem je požadavek na některá speciální vyšetření před zahájením léčby. Protože se jedná o velmi přesně cílenou terapii, je potřeba se před podáním léku ujistit, že pacient opravdu trpí přesně tou chorobou, na kterou přípravek účinkuje. U těch, jejichž rakovina tento znak nenese, by lék neměl svou cílovou strukturu, na kterou se váže, a byl by neúčinný. Proto může lékař před zahájením léčby vyžadovat speciální (genetická) vyšetření, která potvrdí, že forma choroby je pro danou léčbu vhodná.

Požadavky na vyšetření před zahájením léčby mohou zahrnovat i speciální vyšetření k vyloučení přítomnosti některých infekcí či chorob (například tuberkulózy), které by mohly pro pacienta představovat riziko. I proto je léčba soustředěna do rukou lékařů ve specializovaných centrech, kteří s ní mají zkušenosti.

Za to, že pacient podstoupí nutná vyšetření a smíří se s injekční aplikací, se mu dostane moderní léčby, která často účinkuje i tam, kde ta tradiční selhává nebo vůbec není k dispozici. V některých případech pacient i poté pokračuje na původní klasické léčbě a biologika se přidávají do kombinace. Jindy biologická léčba klasický přípravek zcela nahrazuje. V jiných případech jsou biologická léčiva jedinou možností a žádná alternativa není k dispozici.

Stejně jako všechny léky i ty biologické mohou mít nežádoucí účinky, které jsou dány jejich mechanismem účinku. U léků tlumících imunitní systém se tedy jedná především o zvýšení rizika infekcí. Zvláštní nežádoucí účinek, který je specifický pro biologika, je tvorba protilátek proti podávanému přípravku a imunitní



reakce na něj (mluvíme o tzv. imunogenicitě léku). Protože se jedná o bílkoviny podávané přímo do těla, může se stát, že je tělo rozpozná jako cizí a začne si tvořit vlastní protilátky, které podávaný lék zneškodňují. V takovém případě může dojít ke snížení účinnosti léčby, případně ke vzniku alergických reakcí. Pod dohledem zkušeného odborníka je ale riziko nízké.

Zajímavost:

Znalost alespoň základních vlastností léku a jeho účinků pomáhá pacientům léčbu správně užívat a zvládat. To se odráží v lepších léčebných výsledcích i menším riziku nežádoucích účinků.

Probíhá intenzivní výzkum alternativních metod podávání biologických léčiv, včetně inzulinu, které by umožnily podávání přes nosní sliznici, inhalací, či dokonce vwe formě klasických tablet podávaných ústy. Stejně tak jsou ve vývoji speciální způsoby podání přes kůži, které by eliminovaly nutnost použití jehel.

BIOLOGICKÁ LÉČBA V RUKOU LÉKAŘE

Stejně jako u každého jiného léku se lékař před předepsáním musí ujistit, že pacient a jeho choroba jsou k léčbě daným přípravkem vhodní a předpokládaný přínos převažuje nad možným rizikem. Předepisování biologických léků však nese i některá vlastní specifika.

V případě biologik se mnohdy jedná o velmi nákladnou léčbu nejzávažnějších forem chorob, u kterých jiná léčba selhává. Jejich správná indikace často vyžaduje velmi odborné a specifické posouzení stavu pacienta, proto se tato léčba soustředí do rukou specialistů v určených centrech (nemocnicích nebo klinikách). V případě biologik jsou taxativně vyjmenovány kliniky, které mají možnost tyto léky předepisovat na úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Důvodem je požadavek koncentrace léčby na několik pracovišť, aby bylo zajištěno, že biologika budou předepisována těm pacientům, kteří z nich mohou mít maximální prospěch.

Cílem systému omezeného předpisu však není jen to, aby byly léky předepisovány těm správným pacientům ve správný čas. Součástí terapie je i odpovídající sledování pacienta během léčení, monitorování jejího přínosu a možných nežádoucích účinků. U některých přípravků patří do procesu léčby i vedení speciálních registrů, ve kterých se shromažďují zdravotnické informace o pacientech a jejich léčbě, aby bylo možno dále hodnotit její účinnost a bezpečnost.

