

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



DIPLOMOVÁ PRÁCE

SPOTŘEBA VYBRANÝCH BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A BIOSIMILARS V ČESKÉ REPUBLICCE

DRUG UTILIZATION OF SPECIFIC BIOTHERAPEUTIC AGENTS AND BIOSIMILARS IN THE CZECH REPUBLIC

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

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Simona Dvořáčková, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2023

Olha Vasko

Prohlášení

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

V Hradci Králové

.....

Poděkování

Rada bych poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Simoně Dvořáčkové, Ph.D za odbornou pomoc a cenné rady, které mi pomohli tuto práci zpracovat. Dále bych poděkovala také Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za poskytnutí dat ke zpracování praktické části této diplomové práce. Poděkování patří také mé rodině a všem, kdo mě podporoval po celou dobu mého studia.

Obsah

Obsah	4
Abstrakt.....	6
Abstract.....	8
Seznam zkratek.....	10
1 Úvod a cíle práce	11
2 Teoretická část	12
2.1 Biologická léčiva a biosimilars.....	12
2.1.1 Registrace a legislativa	15
2.2 Hodnocení spotřeby léčiv	17
2.2.1 Metodika hodnocení spotřeby léčiv.....	18
2.2.2 Hodnocení spotřeby biosimilars.....	19
2.3 Přehled literatury a poznatků o spotřebě biosimilars	20
2.4 Poznátky o vybraných biosimilars a jejich vybraných indikacích.....	25
2.4.1 Faktory stimulující granulocytární kolonie a jejich vybrané indikace	25
2.4.1.1 Filgrastim	25
2.4.1.2 Pegfilgrastim	31
2.4.1.3 Lipegfilgrastim	33
2.4.1.4 Použití u neutropenie a febrilní neutropenie v onkologii	35
2.4.2 Teriparatid a denosumab	40
2.4.2.1 Teriparatid	40
2.4.2.2 Denosumab.....	43
2.4.2.3 Použití u osteoporózy	46
2.4.3 Růstový hormon a jeho analoga.....	50

2.4.3.1	Somatropin	50
2.4.3.2	Somatrogon	59
2.4.3.3	Mekasermin	61
2.4.3.4	Použití u poruch růstu	63
3	PRAKTICKÁ ČÁST	67
3.1	Metodika	67
3.2	Výsledky	68
4	Diskuze.....	93
5	Závěr	100
6	Seznam obrázků	101
7	Seznam tabulek	102
8	Seznam grafů.....	104
9	Literatura	105

Abstrakt

Spotřeba vybraných biologických léčivých přípravků a biosimilars v České republice

Autor: Olha Vasko

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Simona Dvořáčková, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Úvod: Biosimilars představují alternativu k inovativním biologickým léčivým přípravkům, přispívají ke zlepšení efektivity léčby a umožňují pacientům získat přístup k finančně nákladné terapii vážných onemocnění.

Cíl: Cílem praktické části diplomové práce byla analýza trendů spotřeby vybraných biologických léčiv a biosimilars na území České republiky v letech 2008–2022. Druhotným cílem praktické části byla analýza nákladů na vybrané biologické léčivé přípravky a biosimilars v jednotlivých letech.

Metodika: Byla hodnocena data o spotřebě léčiv z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv během let 2008–2022. Pro zpracování výsledků byly využity hodnoty definovaných denních dávek, které byly následně převedeny na počet definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den (DID). Pro retrospektivní analýzu trendů ve spotřebě léčiv byla použita deskriptivní statistika. Do analýzy byla zahrnuta následující léčiva: filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, teriparatid, denosumab, somatropin, somatrogon, mekasermin.

Výsledky: Během sledovaného období se celková spotřeba biosimilárních faktorů stimulujících granulocytární kolonie (G-CSF) zvýšila. Celková spotřeba filgrastimu se do roku 2022 se téměř ztrojnásobila (z 0,016804 na 0,048459 DID). Od roku 2012 převažovala spotřeba biosimilars filgrastimu a letech 2019–2022 tvořila 100 % celkové spotřeby filgrastimu. Náklady na filgrastim i přes zvyšující se spotřebu poklesly. Celková spotřeba pegfilgrastimu se do roku 2022 zdvojnásobila (z 0,034748 na 0,067504 DID). Biosimilars pegfilgrastimu začaly převažovat od roku 2019 a v roce 2022 dosáhly 99,2 % celkové spotřeby pegfilgrastimu. Celkové náklady na pegfilgrastim se rovněž snížily. Od roku 2021 celková spotřeba pegfilgrastimu převažovaly spotřebu filgrastimu.

Celková spotřeba lipegfilgrastimu byla výrazně nižší než u filgrastimu a pegfilgrastimu s celkově klesajícím trendem v posledních letech.

Celková spotřeba teriparatidu do roku 2022 vzrostla (z 0,019944 na 0,045728 DID). Od roku 2021 převyšovaly biosimilars teriparatidu a v roce 2022 tvořily 69 % celkové spotřeby teriparatidu. Celková spotřeba denosumabu vzrostla (z 0,000899 na 5,856159 DID). Celková spotřeba somatropinu se během sledovaných let navýšila (z 0,237333 na 0,438971 DID). Spotřeba biosimilars somatropinu tvořila jen 6 % celkové spotřeby somatropinu během sledovaného období.

Závěr: Rostoucí trend spotřeby byl zaznamenán u biosimilárních léčivých přípravků G-CSF a teriparatidu, dále u denosumabu a celkově u somatropinu. V budoucnu lze očekávat rostoucí trend spotřeby biologické léčby, a zejména biosimilars, se současným snížením nákladů na léčbu, která se tak může stát dostupnější většímu počtu pacientů.

Klíčová slova: biosimilars, biologické přípravky, podobné biologické přípravky

Abstract

Drug utilization of specific biotherapeutic agents and biosimilars in the Czech Republic

Author: Olha Vasko

Supervisor: PharmDr. Simona Dvořáčková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague

Introduction: Biosimilars represent an alternative to innovative biological medicinal products, contribute to improvement of the effectiveness of treatment and enable to gain access to expensive therapy of serious diseases.

Objective: The objective of the practical part of the diploma thesis was to analyze trends in drug utilization of specific biotherapeutic agents and biosimilars in the Czech Republic between 2008–2022. The secondary aim of the practical part was analysis of the expenditures for specific biotherapeutic agents and biosimilars in given period.