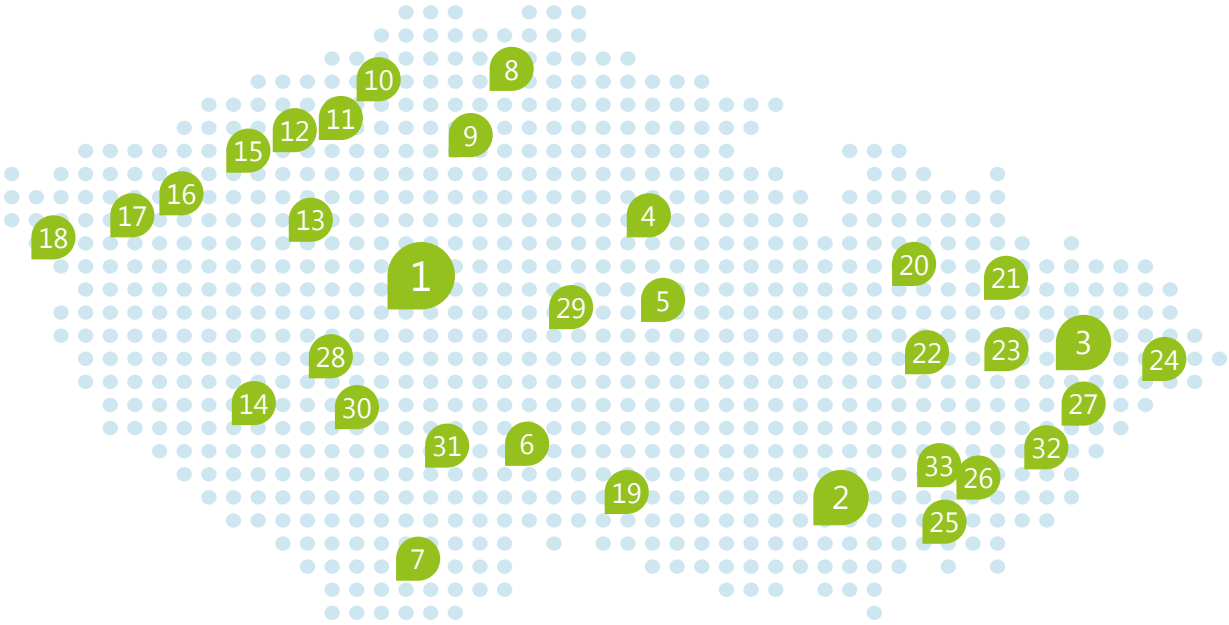
Co byste měli vědět:

- ✔ **Biologické léky mohou předepisovat pouze lékaři ze specializovaných center.**
- ✔ **Součástí léčby je nejen předepisování přípravků a sledování pacienta, ale mnohdy také vedení speciálních registrů.**

Pro lékaře jiných odborností, kteří biologické léky sami nepředepisují, ale pečují o pacienty jimi léčené nebo jako praktičtí lékaři jejich léčbu zastřešují a koordinují, představují biologika další z moderních metod, kterými jsou jejich pacienti léčeni. Nemusí znát všechny podrobnosti a složitosti jejich předepisování a regulace, ale měli by vědět o jejich specificích a možném vztahu k dalším lékům a léčebným postupům.

Vždy samozřejmě platí, že každý lékař by měl být natolik informován o aktualitách v ostatních oborech, aby byl schopen svou vlastní léčbu vést bezpečně a účinně s ohledem na všechny choroby pacienta a jejich léčbu.

KLINIKY PŘEDEPISUJÍCÍ BIOLOGIKA



1 Praha

Affidea Praha s.r.o.
ARTMEDI UPD s.r.o. - MUDr. Kopačková
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Fakultní nemocnice v Motole
Institut klinické a experimentální medicíny v Praze
Iscare I.V.F., a.s.
Multiscan s.r.o.
Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského
Nemocnice Na Bulovce
Nemocnice Na Homolce
Remedis s.r.o.
Revmatologický ústav
Thomayerova nemocnice
Ústav hematologie a krevní transfúze
Ústav pro péči o matku a dítě
Ústřední vojenská nemocnice
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

2 Brno

Klinika, s.r.o - MUDr. Dvořáková
Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno
Fakultní nemocnice Brno
Fakultní nemocnice U sv. Anny
Masarykův onkologický ústav
Nemocnice Milosrdných bratří, p.o.

3 Ostrava

BORMED, s.r.o., Ostrava
Fakultní nemocnice Ostrava
L. K. N. Arthrocentrum, s.r.o. Hlučín – MUDr. Novosad
Revmatologie MUDr. Klára Šírová s.r.o.
Vítkovická nemocnice, a.s.

4 Hradec Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové
Hepato-Gastroenterologie Hradec Králové, s.r.o.

5 Pardubice

ARTHROMED, s.r.o. – MUDr. Dvořák Zdeněk
Pardubická krajská nemocnice, a.s.

6 Pelhřimov

Nemocnice Pelhřimov, p.o.

7 České Budějovice

MEDIPONT PLUS, s.r.o.

Nemocnice České Budějovice, a.s.

8 Liberec

Krajská nemocnice Liberec, a.s.

9 Mladá Boleslav

Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s.

10 Ústí nad Labem

Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice

Ústecká poliklinika, s.r.o

EUC Klinika Ústí nad Labem, s.r.o.

11 Teplice

Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Teplice, o.z.

12 Most

Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Most, o.z.

13 Kladno

Oblastní nemocnice Kladno a.s., nemocnice SčK

14 Plzeň

Fakultní nemocnice Plzeň

15 Chomutov

MUDr. Kuba Vít – Provozování revmatologické ordinace

16 Karlovy Vary

Karlovarská krajská nemocnice, a.s.

17 Sokolov

Nemocnice Sokolov

MUDr. Tichá Alena

18 Cheb

MUDr. Novotný Vlastimil – Revmatologie a interní lékařství

19 Jihlava

Nemocnice Jihlava, p.o.

20 Bruntál

MUDr. Dagmar Galatíková – Revmatologie Bruntál, s.r.o.

21 Opava

Slezská nemocnice v Opavě, p.o.

22 Olomouc

Fakultní nemocnice Olomouc

23 Nový Jičín

Nemocnice N. Jičín (Radioterapie a.s.)

24 Havířov

Nemocnice s poliklinikou Havířov, p.o.

25 Uherské Hradiště

MEDICAL PLUS, s.r.o. – MUDr. Eva Dokoupilová

26 Zlín

Krajská nemocnicet T. Bati, a.s.

Mediekos Ambulance s.r.o.

PV – MEDICAL, s.r.o. – MUDr. Petr Vítek

27 Frýdek-Místek

Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

28 Hořovice

Nemocnice Hořovice

29 Kolín

Oblastní nemocnice Kolín

30 Příbram

Oblastní nemocnice Příbram a.s.

31 Tábor

Nemocnice Tábor a.s.

32 Valašské Meziříčí

Nemocnice Valašské Meziříčí

33 Kroměříž

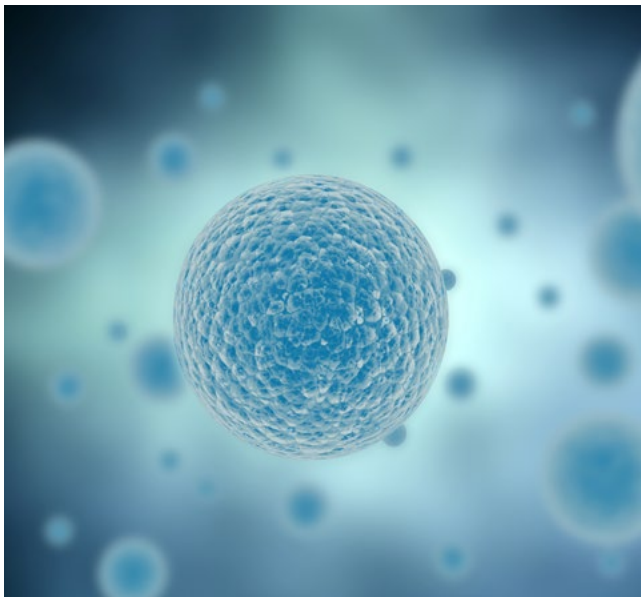
MUDr. Olga Janušková, Kroměříž

Přehled zdravotnických pracovišť oprávněných k předepisování biologik. Zdroj: VZP, seznam je aktuální k 1. 7. 2017 aktuální verze je k nalezení vždy na stránkách VZP

CO JSOU TO „BIOSIMILARS“?

Jak bylo popsáno výše, proces vývoje nového biologického léku v mnoha ohledech odpovídá vývoji klasického léku. Stejně jako u přípravků s malými molekulami, je i biologický lék v době uvedení na trh chráněn patenty. Ty umožňují společnosti, která jej vyvinula, získat zpátky náklady vložené do vývoje před vstupem konkurence na trh.

V případě malých molekul vyráběných chemickou syntézou jsou po vypršení patentu originálního přípravku další výrobci schopni vyrábět identickou léčivou látku, která je nerozlišitelná od originálu a je součástí generického léku. Ten se může od originálního léku lišit pomocnými látkami. Takový přípravek se označuje jako generický lék neboli generikum. Společnost vyrábějící generikum musí prokázat, že její přípravek obsahuje stejnou účinnou látku, která



Biosimilars

- ✔ **Biosimilars jsou léčiva podobná, nikoliv shodná s původním biologickým lékem.**
- ✔ **Komplikovaný vývoj a výroba biologik způsobuje, že i malá změna procesu u biosimilars může způsobit, že vznikne zcela jiný lék.**
- ✔ **Biosimilars procházejí před vstupem na trh kratším nebo zjednodušeným klinickým hodnocením, jako originální lék.**

se do těla z lékové formy (tablety, čípku atp.) uvolňuje podobně, jako je tomu u přípravku originálního. Pokud je toto splněno, lze předpokládat, že lék bude mít stejný účinek, a generikum může být uvedeno na trh. Výrobce generické kopie tedy neprovádí klinické hodnocení, které by dokázalo, že léčivá látka funguje. To už provedl výrobce originálního léku v rámci svého výzkumu a vývoje, když uváděl lék na trh jako novou látku.

V případě biologických léků je situace složitější. Molekula biologického léku nevzniká chemickou syntézou, ale vyrábějí ji živé buňky na základě vložené genetické informace. Zde nestačí znát „plány“ pro výrobu v podobě genetického kódu, který určuje pořadí aminokyselin. Celý proces závisí na velkém množství dalších faktorů. Aby vznikl naprosto stejný lék (takový, pro který jsou platná zjištění z klinického



hodnocení provedeného výrobcem), musel by výrobce kopie použít i stejnou linii buněk, stejné podmínky jejich růstu (tlak kyslíku, obsah živin, teplotu a řadu dalších) a stejné podmínky výroby, skladování a distribuce výrobku. Jen tak by bylo zaručeno, že výsledná molekula je opravdu shodná. Toto však není nikdy možné. Proto o kopiích biologických léků (biosimilars) nehovoříme jako o „totožných" lécích s jejich referenčními přípravky, jako je tomu u generik, nýbrž hovoříme o „podobných" (anglicky „similar") lécích, tedy o biosimilars. Rovněž není možné vyrobit zcela totožné molekuly u různých šarží originálního či bioimilárního biologického léku, avšak standardizované srovnávací testy zaručují, že případné rozdíly nemají žádný nepříznivý vliv na bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku.