Methods: Drug utilization from the database of the State Institute for Drug Control has been evaluated from 2008 until 2022. The values of defined daily doses were used to process the results, which were subsequently converted to the number of defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DID). Descriptive statistics was used for the retrospective analysis of the drug utilization. The following drugs were included in the analysis: filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, teriparatide, denosumab, somatropin, somatrogon and mecasecmin.

Results: During the given period, the total utilization of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) increased. The total utilization of filgrastim almost tripled by 2022 (from 0.016804 to 0.048459 DID). Since 2012, the utilization of filgrastim biosimilars has dominated and between 2019–2022 accounted for 100% of the total filgrastim utilization. The expenditures for filgrastim decreased despite increasing utilization. Total utilization of pegfilgrastim doubled by 2022 (from 0.034748 to 0.067504 DID). Biosimilars of pegfilgrastim started to exceed from 2019 and reached 99.2% of total pegfilgrastim utilization in 2022. The overall expenditures for pegfilgrastim also decreased. From 2021, total pegfilgrastim utilization exceeded

the total utilization of filgrastim. The total utilization of lipegfilgrastim was lower than the total utilization of filgrastim and pegfilgrastim with an overall decreasing trend in recent years.

Total utilization of teriparatide increased (from 0.019944 to 0.045728 DID) by 2022. From 2021, teriparatide biosimilars exceeded and accounted for 69% of total teriparatide utilization in 2022. Total utilization of denosumab increased (from 0.000899 to 5.856159 DID).

The total utilization of somatropin increased during the given period (from 0.237333 to 0.438971 DID). The utilization of somatropin biosimilar was only 6% of the total utilization of somatropin.

Conclusion: An increasing utilization trend was noted for biosimilars of G-CSF and teriparatide, as well as for denosumab and somatropin in overall. In the future, an increasing trend in the utilization of biological treatment, and especially biosimilars, can be expected with a simultaneous reduction in the expenditures for treatment, which may become more accessible to a larger number of patients.

Key words: biosimilars, biotherapeutic agents, similar biotherapeutic agents

Seznam zkratek

ANC – absolutní počet neutrofilů (absolute neutrophil count)

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemický

BMD – denzita kostního minerálu (bone mineral density)

CTX – C-terminální zesíťující telopeptid kolagenu typu I (cross-linked C-terminal telopeptides of type I collagen)

ČR – Česká republika

DDD – definovaná denní dávka

DID – počet definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den

EMA – Evropská léková agentura (European Medicines Agency)

EU – Evropská unie

FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration]

FN – febrilní neutropenie

G-CSF – faktor stimulující granulocytární kolonie (granulocyte colony stimulating factor)

GH – růstový hormon (growth hormone)

GHD – deficit růstového hormonu (growth hormone deficiency)

HIV – virus lidské imunodeficience

HRT – hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy)

IGF-I – inzulínu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor)

IU – mezinárodní jednotka (international unit)

NÚ – nežádoucí účinek

PDD – předepsaná denní dávka

PINP – N-terminální propeptid prokolagenu typu I (procollagen type I N-propeptide)

PTH – parathormon

RANKL – receptorový aktivátor ligandu nukleárního faktoru kappa B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)

SD – standardní odchylka

SPC – souhrn údajů o přípravku

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

USA – Spojené státy americké (United States of America)

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

1 Úvod a cíle práce

Biosimilars jsou léčivé přípravky biologického původu s podobnou bezpečností, účinností a kvalitou jako již registrovaný biologický přípravek. Jsou to léčiva s proteinovou povahou a velkou molekulovou hmotností, jejichž účinná léčivá látka je vyrobená živým organismem nebo je z něj odvozená pomocí rekombinantních technologií. [1]

Biosimilars představují alternativu k inovativním biologickým léčivým přípravkům a přispívají ke zlepšení účinnosti léčby. Také umožňují pacientům získat přístup k finančně nákladné terapii vážných onemocnění, a to zejména onkologických, autoimunitních, neurodegenerativních a vzácných genetických poruch. [1]

Sledování spotřeby léčiv je velice důležitým a cenným nástrojem ve zdravotnictví. Ukazuje pohyb a využití léčiv ve společnosti, prevalenci a incidenci onemocnění a napomáhá hodnocení vhodnosti preskripce. Je také podkladem pro farmakoekonomické analýzy a následně ekonomiky ve zdravotnictví celkově. [2] Hlavním cílem sledování spotřeby léčiv je racionalizace farmakoterapie v populaci. [3]

Cílem teoretické části diplomové práce bylo charakterizovat vybrané biologické a biosimilární léčivé přípravky a jejich využití ve vybraných indikacích. Dále byl cílem teoretické části přehled dosud publikované literatury týkající se sledování spotřeby biosimilars.

Cílem praktické části diplomové práce byla analýza trendů spotřeby vybraných biologických léčiv a biosimilars na území České republiky (ČR) v letech 2008–2022. Druhotným cílem praktické části byla analýza nákladů na vybrané biologické léčivé přípravky a biosimilars v jednotlivých letech.

2 Teoretická část

2.1 Biologická léčiva a biosimilars

Biologická léčiva jsou komplexní velké molekuly na bázi proteinů produkované v živých organismech, které jsou až dvě stě až tisíckrát větší než léčiva s malou molekulou. Liší se prostorovým tvarem molekuly a délkou navázaných cukerných nebo uhlovodíkových skupin. [4]

Biologická léčiva představují různorodou skupinu léčiv, jako například vakcíny, růstové faktory, monoklonální protilátky a také produkty odvozené z lidské krve a plazmy. [5]

Biosimilars jsou léčivé přípravky biologického původu, které vstupují na trh po skončení patentové ochrany originálních biologických léčiv a jsou jim podobné. Biosimilars patří k bezpečným léčivům, které jsou alternativou k originálním biologickým léčivům. [6]

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje biosimilars jako bioterapeutické přípravky shodující se kvalitou, bezpečností a účinností s již schválenými referenčními biologickými léčivými přípravky. [7]

Na rozdíl od léčiv a jejich generik s definovanou strukturou, jsou u biosimilars zapotřebí studie prokazující bezpečnost, kvalitu a účinnost shodnou s referenčním léčivým přípravkem, jenž byl již dříve schválen v Evropské unii (EU). Vzhledem k tomu, že se jedná o léčivé přípravky získané pomocí živých organismů je zřejmé, že se u nich bude vyskytovat přirozená variabilita oproti referenčnímu biologickému přípravku. Tato variabilita je přípustná, pokud je následně prokázáno, že tyto rozdíly neovlivňují bezpečnost, účinnost, biologickou aktivitu bílkovin a je zachována jejich primární struktura. [8]