Proto se pro kopie biologických léků nepoužívá pojem „generický lék", ale „biosimilars" (podobná biologická léčivá látka). Toto označení odkazuje na to, že lék je vyrobený podobným, ale nikoliv zcela identickým postupem, a tudíž nemusí být shodný s originálem. Orgány Evropské unie, které mají na starosti regulaci léčiv, proto nařizují, že pro uvedení biosimilars na trh musí jeho výrobce prokázat nejen chemickou ekvivalenci, ale i terapeutickou shodu. Na rozdíl od generik musí podobný, biosimilární lék tedy projít určitým klinickým hodnocením, avšak v menším rozsahu, než kterým prošel originální biologický lék. Musí tedy prokázat účinnost v léčbě choroby, nejen chemickou a farmaceutickou identitu jako v případě tradičních generických léků. Tak je zajištěno, že biosimilární léčiva jsou pro pacienty bezpečnou a účinnou alternativou.

Specifikum biosimilars zohledňuje Evropská unie i tím, že doporučuje nepoužívat k označení biosimilars pouze samotný název účinné látky (což je obvyklé u klasických léků). Označení několika léků stejnou účinnou látkou může být matoucí pro pacienty i lékaře. Zároveň by snížilo dohledatelnost původce případných nežádoucích účinků.

PŘEVOD NA JINÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

K úspoře nákladů umožňuje náš zdravotnický systém, se souhlasem pacienta, takzvanou generickou substituci, tedy záměnu jednoho předepsaného přípravku za jiný, se stejnou léčivou látkou, ve stejné síle, lékové formě, o stejné velikosti balení. Díky tomu lékárny nemusí skladovat všechny varianty téhož léku a pacient by měl odcházet z lékárny s přípravkem, který je nejvýhodnější jak pro něj, tak pro systém zdravotního pojištění při zajištění kvality a bezpečnosti léčby. Tento systém funguje, ač není bez kontroverzí a možných nežádoucích dopadů, např. v podobě měnících se názvů a vzhledu léků, které u pacienta mohou komplikovat bezchybné užívání. Avšak existují i léčivé látky, u nichž se generická záměna v žádném případě nedoporučuje. Týká se to například některých antiepileptik. O těchto účincích jsou lékaři dobře informováni, a proto je vhodné následovat uváženou volbu léku lékařem, stejně jako správně léky užívat dle instrukcí lékaře.

Situace v oblasti biologických léčiv je však odlišná a záměna (substituce) mezi jednotlivými přípravky v lékárny na základě rozhodnutí lékárníka a bez jeho konzultace s lékařem není možná. Pohled na tyto záměny, kdy je pacient lékařem převeden na jiný, podobný, léčivý přípravek se postupně vyvíjí, stejně jako se teprve postupně upravuje legislativní rámec. Odborníci se shodují, že rozhodnutí o převodu pacienta z jednoho biologického léku na jiný (ať už originální či biosimilar), by mělo být založeno na léčebné potřebě pacienta, nikoli na nejnižší ceně léku. Rozhodnutí lékaře je vždy kvalifikované a mělo by být provedeno také na základě konzultace s pacientem, přičemž by měl pacient obdržet informace o přínosech a rizicích změny léčby.

Na druhé misce vah je možná úspora finančních prostředků, která by mohla zvýšit dostupnost této moderní léčby pro pacienty, kteří z ní mohou mít prospěch. V posledních měsících se objevují první větší studie hodnotící bezpečnost a účinnost převodu pacientů, které prokazují, že za pečlivého sledování je takováto změna možná a bezpečná. Otázkou však zůstává, zda a do jaké míry je možné výsledky takových studií automaticky vztahovat na jiné biosimilární varianty léčiva, než které byly hodnoceny.

Jelikož medicína teprve sbírá zkušenosti se změnou již nasazené biologické léčby u pacienta (rozhodnutím o změně léčby z originálního biologického léku na biosimilars téže účinné látky či jednoho biosimilars za jiné biosimilars téže účinné látky), bude se jistě pohled na tuto problematiku dále vyvíjet a bude na regulačních úřadech (evropská EMA a český SÚKL) a odborných společnostech, aby poskytly lékařům odpovídající informace a rámec pro bezpečnou a účinnou léčbu dostupnou co nejširšímu spektru pacientů.

Zajímavost: Do roku 2020 vyprší patentová ochrana více než 10 originálním biologickým přípravkům, dá se tedy očekávat, že se na trhu objeví až několik desítek biosimilárních přípravků.

NÁKLADY NA LÉČBU

Biologické léky jsou velmi nákladné na vývoj. Většina z nich (až 80 %) je vyvíjena jako první lék ve své třídě a přináší opravdovou inovaci. Vývoj těchto přípravků je náročnější i kvůli složitějšímu testování, které je v některých ohledech komplikovanější než u klasických léků a vyžaduje více testů a hodnocení. Biologika navíc nesou vysoké náklady i po uvedení na trh. Jejich výroba je složitější. Ohromné náklady spojené s výzkumem a výrobou biologických léčiv a s uváděním biologických léků na trh se promítají do konečné ceny, za kterou jsou léky uváděny na trh. Velmi často se navíc v případě a nákladnější, než je tomu v případě klasických molekul vyráběných chemickou syntézou. Protože se často jedná o injekční přípravky, musí zároveň splňovat ta nejpřísnější kritéria na čistotu a kvalitu. Složitost molekul biologik navíc způsobuje, že jsou citlivější k podmínkám skladování a transportu, aby byla zajištěna účinnost a bezpečnost (podmínky pro skladování vždy najdete v příbalovém letáku).

Měli byste vědět:

- ✔ **Biologická léčba bývá výrazně dražší než léčba klasickými léčivy, ale není to pravidlem.**
- ✔ **Důvodem jsou mj. vyšší náklady na vývoj, náročnější a složitější testování, povaha přípravků a vyšší náklady po uvedení na trh v podobě skladování a transportu.**
- ✔ **Biologika přesto mohou být nákladově výhodná a v mnoha případech dokáží finance ušetřit.**

To vše se promítá do konečné cenu, za kterou jsou léky uváděny na trh. Zatímco měsíc léčby konvenčními léky může stát několik desítek či stovek korun, léčba revmatoidní artritidy pomocí biologického léku blokujícího signalizační molekulu TNF může stát až několik desítek tisíc korun měsíčně.





Samotné náklady ale nic neříkají o tom, zda se léčba „vyplatí“. Na druhé misce vah je léčebný přínos, který je za uvedenou cenu získán, a snížené přímé i nepřímé náklady, jež by bylo jinak nutné vynaložit na léčbu komplikací choroby, nemocenské a důchodové dávky, či ošetřovatelskou péči. Stejně tak je nutné brát v potaz získanou produktivitu u pacientů (v případě autoimunitních chorob se často jedná o mladé a lidi v produktivním věku), což jsou náklady a přínosy, které často nejsou tak snadno vidět a někdy se na ně při hodnocení zapomíná.

Je také třeba mít na paměti, že tyto léky jsou často používány v situacích, kdy jiná léčba selhala nebo není pacientem snášena, nebo tam, kde jiné léčebné možnosti ani nejsou k dispozici. Vyšší náklady v tomto případě odrážejí to, že se jedná o komplikovanější či těžší formy onemocnění, a případná léčebná alternativa s příznivější nákladovou efektivitou

Zajímavost:

Jedna z mnoha vědeckých studií sledovala české pacienty s lupénkou. Před nasazením biologické léčby bylo 18 % z nich hospitalizováno, po šesti měsících užívání léčiv téměř ani jeden. Obdobně byli sledování slovenští pacienti s revmatoidní artritidou. Před nasazením biologik bylo hospitalizováno 30 % z nich, vlivem léčby klesla hospitalizace na 5 %.

Další informace k tématu naleznete v naší brožuře Slovníček lékové politiky.

tak nemusí být použitelná v každém případě. Z této analýzy často vychází, že přes svou, na první pohled velmi vysokou cenu, jsou tyto léky v řadě případů nákladově výhodné a v důsledku mohou peníze naopak ušetřit.

V České republice se od roku 2008 uplatňuje velmi přísný systém stanovování maximálních cen léků, stejně jako jejich úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Každému léku, který je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, stanovuje Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) jeho maximální a nepřekročitelnou cenu, která je průměrem tří nejnižších cen tohoto léku získaných z osmnácti zemí Evropské unie. Dále SÚKL takovému léku stanoví maximální možnou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, která se stanovuje na úrovni nejnižší ceny nalezené v jakékoli zemi EU. Dále probíhá po dobu života přípravku na českém trhu kontinuální pokles těchto maximálních cen a úhrad, ať už pravidelnými či zrychlenými revizemi cen a úhrad, nebo jejich vzájemným „vnitřním" cenovým referencováním k jiným podobným přípravkům ve skupině zaměnitelných léků (tzv. referenční skupiny) apod.

Navíc vždy dojde k poklesu ceny léku poté, co mu vyprší patent chránící původní originální inovativní molekulu a na trh vstoupí výrobci generických kopií, kteří již nevkládají náklady na výzkum a vývoj a jsou schopni lék vyrábět s o mnoho nižšími náklady. V některých případech tak koncová cena klesne třeba i o 80 %. V případě biologických léků však nelze podobně dramatický pokles cen očekávat. Protože se nejedná o totožné kopie, nýbrž o podobné léky, musí výrobce podobného biologického léku (biosimilar) znovu prokazovat jeho účinnost a bezpečnost v klinických studiích a ponese tedy i značnou část původních nákladů. Nese ovšem výrazně menší riziko selhání, protože důkaz, že danou molekulou lze chorobu léčit, už přinesl originální lék. Pokles cen po uvedení biosimilars dotčeného léku je většinou v rozsahu 20–50 % a liší se dle přípravku a země (v EU je průměr 27 %). Pro pořádek je třeba uvést, že není pravdou, že by se po vypršení patentové ochrany léku snižovala pouze cena kopií, tedy generik nebo biosimilars. Na velmi podobnou, až stejnou, úroveň klesá také cena originálního přípravku, přičemž úhrada se pro všechny léky jedné molekuly stanovuje na zcela stejné úrovni, je tedy totožná pro originální lék, stejně jako pro jeho kopii.

Díky biologické léčbě mohou klesnout přímé i nepřímé náklady související s onemocněním:

Přímé náklady:

- ✔ Hospitalizace
- ✔ Chirurgické výkony
- ✔ Kloubní a jiné náhrady
- ✔ Následná léčba

Nepřímé náklady:

- ✔ Ztráta pracovní produktivity v důsledku invalidity
- ✔ Náklady na pracovní neschopnost
- ✔ Náklady na snížení pracovního výkonu
- ✔ Dávky sociální podpory, příspěvek na péči atp.
- ✔ Neformální péče
- ✔ Ošetřovatelská péče

OBLASTI VYUŽITÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY

Biologika už dnes nejsou jen doménou transplantací, hematologie či onkologie, tedy oborů, kde se prosadila nejdříve. Nabízí možnost léčby mnoha nemocí v řadě oborů medicíny, jejichž ukázku vám přinášíme.