Jejich výroba zahrnuje složitý a víceetapový proces, který spočívá v pěstování a následné purifikaci z velkoobjemových buněčných kultur bakterií, kvasinek, rostlinných nebo živočišných buněk. [5]

Pro výrobu biosimilars je využíván postup, známý jako reverzní inženýrství, kdy se začíná finálním produktem a postupuje se v krocích syntézy zpět. Biosimilars, stejně tak jako jiná biologická léčiva, pocházejí z živých systémů (např. bakterií, kvasinek), a proto je v podstatě nemožné vyrobit identickou kopii biologických léčiv. Dokonce i šarže

stejného referenčního přípravku, které se řídí stejným výrobním postupem a kde jsou použity stejné buněčné linie, se mohou lišit. [9]

Kvůli své složitější struktuře a větší citlivosti na výrobní podmínky, i malé změny ve výrobě mohou vést k výrazným odchylkám v buněčných systémech, používaných pro biologickou produkci. Tyto změny se týkají rozdílů ve struktuře, stability a aspektů kvality konečného produktu, které následně mohou ovlivnit snášenlivost, účinnost a výskyt imunitních reakcí. [4]

Biosimilars se můžou také lišit trojrozměrnou strukturou a způsobem agregace proteinů, avšak tyto variace nejsou klinicky významné z hlediska účinnosti a bezpečnosti během schvalovacího procesu. Hlavním požadavkem je, aby biosimilars měly identickou terapeutickou aminokyselinovou sekvenci vzhledem k referenčnímu přípravku. [9]

Jak již bylo uvedeno výše, vzhledem ke své komplexnosti a složité struktuře může být téměř vyloučena strukturální totožnost biosimilars s originálním biologickým léčivým přípravkem. Řídí se především principem biosimilarity, a to na základě komparability a extrapolace indikací. [10]

Comparability exercise je jakýmsi konceptem pro sledování možných změn ve vlastnostech biologik po provedené změně ve výrobním procesu. Biologická léčiva jsou charakteristická svou proměnlivostí, a proto ke změnám dochází relativně často, a to z různých důvodů jako například nové zařízení použité během výroby, rozšíření objemu výroby a také nemožnosti přesně definovat strukturu biosimilars. Cílem tohoto konceptu je stanovení míry shody mezi originálním přípravkem a potenciálním biosimilars. Posuzují se především fyzikálně-chemické vlastnosti, glykosylace a další posttranslační změny, funkční charakteristiky, biologická aktivita a vazebnost na receptory. [10]

Druhým nástrojem pro schvalování biosimilars je využití extrapolací pro jednotlivé indikace. V případě splnění podmínek biosimilarity, ověření komparability a bezpečnosti léčiva pro jednu indikaci, je možné tyto data extrapolovat i na další indikace biologického přípravku. Tento proces je vždy podložen in vitro studiemi s cílem posouzení všech možných mechanismů účinku. Podobně jako *Comparability exercise* není extrapolace

indikací specifická pouze pro oblasti biosimilars, ale je používána také u léčivých přípravků se změněnou lékovou formou nebo cestou podání. [10

2.1.1 Registrace a legislativa

První směrnici o schvalování biosimilars publikovala Evropská léková agentura (EMA) v roce 2003 a v roce 2006 byl registrován první biosimilární přípravek. Směrnice 2004/27/EC je legislativní normou, která upravuje problematiku biosimilars na území EU. Navíc existují doporučené postupy od EMA, které upřesňují požadavky na registrační proces u konkrétních typů molekul. [11]

V únoru 2017 EMA zahájila pilotní projekt vědeckého poradenství, jehož cílem je pomoc při vývoji nových biosimilars a při jejich následné registraci. Jedná se o poradenství na míru, kde se celý postup odvíjí od charakteristických údajů konkrétního biosimilárního přípravku na základě kvalitativních, analytických a funkčních dat. [12]

Legislativní regulace biosimilars se v zásadě provádí na dvou úrovních – na centrální evropské a na národní. Na evropské úrovni se především řeší otázka registrace a spolu s tím nároky na jakost, účinnost, bezpečnost léčiv a druh jejich dokumentace. Na národní úrovni je pak řešená problematika cen a úhrad, vhodnost preskripce a zaměnitelnost s originálním přípravkem nebo biosimilárních přípravků mezi sebou. [10]

Všechny biologické léčivé přípravky vyrobené biotechnologickými postupy pro specifické indikace (např. onkologické, autoimunitní, neurodegenerativní) musí být schváleny v EU centralizovaně prostřednictvím EMA. Avšak některé biosimilars mohou být schváleny na národní úrovni, jako například nízkomolekulární hepariny získané ze střevní sliznice prasat. [6]

Proces schvalování biosimilars vyžaduje méně podkladových dat než v případě schvalovacího procesu originálního biologického přípravku, avšak je mnohem náročnější, než je tomu v případě schvalování generických léčivých přípravků. Po podání žádosti o registraci farmaceutickou společností, výbory EMA specializované na humánní léčivé přípravky a bezpečnost spolu s odborníky EU na biologické léčivé přípravky hodnotí veškerou registrační dokumentaci. Dále následuje odborné vyjádření ze strany EMA, které se zasílá Evropské komisi, která nakonec udělí registraci pro celou EU. [6]

Farmaceutické společnosti zabývající se vývojem biologických léčivých přípravků v EU musí na základě rozsáhlé dokumentace prokázat, že je příslušný léčivý přípravek vyroben

v souladu s dohodnutými standardy a je vhodný pro zamýšlené klinické použití („farmaceutická kvalita“). Studie k prokázání farmaceutické kvality by měly zahrnovat detailní informace o fyzikálně-chemických vlastnostech, čistotě, pomocných látkách, výchozích surovinách, biologické aktivitě a stabilitě léčivé látky a konečného přípravku během doby použitelnosti za stanovených podmínek skladování. [6]

Biosimilární přípravek při registraci na území EU musí splňovat základní podmínky:

- musí být velice podobným tomu originálnímu přípravku, který už je registrován (ve fyzikálních, chemických, biologických vlastnostech), [10]
- musí být prokazatelně kvalitní, účinný a bezpečný (dle poskytnutých údajů z klinických studií), [11]
- musí být prokázána variabilita daného léčiva v rámci výroby a držet se v určitých limitech. [10]