Hematologie

Hematologie je jedním z oborů, kde se biologika uplatňují v léčbě již dlouhá desetiletí. Mezi jedny z prvních přípravků vyrobené pomocí biotechnologických metod patří právě léky ovlivňující krevní srážlivost. Jedná se například o přípravky používané k léčbě komplikací krevních sraženin, jako jsou mozková mrtvice, srdeční infarkt či plicní embolie (například *alteplázа*), látky podporující srážlivost používané v léčbě hemofilie (např. rekombinantní faktor VII). Stejně tak se již desetiletí používají biotechnologicky připravené léky k podpoře krvetvorby u pacientů s chudokrevností (např. *erytropoetin*) a faktory pro podporu tvorby krvetvorby (*filgrastim*). Pro chronické onemocnění krevních destiček zvané idiopatická trombocytopenická purpura je dnes dostupný rekombinantní růstový faktor, který stimuluje jejich tvorbu.

V léčbě krevních nádorů (lymfomů a leukemií) se používají přípravky, které cíleně ničí krevní buňky nesoucí určitý znak. Příkladem těchto léků *jerituximab*, který našel uplatnění i v léčbě nejzávažnějších forem autoimunitních onemocnění

Měli byste vědět:

- ✔ **Biologická léčiva se používají ve většině oborů medicíny.**
- ✔ **Jsou účinná také u nejtěžších a nejkomplikovanějších forem onemocnění, kde jiné léky selhaly**
- ✔ **Pomáhají i tam, kde dosud žádná léčba nebyla k dispozici.**

Plicní lékařství

Již přes 20 let je k dispozici biotechnologicky připravený enzym *dornáza alfa*, který se používá k podpůrné léčbě pacientů s cystickou fibrózou. K léčbě alergického astma s vysokou hladinou protilátek IgE lze užít např. *omalizumab*, což je protilátka, která tyto protilátky neutralizuje (je to tedy protilátka proti protilátkám). Nově se do terapie dostávají protilátky proti receptorům pro některé z interleukinů, které slibují zlepšit léčbu nejtěžších forem astmatu. Biologická léčiva se dnes běžně využívají v léčbě plicních nádorů. Ve vývoji jsou protilátky použitelné v léčbě častých závažných infekcí, které komplikují nejtěžší formy plicních onemocnění, probíhají také studie inhalačního podávání těchto léků, které by tak nebylo potřeba podávat injekčně.

Kardiologie

V roce 2014 oslavila už 20 let v praxi látka zvaná *abciximab*, protilátka bránící shlukování destiček. Ta se

používá například v léčbě srdečního infarktu a patří mezi nejdéle používané biologické léky vůbec. V roce 2015 byly schváleny hned dva biologické přípravky na léčbu vysokých hladin cholesterolu (*alirokumab* a *evolokumab*), které u nejzávažnějších forem hypercholesterolemie spojené s vysokým rizikem srdečního onemocnění dokáží snížit hladinu cholesterolu o 60 % více než samotná léčba běžně používanými léky na cholesterol, tzv. statiny. Do skupiny biologických léčiv patří také antidota moderních léků na srážení krve užitečná v situacích, kdy dojde k závažnému předávkování pacienta s vysokým rizikem krvácení.

Dětské lékařství

Při poruchách růstu u dětí se mohou používat speciální růstové hormony (*somatropin*). V léčbě zánětlivých střevních chorob a dětských forem zánětlivých kloubních onemocnění se používají látky blokující účinek signalizační molekuly aktivující imunitní systém zvané TNF, jako jsou například *adalimumab*, *etanercept*, *infliximab*. Pro prevenci určitých závažných virových onemocnění nedonošených novorozenců a dětí s postiženým dechových cest je dnes k dispozici protilátka *palivizumab*.



Transplantační medicína

Pro pacienty po transplantaci orgánů jsou k dispozici biologické léky potlačující imunitu, které umožňují hojení nového orgánu v těle pacienta-příjemce. Příkladem je třeba *basiliximab*.

Neurologie

V neurologii se biologika uplatňují především v léčbě roztroušené sklerózy, kde jsou k dispozici biotechnologicky připravené interferony (tělu vlastní molekuly regulující imunitní systém). Používá se také protilátka *natalizumab*, která brání bílým krvinkám uchytit se v místě zánětu a poškozovat nervovou tkáň, *alemtuzumab* zmíněný výše v odstavci o hematologické léčbě má také použití v léčbě roztroušené sklerózy. Nedávné klinické studie naznačují, že protilátky proti určitým molekulám by mohly mít využití i v léčbě závažných forem migrény.

Revmatologie

Revmatologie patří mezi oblasti medicíny, kde se biologická léčba uplatňuje nejvíce a nejdéle. V léčbě Bechtěrevovy choroby se používají *adalimumab*, *etanercept*, *golimumab*, *infliximab* a další látky blokující účinek TNF, signalizační molekuly, která hraje důležitou roli v aktivaci zánětu.

Nejširší spektrum biologických léků je v revmatologii k dispozici k léčbě revmatoidní artritidy, zánětlivého onemocnění kloubů. Zde se používají například *abatacept*, *adalimumab*, *certolizumab-pegol*, *etanercept*, *golimumab*, *infliximab*, či *rituximab*. Opět se jedná o látky blokující účinek TNF.