Před schválením nových biosimilárních přípravků EMA vyžaduje rovněž předložení individuálního plánu managementu rizik (farmakovigilanční plán) k monitorování nežádoucích účinků (NÚ) a identifikaci různých bezpečnostních signálů. Poté, když je léčivému přípravku udělena registrace, se v průběhu dvou let od schválení důkladně sleduje jeho bezpečnostní profil. Na základě hlášení NÚ, EMA následně vyhodnocuje průběžné údaje o bezpečnosti. [8,6]

Je zajímavé, že po celou dobu, co jsou biosimilars dostupné na trhu v EU, nebyly zaznamenány žádné NÚ, které by se již dříve nevyskytovaly u jejich referenčních biologických přípravků. [8]

2.2 Hodnocení spotřeby léčiv

Spotřeba léčiv je podle WHO definovaná jako marketing, distribuce, používání a předepisování léčiv ve společnosti se zvláštním zřetelem ke zdravotním, sociálním a ekonomickým vztahům. Hlavním cílem hodnocení spotřeby léčiv je racionalizovat užívání léčiv ve společnosti. Pro jednotlivého pacienta racionalizace terapie znamená předepsání léčivého přípravku podle medicíny založené na důkazech v optimální dávce, informovanosti pacienta a za dostupnou cenu. [3]

Studie spotřeby léčiv jsou potenciálním nástrojem pro hodnocení efektivity zdravotnického systému a jsou vhodné k identifikaci lékových problémů a jejich důsledků. [13]

Mezi aspekty, které spotřebu léčiv ovlivňují patří:

- medicínské, které se zaměřují na účinnost léků při prevenci, léčbě onemocnění, záchyt NÚ a na jejich management,
- sociální, které zahrnují postoj pacientů k užívání léčiv (včetně zneužívání nebo nesprávného užívání),
- ekonomické, které analyzují náklady na zdravotní péči s cílem minimalizovat výdaje na neúčinnější možnou léčbu. [13]

Analýza spotřeby léčiv patří mezi signální studie ve farmakoepidemiologii a je její důležitou součástí. Jejich výsledky dohromady poskytují důležitou informaci o celkovém pohybu léčiva v populaci, jsou podkladem pro analýzu racionality preskripce a farmakoekonomiku. Dále můžou být nástrojem pro odhad prevalence a incidence onemocnění. [2]

Analýza spotřeby léčiv v ČR má velký význam, na kterém se podílí například Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Pro studie spotřeby léčiv je důležitá databáze SÚKL. Avšak databáze SÚKL není jediným zdrojem pro hodnocení spotřeby léčiv. Mohou být využity i databáze zdravotních pojišťoven, data nemocničních nebo veřejných lékáren, nemocnic a ambulantních lékařů. [2]

2.2.1 Metodika hodnocení spotřeby léčiv

Spotřebu léčiv lze obecně hodnotit a vyjadřovat různými způsoby jako například v počtech balení, pacientů, definovaných denních dávek (DDD), předepsaných denních dávek (PDD), počtu preskripcí nebo ve finančních jednotkách. Avšak podle doporučení WHO je nejvhodnějším způsobem vyjadřování v DDD. [14]

DDD je definovaná jako průměrná denní udržovací dávka, která je obvykle podávána v hlavní indikaci u dospělých. Je potřeba zdůraznit, že DDD je jakýmsi mezinárodním kompromisem a nemusí odpovídat doporučené nebo předepsané denní dávce. Údaje o spotřebě se většinou vyjadřují v relativních jednotkách s přepočtem na konkrétní denominátor jako například v DDD na 1000 obyvatel a den (DID) nebo jako počet DDD na 100 lůžkodní u hospitalizovaných pacientů. [3]

Dále může být spotřeba vyjádřena jako DDD na 1000 pojištěnců a den v případě sledování spotřeby léčiv hrazených pojišťovnou. [14]

Hlavním nástrojem pro sledování a hodnocení spotřeby léčiv je systém ATC/DDD, kde ATC je anatomicko-terapeuticko-chemický systém pro klasifikaci léčiv. ATC klasifikace zahrnuje pět úrovní, kde jsou léčivé látky tříděny podle orgánových soustav, které ovlivňují, podle účinku a také podle chemické struktury. [14]

Důležitým principem systému ATC klasifikace je skutečnost, že léčivé látky jsou klasifikovány podle hlavního terapeutického použití. V případě využití léků pro více diagnóz nebo ovlivňování více orgánových soustav, komise WHO pro lékovou statistiku musí zvážit, zda léčivo bude mít jeden nebo více ATC kódů. [15]

ATC klasifikace umožňuje následnou agregaci dat při sledování spotřeby léčiv. Tento princip je striktně dodržován centrem WHO a poskytuje klasifikaci léčivých přípravků v různých zemích stejným způsobem. [16]

ATC/DDD metodika je důležitým nástrojem pro statistické hodnocení spotřeby léčiv a standardizaci lékových skupin. Dále také umožňuje srovnávat spotřebu mezi zeměmi, regiony, jednotlivými zdravotnickými zařízeními a porovnávat spotřebu v longitudinálních studiích. [16]

Je důležité poznamenat, že údaje z ATC/DDD systému nejsou stálé, ale jsou průběžně aktualizovány a každoročně upravovány spolupracujícím centrem WHO pro metodologii lékové statistiky se sídlem v Oslu. [14]

2.2.2 Hodnocení spotřeby biosimilars

Biosimilars jsou méně nákladné než originální biologické léčivé přípravky především z toho důvodu, že biosimilars nemusí projít intenzivním klinickým vývojovým procesem spojeným se schválením původního léčivého přípravku. Navíc biosimilars nepřinášejí vysoké náklady na marketing při vstupu na trh a také na post-marketingový výzkum a vývoj. Naopak přináší obrovskou příležitost pro úspory nákladů na léčbu. [17]

Potenciál pro úspory nákladů na biosimilární přípravky je nepochybný a jistý. Například, v roce 2014 byly ve Spojených státech amerických (USA) odhadnuté úspory ve výši 250 miliard dolarů do roku 2024, pokud by bylo schváleno 11 biosimilars.

Posouzení toho, kolik biosimilars v budoucnu můžou skutečně ušetřit je kombinací vysoce variabilních vlivů, jako jsou cenové předpoklady, marketing, patentové spory, léková a úhradová politika a regulační autority. Výraznou překážkou v zahájení léčby biosimilárními léčivými přípravky může být nejistota lékařů s jejich předepsáním pro extrapolované indikace. Podle evropských průzkumů se však situace může zlepšit s přibývajícými zkušenostmi s jejich předepisováním. V roce 2013, před uvedením prvního evropského biosimilárního léčivého přípravku infliximabu průzkum odhalil, že pouze 13 % gastroenterologů odpovědělo, že si byli velmi nebo zcela jisti v otázce jeho bezpečnosti a účinnosti. Následně, po 2 letech zkušenosti tato hodnota činila 47 %. [18]

Navíc dalším potenciálním problémem pro využití biosimilárních léčiv je může být imunogenicita. Kvůli vnitřní schopnosti bílkovin a biologických léčiv způsobovat závažnou nežádoucí reakci, musí být imunogenicita vždy sledovaná. Povaha imunitní odpovědi může záviset na mnoha faktorech, například na vlastnostech léčivého přípravku (změny struktury proteinu či tvorba agregátů při nevhodném skladování nebo transportu) nebo na faktorech souvisejících s léčbou (způsob podání a kontinuita léčebného režimu). [6] Tento problém se týká obzvláště pacientů v remisi,

kdy po zavedení biosimilárního léčiva, které je velmi podobné, ale není totožné s původním biologickým léčivem, dochází ke zhoršení tolerance a následnému zhoršení zdravotního stavu pacienta. [17]

Mezi faktory ovlivňující spotřebu léčiv ve zdravotnických zařízeních patří:

- sociodemografické a socioekonomické (například pohlaví, věk, roční příjem, vzdělání),
- související se zdravím (například zdravotní pojištění, chronická onemocnění, zdravotní riziko, životní styl, předchozí zkušenost s užíváním léčiv),
- související se zdravotnickým zařízením a personálem (například počet lůžek, dostupnost moderních vyšetřovacích a diagnostických metod, počet zdravotnických pracovníků). [19]

2.3 Přehled literatury a poznatků o spotřebě biosimilars

V následující části diplomové práce byly shrnuty výsledky několika jednotlivých studií spotřeby biosimilárních léčiv. Rešerše byla provedená s využitím bibliografické databáze PubMed a citační databáze Scopus. V databázi PubMed byla použita následující klíčová slova, včetně *Medical Subject Headings* termínů: „drug consumption“, „drug utilization“, „drug utilization review“, „biosimilars“. Nalezené studie byly hodnoceny většinou podle názvu a abstraktu, a následně podle plného textu.

Základní výsledky dosud publikovaných studií zabývajících se spotřebou biosimilars jsou znázorněné v přehledové tabulce (**Tabulka 1**).

Tabulka 1. Přehled dosud publikovaných studií zabývajících se spotřebou biosimilars k 1.4.2023

Autor a rok publikace	Období	Země	Zdroj dat	Analyzovaná léčiva	Výsledky
Tachkov K et al.; 2021 [20]	2015–2020	Bulharsko	Databáze zdravotního pojištění	Etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, rituximab, tolicizumab, secukinimab, tofacitinib, baricitinib, cetrolizumab	Signifikantní zvýšení celkové spotřeby z 0,657 na 2,395, DID mezi lety 2015–2019 ($p < 0,001$). Adalimumab byl hlavním používaným BSLP (21 % celkové spotřeby v roce 2019). U rituximabu zaznamenán nárůst spotřeby v roce 2018, kdy na trh vstoupil první BSLP.
Loiacono C et al.; 2012 [21]	2010–2011	Itálie	Nemocniční databáze preskripce	Erytropoetiny	V roce 2010 byla prevalence užívání epoetinů 5,5 na 1000 obyvatel v Messině. Spotřeba na epoetiny činila 3,58 DID. Spotřeba biosimilárních erytropoetinů činila 0,9 %.

Tabulka 1: pokračování z předchozí strany

Lee H et al.; 2020 [22]	2012–2018	Jižní Korea	Databáze zdravotní pojišťovny	Infliximab, rituximab, trastuzumab	BSLP infliximabu rychle pronikly na trh a dosáhly přibližně 30 % za 48 měsíců. Podíl spotřeby BSLP rituximabu a trastuzumabu narostly na přibližně 20 % za 12 měsíců. Úspory u infliximabu dle odhadu činily 82–114 milionů amerických dolarů během 6 let po vstupu BSLP na trh. U rituximabu a trastuzumabu – snížení celkových výdajů o přibližně 9–14 milionů amerických dolarů za méně než 2 roky.
Jensen T et al.; 2020 [23]	2015–2017	Dánsko	Databáze distributora a nemocničních lékáren	Infliximab, etanercept	Do dubna 2015 představoval BSLP Remsima 18,9 % celkové spotřeby infliximabu v DDD s nárůstem na 90,6 % v červenci 2015. A 97,6 % DDD v roce 2016. Po přechodu na Remsimu došlo k celkovému zvýšení spotřeby infliximabu. Později se BSLP Inflectra stal nejlevnější a od září do listopadu 2017 podíl na spotřebě infliximabu vzrostl na 98,5 %. BSLP Benepali představoval 15,3 % DDD etanerceptu v dubnu 2016 a v následujících měsících značně vzrostl na 84,2 % v roce 2017. Náklady na infliximab s přechodem na BSLP se snížily téměř o dvě třetiny.
Marciano I et al.; 2018 [24]	2009–2014	Itálie	Databáze údajů o výdeji léčiv	Somatropin	Celkový podíl uživatelů BSLP somatropinu byl nízký a činil 6,6 % v roce 2009 a 7,8 % v roce 2014.