Stejné látky lze použít i v léčbě jiných zánětlivých onemocnění kloubů, příkladem je artritida u lupénky (psoriatická artritida).



Stále více se biologická léčiva uplatňují i v terapii osteoporózy (řídnutí kostí). K dispozici je například *denosumab*, který účinně zabraňuje odbourávání kostí. Mezi biologické přípravky patří i rekombinantní připravované hormony ovlivňující metabolismus vápníku v těle, které se také používají v léčbě osteoporózy.

V této oblasti se již objevily první cílené léky, které sice nebyly registrovány jako biologické, zato však mohou být podávány pacientovi perorálně, tedy formou tablety, což je budoucí trend také pro podávání biologických léků.

Oční lékařství

Pro léčbu věkem podmíněné makulární degenerace (AMD) a diabetického makulárního otoku (DME) se používá protilátka *ranibizumab*. Tento lék se váže na růstový faktor VEGF-A a brání tak novotvorbě cév v sítnici. V léčbě závažných zánětů oka (uveitis, zánět živnatky) se uplatňují některé z anti-TNF léčiv používaných v revmatologii. Pro léčbu tzv. vitreomakulární trakce, což je stav, kdy sklivec „táhne" a poškozuje část sítnice, je k dispozici speciální rekombinantní enzym zvaný *okriplasmin*.

Gastroenterologie

V léčbě střevních zánětlivých onemocnění, jako jsou Crohnova choroba a ulcerativní kolitida, se používají látky blokující účinek molekuly TNF, příkladem jsou *adalimumab* či *infliximab*. Tyto biologické léky jsou schopny navodit remisi (ústup choroby) i u řady pacientů, u kterých klasická léčba nebyla účinná, a snižují potřebu chirurgických zásahů. Ve vývoji jsou i biologická léčiva pro onemocnění jícnu, některé střevní infekce či onemocnění jater.

Onkologie

Onkologie je oblastí medicíny, ve které nachází biologická léčba široké uplatnění, ať už se jedná o nádory tlustého střeva, konečníku, hlavy, krku, prsu, prostaty, ledvin, žaludku, kůže a dalších orgánů. Mnohým pacientům nabízí biologická léčba šanci v situaci, kdy je choroba pokročilá a jiná léčba selhala, není pacientem snášena, případně není vůbec k dispozici. Asi nejznámějšími příklady jsou *trastuzumab*, látka využívaná v léčbě některých forem karcinomu prsu, a *bevacizumab* používaný nejen v léčbě rakoviny tlustého střeva a konečníku. Moderní léčba nádorových onemocnění představuje jeden z nejvýznamnějších úspěchů medicíny posledních desetiletí, biologická léčiva často dramaticky vylepšila prognózu u onemocnění, kde tradiční chemoterapie neměla pacientům co nabídnout nebo tak činila jen za cenu drastických nežádoucích účinků.

Kožní lékařství

V léčbě těžkých forem lupénky (psoriázy) se používají látky blokující účinek signalizační molekuly TNF. Jde konkrétně o *adalimumab*, *etanercept*, *infliximab*. K dispozici je také protilátka *ustekinumab* proti jiným signalizačním molekulám, interleukinům 12 a 23, které aktivují buňky imunitního systému. Biologické léky jsou také k dispozici k léčbě některých forem kožních nádorů, především obtížně léčitelného melanomu. Příkladem je *ipilimumab*, který brání buňkám nádoru „vypnout" imunitní reakci, a tak usnadňuje tělu boj s nádorem.

K léčbě imunologicky podmíněných kožních otoků označovaných jako angioedém je k dispozici rekombinantní inhibitor *konestat alfa*, který je schopen utlumit část imunitní reakce zodpovědnou za kožní poškození.

Vzácné choroby

Gaucherova choroba je vzácné dědičné onemocnění, při kterém chybí v těle enzym zvaný kyselá glukosidáza. Jeho nedostatek vede k hromadění glukosylceramidu ve tkáních, které jsou tak poškozovány. Oslaben je především krevní a kostní systém. *Imigluceráza* a *velaglucerázа* alfa jsou biotechnologicky připravené enzymy, jež mohou chybějící enzym nahradit a příznaky choroby zmírnit.

Podobnou chorobou je Fabryho choroba, charakteristická nedostatečnou funkcí enzymu galaktosidázy alfa. I zde je možné onemocnění mírnit podáváním biotechnologicky připravených enzymů, *agalsidáza alfa* a *beta*.

Velmi vzácný je syndrom zvaný CAPS, při němž dochází k neregulované produkci signalizační molekuly označované jako interleukin 1-alfa. Projevuje se horečkami, postižením kůže, kloubů a nervového systému. Biologická léčba je schopna blokovat přímo tento interleukin (látka *kanakinumab*) či jeho receptor (látka *anakinra*).

Zajímavost:

Syndromem CAPS trpí jeden člověk z milionu. Před příchodem biologické léčby neexistovala na tuto vzácnou dědičnou chorobu žádná účinná léčba.