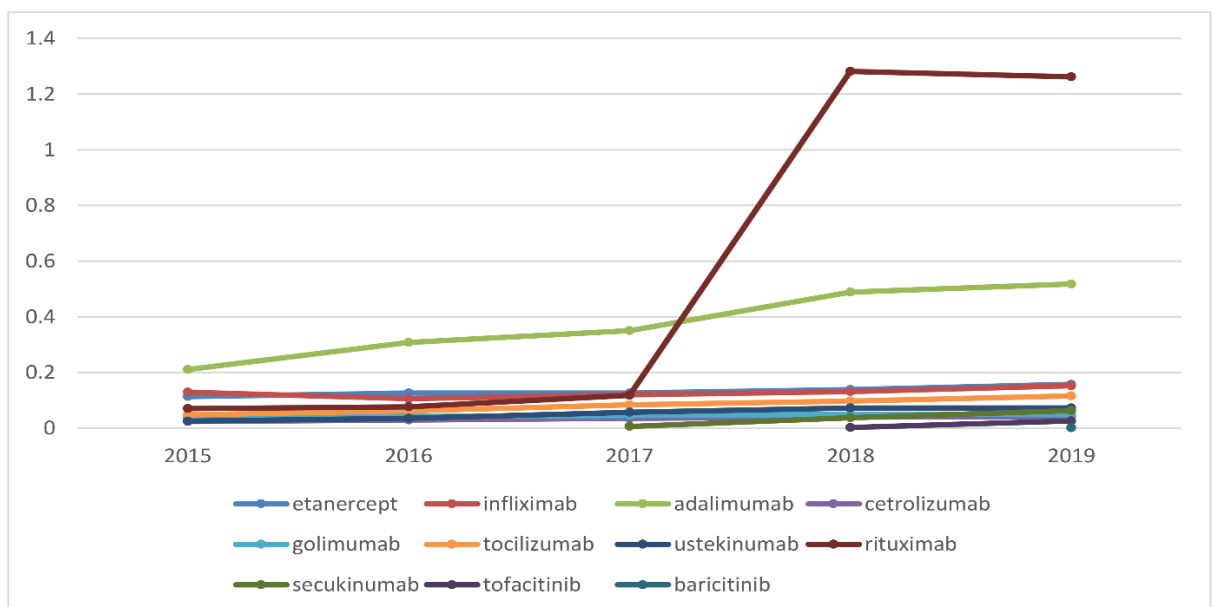
Tabulka 1: pokračování z předchozí strany

Sanfélix-Gimeno G et al.; 2018 [25]	2009	Španělsko	Databáze údajů o výdeji léčiv	Teriparatid, hormony příštítných tělísek a jejich analoga, bisfosfonáty, stroncium ranelát, raloxifen, přípravky obsahující kalcitonin	Průměrná spotřeba antiosteoporotik byla 116,8 DDD/1000W50/den. Hormony příštítných tělísek a jejich analoga včetně teriparatidu dosáhly spotřeby 1,6 DDD/1000W50/den.
Qian J.; 2021 [26]	2015–2018	USA	Databáze zdravotní pojišťovny	Filgrastim	Používání BSLP filgrastimu se zvýšilo na 49,1 %, 46 % a 38,7 % dle typu pojištění. Roční celkové výdaje Medicare se snížily o 5,1–28,1 % (dle typu pojištění) v roce 2018.
<p>Legenda: BSLP – biosimilární léčivý přípravek; DDD/1000W50/den – definovaná denní dávka na 1000 žen ve věku 50 let a starších; DID – definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den; GH – růstový hormon.</p>					

Z přehledu dosud provedených studií je patrné že biosimilars nabývají čím dál tím větší význam a zájem o uvádění těchto biologických léčivých přípravků na trh roste po celém světě. Jsou velice důležité pro snížení nákladů na zdravotní péči a zpřístupnění nových možností léčby.

Pro názornou představu zvyšující se spotřeby biosimilárních léčivých přípravků, je níže uveden obrázek (**Obrázek 1**). Zde je znázorněn strmý nárůst spotřeby rituximabu v DID hned po zavedení biosimilars na trh v roce 2018.

Obrázek 1. Spotřeba biologických chorobu modifikujících antirevmatik v definovaných denních dávkách na 1000 obyvatel a den mezi lety 2015–2020. Převzato z [20] a upraveno.



2.4 Poznatky o vybraných biosimilars a jejich vybraných indikacích

Výběr konkrétních biologických léčivých přípravků a biosimilars pro diplomovou práci byl proveden na základě jejich indikační šíře a s přihlédnutím k již dříve hodnoceným datům o spotřebě v jiných diplomových pracích zpracovaných na Katedře sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

2.4.1 Faktory stimulující granulocytární kolonie a jejich vybrané indikace

2.4.1.1 Filgrastim

Filgrastim, rekombinantní faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF), byl poprvé schválen v roce 1991. Po schválení prvního biosimilárního filgrastimu v roce 2008 je jich nyní k dispozici několik, což přináší potenciál pro lepší dostupnost léčby pro pacienty. [27]

Filgrastim je rekombinantní, methionylová forma lidského G-CSF, který stimuluje proliferaci, dozrávání a aktivaci neutrofilů. Filgrastim vykazuje nelineární farmakokinetiku a krátký biologický poločas (3,5 hodiny). Jeho biologická dostupnost po subkutánním podání je 60–70 %. [28]

K 6.6.2023 v ČR bylo registrováno sedm biosimilárních léčivých přípravků s obsahem filgrastimu (Accofil[®], Tevagrastim[®], Zarzio[®], Nivestim[®], Filgrastim Hexal[®], Grastofil[®], Ratiograstim[®]). Z toho byly k tomuto datu obchodované pouze Accofil[®], Tevagrastim[®] a Zarzio[®]. [29] Referenčním léčivým přípravkem je originální přípravek filgrastimu Neupogen[®] (Amgen, Nizozemí). [30] Dle SÚKL léčivý přípravek Neupogen[®] již od roku 2018 není v ČR registrován. [31]

Podle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) indikační spektrum filgrastimu zahrnuje:

- snížení výskytu infekce provázenou příznaky febrilní neutropenie u pacientů léčených myelosupresivní chemoterapií,
- zkrácení trvání neutropenie u pacientů s nemyeloidními malignitami a léčených myeloablativní chemoterapií s následnou transplantací kostní dřeně,

- minimalizace doby trvání horečky a doby do zotavení neutrofilů po indukční nebo konsolidační chemoterapii dospělých s akutní myeloidní leukémií,
- snížení výskytu a zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů s těžkým, chronickým deficitem neutrofilů,
- snížení trvání a závažnosti neutropenie u pacientů s radiačně indukovanou myelosupresí po radiační/nukleární příhodě (hematopoetický syndrom akutního radiačního syndromu),
- mobilizace progenitorových buněk z periferní krve pro odběr leukaferézou. [28]

Dle jednotlivých Souhrnů údajů o přípravku (SPC) se jednotlivé indikace registrovaných léčivých přípravků filgrastimu mezi sebou neliší. Mezi tyto indikace patří:

- zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění,
- zkrácení období neutropenie u pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně,
- mobilizace periferních progenitorových buněk z periferní krve,
- zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a délky trvání infekčních komplikací u dospělých pacientů nebo dětí s těžkou vrozenou, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají absolutní počet neutrofilů (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9 /l$ a těžké nebo opakované infekce v anamnéze,
- léčba přetrvávající neutropenie s ANC $\leq 1,0 \times 10^9 /l$ u pacientů s pokročilou formou infekce virem lidské imunodeficiency (HIV). [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]

Off-label indikace

Používání biosimilárních léčivých přípravků v off-label indikacích se dle FDA týká zejména terapie v oblasti pediatrie, onkologie a jiných vzácných onemocnění, kde jsou možnosti terapie podstatně omezené. Například je filgrastim předepisován pro léčbu symptomatické anémie u pacientů s myelodysplazií a imunitně podmíněnou kolitidou. [40]

Podle pokynů The National Comprehensive Cancer Network, filgrastim může být použit jako doplňková léčba myelodysplastického syndromu k látkám stimulujícím erytropoézu

nebo k lenalidomidu. [40] Off-label použití filgrastimu se také úspěšně prokázalo u příjemců transplantovaných ledvin pro zvrácení neutropenie. Po léčbě nebyly zaznamenány žádné případy infekce nebo akutní rejekce. [41] Další off-label indikace dle faktografických databází jsou uvedené v následující tabulce (**Tabulka 2**).

Tabulka 2. Přehled off-label indikací filgrastimu dle faktografických databází Micromedex a UpToDate. Převzato z [42, 43].

Indikace filgrastimu	Micromedex	UpToDate
Alkoholická hepatitida		+
Agranulocytóza	+	
Aplastická anémie	+	
Neutropenie u pokročilé HIV infekce, AIDS	+	+
Infekční onemocnění a jejich prevence	+	
Fanconiho anémie		+
Myelodysplastický syndrom	+	+
Preeklampsie s neutropenií	+	
Neutropenie při léčbě chronické hepatitidy C		+
Leukémie	+	
Mobilizace hematopoetických buněk pro autologní transplantaci u pacientů s ne Hodgkinovým lymfomem nebo mnohočetným myelomem		+
Mobilizace hematopoetických buněk při léčbě beta-talasemie betibeglogenem autotemcelem		+
Mobilizace hematopoetických buněk u zdravých dárců kmenových buněk periferní krve pro alogenní transplantaci		+
Febrilní neutropenie a její prevence u myeloidních malignit po transplantaci	+	
Samotná léčba febrilní neutropenie	+	
Legenda: AIDS – syndrom získaného selhání imunity; HIV – virus lidské imunodeficiency.		

Způsob podání se mezi těmito biosimilars neliší. Všude se používá buď subkutánního podávání, nebo intravenózního podávání v podobě 5 % infuzního roztoku glukózy. [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39] V tabulce níže (**Tabulka 3**) je zároveň uvedeno dávkování filgrastimu pro různé indikace. Jako příklad byl zvolen originální léčivý přípravek Neupogen®.

Tabulka 3. Dávkování léčivého přípravku Neupogen® dle Souhrnu údajů o přípravku. Převzato z [39].

Indikace	Dávkování
Zahájení cytotoxické chemoterapie	0,5 MU (5 µg)/kg/den (14–38 dní)
Myeloablativní léčba s následnou transplantací kostní dřeně	1,0 MU (10 µg)/kg/den (při ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l je léčba ukončená)
Mobilizace periferních progenitorových buněk u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní terapii s následnou autologní transplantací periferních progenitorových buněk	1,0 MU (10 µg)/kg/den (5–7 dní) 0,5 MU (5 µg)/kg/den (u pacientů po myelosupresivní chemoterapii po dobu, než se normalizuje počet neutrofilů)
Mobilizace periferních progenitorových buněk u zdravých dárců před alogenní transplantací periferních progenitorových buněk	1,0 MU (10 µg)/kg/den (4–5 dní)
Léčba těžké chronické neutropenie	<i>Vrozená:</i> 1,2 MU (12 µg)/kg/den (v jedné dávce nebo ve více dávkách) <i>Idiopatická nebo cyklická neutropenie:</i> 0,5 MU (5 µg)/kg/den (v jedné dávce nebo ve více dávkách)
Pacienti s HIV infekcí	0,1 MU (1 µg)/kg/den až 0,4 MU (4 µg)/kg/den s postupnou titrací 30 MU (300 µg)/den k udržení normálního počtu neutrofilů
Léčba dětí s těžkou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním	0,5 MU (5 µg)/kg/den
Legenda: HIV – virus lidské imunodeficience.	

Nežádoucí účinky filgrastimu

V přehledové tabulce (**Tabulka 4**) je uveden přehled NÚ, které jsou klasifikovány jako velmi časté a časté dle SPC.

Ve studii prováděné v Japonsku v letech 2014–2018 byl zkoumán bezpečnostní profil a rozdíl mezi originálním biologickým přípravkem filgrastimu a jeho biosimilars, kde bylo zaznamenáno 584 hlášení NÚ u originálního léčivého přípravku a 102 hlášení u biosimilars. Byly odhaleny signály u originálního filgrastimu jako například: selhání kostní dřeně, febrilní neutropenie, rezistence na lék, hypoxie, neutropenie, hypokalemie a snížení počtu leukocytů. U biosimilars byly těmito detekovanými signály například: selhání kostní dřeně, intersticiální plicní nemoc, febrilní neutropenie, hemofagocytární lymfocytóza, bolesti zad, peritonitida, akutní myeloidní leukemie, myelodysplastický syndrom, pyrexie. Základní rozdíl mezi těmito skupinami léků činil výskyt hypoxie a lékové rezistence u originálního filgrastimu a intersticiální plicní nemoc u biosimilars filgrastimu. Důvodem těchto rozdílů mohla být rozdílná anamnéza pacientů a imunogenicita. [44]

Tabulka 4. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků filgrastimu dle Souhrnů údajů o přípravku originálního léčivého přípravku Neupogen® a biosimilárního léčivého přípravku Zarzio® [34, 39]

Nežádoucí účinek	Neupogen®	Zarzio®
Anorexie	+	
Alopecie	+	+
Astenie	+	+
Anemie, trombocytopenie	+	+
Bolest hlavy	+	+
Bolest pohybového systému	+	
Bolest na hrudi	+	+
Bolest v místě vpichu	+	
Bronchitida, infekce horních cest dýchacích		+
Epistaxe	+	+
Dysurie, hematurie, infekce močových cest		+
Hemoptýza, dyspnoe, kašel, orofaryngeální bolest, orální bolest		+
Hepatomegalie	+	+
Hypertenze, hypotenze		+
Hyperurikémie	+	
Insomnie		+
Kožní vaskulitida	+	
Mukozitida, pyrexie		+
Muskuloskeletální bolest, svalové spasmy		+
Osteoporóza	+	
Periferní edém		+
Pokles hladiny hemoglobinu		+
Poruchy sleziny	+	
Průjem	+	+
Reakce na transfuzi		+
Sepse		+
Snížená chuť k jídlu		+
Snížení glukózy v krvi	+	
Splenomegalie		+
Únava, malátnost		+
Vyrážka	+	+
Zácpa		+
Závratě, hypestezie, parestezie		+
Zvracení, nauzea		+
Zvýšení alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy v krvi	+	+