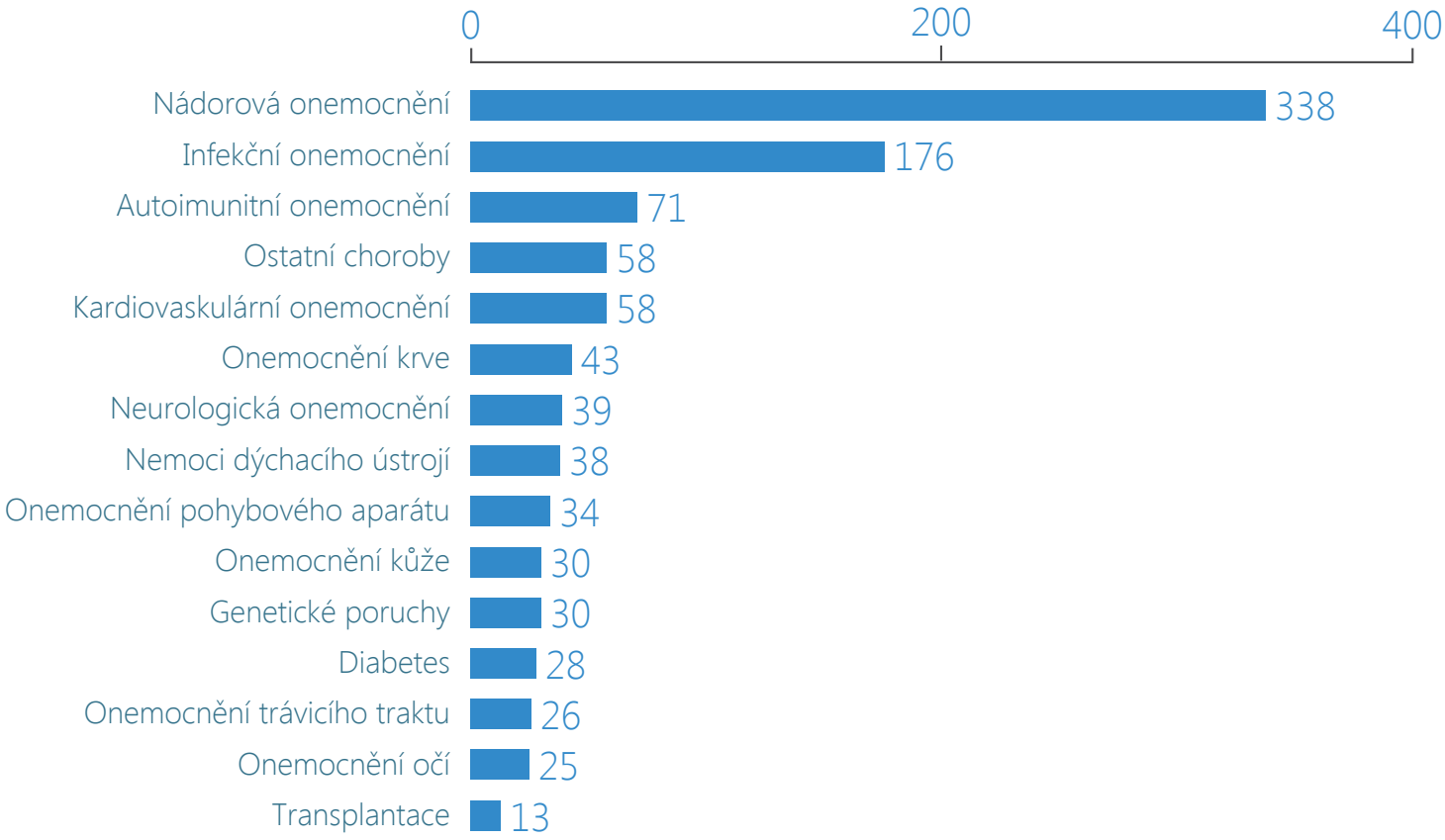
BUDOUCNOST BIOLOGICKÉ LÉČBY

Možnosti biologické léčby zdaleka nejsou vyčerpány. V laboratořích inovativních farmaceutických společností se aktuálně vyvíjí přes tisíc nových biologických přípravků. Nejvíce z nich je určeno k léčbě nádorových onemocnění, infekčních onemocnění a autoimunitních chorob. Ve vývoji jsou také protilátky k léčbě cukrovky, infekcí, průjmů, osteoporózy, šokových stavů a řady dalších onemocnění.

Většina vyvíjených přípravků je ve 2. nebo 3. fázi klinického testování. Již během několika let by tak mohly začít pomáhat pacientům v České republice i v zahraničí.

Zajímavost: Přibližně 30 % vyvíjených léků jsou v současné době biologika.

Počet vyvíjených biologických léčiv dle terapeutické oblasti, rok 2012, Zdroj: PhRMA, 2013



Odborná garance: **MUDr. Jan Strojil**,
Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

Upraveno 2018

Jan Strojil zakončil studium všeobecného lékařství v roce 2004 na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci. Na stejné fakultě v roce 2014 získal titul Ph.D. Během svých studií absolvoval stáže na University of Turku ve Finsku a Staffordshire University, University of Oxford a University of Edinburgh ve Velké Británii. V letech 2015 a 2016 pracoval v Children's Hospital Los Angeles v USA jako Fulbright Visiting Research Fellow, věnoval se projektu modelování a predikce hladin a dávek antibiotik. Nyní pracuje jako klinický farmakolog ve Fakultní nemocnici Olomouc a vyučuje na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci.



aifp
Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

Asociace inovativního farmaceutického průmyslu
www.aifp.cz
IBC, Pobřežní 3, Praha 8 186 00
Tel.:+420 224 832 551, Fax: +420 224 832 554