2.4.1.2 Pegfilgrastim

Pegfilgrastim je dlouhodobě působící forma filgrastimu. Je to rekombinantní methionyllová forma G-CSF, na který je kovalentně navázaná molekula polyethylenglykolu. Podobně jako filgrastim, i pegfilgrastim zvyšuje proliferaci a diferenciaci neutrofilů z progenitorových buněk, indukuje zrání a zlepšuje přežití zralých neutrofilů, čímž následně zvyšuje celkový počet neutrofilů. Tento rozdíl v délce trvání účinku byl přisuzován rozdílům ve farmakokinetických vlastnostech těchto dvou léčiv, zejména v kinetice absorpce a mechanismu clearance. Pegfilgrastim má po subkutánním podání biologickou dostupnost (60–70 %), a podává se pouze subkutánně. I když je vstřebávání pegfilgrastimu pomalejší, přispívá to k trvalejšímu účinku a lze ho podávat jednou za cyklus chemoterapie (2–3 týdny). [45]

Ke dni 6. 6. 2023 bylo v ČR registrovaných osm biosimilárních léčivých přípravků s obsahem pegfilgrastimu (Fulphila[®], Pelgraz[®], Ziextenzo[®], Cegfila[®], Grasustek[®], Nyvepria[®], Pelmeg[®], Stimufend[®]), včetně originálního biologického přípravku Neulasta[®]. Z toho obchodované byly pouze Fulphila[®], Pelgraz[®] a Ziextenzo[®]. [29]

Podle FDA indikační spektrum pegfilgrastimu zahrnuje:

- snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů, kteří dostávají myelosupresivní chemoterapii,
 - zvýšení přežití pacientů s hematopoetickým syndromem akutní nemoci z ozáření.
- [46]

Dle SPC jednotlivých léčivých přípravků je indikační spektrum pegfilgrastimu stejné s použitím pro zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu). Jsou určeny výhradně k subkutánnímu podání (do stehna, břicha nebo horní části paže). [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]

Dle databáze Micromedex je jedinou **off-label** indikací pegfilgrastimu užití při odběru periferních kmenových buněk před autologní transplantací kmenových buněk. [56]

Subkutánní dávka pegfilgrastimu činí 6 mg jednorázově na jeden chemoterapeutický cyklus, a to zejména u pacientů s hmotností nad 45 kg. Jeho použití je vhodné u třítydenního chemoterapeutického režimu. [57, 50]

Nežádoucí účinky pegfilgrastimu

V přehledové tabulce (**Tabulka 5**) je uveden přehled NÚ, které jsou klasifikovány jako velmi časté a časté dle SPC. Jako příklad byl použit originální biologický léčivý přípravek Neulasta® a biosimilární léčivý přípravek Pelgraz®.

Tabulka 5. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků pegfilgrastimu dle Souhrnů údajů o přípravku originálního léčivého přípravku Neulasta® a biosimilárního léčivého přípravku Pelgraz® [48, 50]

Nežádoucí účinek	Neulasta®	Pelgraz®
Bolest hlavy	+	+
Bolest kostí	+	+
Bolest krku	+	+
Bolest zad	+	+
Bolest v místě injekce	+	+
Leukocytóza	+	+
Muskuloskeletální bolest (myalgie, artralgie, bolest končetin)	+	+
Nauzea	+	+
Nekardiální bolest na hrudi	+	+
Trombocytopenie	+	+

2.4.1.3 Lipegfilgrastim

Lipegfilgrastim je pegylovaný rekombinantní G-CSF, schválený EMA v červenci 2013. Lipegfilgrastim je syntetizován pomocí vysoce specifické glykopegylační technologie. [58] Na rozdíl od pegfilgrastimu, který je syntetizován standardní pegylací přímo na aminokyselinu, lipegfilgrastim je tvořen metoxypolyetylénglykolem, připojeným na místo glykosylace v rámci polypeptidového řetězce filgrastimu enzymově zprostředkovanou glykopegylací. [58,59] Tato odlišná struktura lipegfilgrastimu poskytuje odlišné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti a zprostředkovává delší biologický poločas ve srovnání s pegfilgrastimem. [58]

Ke dni 8. 6. 2023 byl v ČR registrován jeden léčivý přípravek s obsahem lipegfilgrastimu (Lonquex®). [29] Byl schválen jak pro dospělé, tak i pro děti od 2 let. Z důvodu méně častého dávkování a nižší léčebné zátěže oproti filgrastimu je podávání lipegfilgrastimu výhodné zejména u dětí. [60]

Podle FDA doporučení indikační spektrum lipegfilgrastimu zahrnuje:

- febrilní neutropenii a její prevenci u nemyeloidních malignit po myelosupresivní chemoterapii,
- závažnou neutropenii a její prevenci u nemyeloidních malignit po myelosupresivní chemoterapii. [61]

Dle SPC mezi indikace lipegfilgrastimu patří:

- léčba dospělých a dětí ve věku 2 let a starších ke zkrácení doby trvání neutropenie,
- snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů). [62]

Mezi **off-label** indikace lipegfilgrastimu může patřit:

- mobilizace periferních progenitorových buněk,
- použití ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně,
- použití jiného způsobu podání než subkutánního. [63]

Lipegfilgrastim je aplikován jenom subkutánně. Bylo zjištěno, že biologická dostupnost lipegfilgrastimu je nižší po aplikaci do stehna, než po aplikaci do horní části paže nebo břicha. Maximální koncentrace lipegfilgrastimu v krvi bylo dosaženo po 30–36 hodinách po podání a biologický poločas činil 32–62 hodiny, což bylo o 7–10 hodin delší než při stejné dávce pegfilgrastimu 100 µg/kg. [64]

Prodloužený biologický poločas lipegfilgrastimu umožňuje jeho podávání jednou za chemoterapeutický cyklus. Lipegfilgrastim představuje účinnou alternativu dlouhodobě působícího G-CSF. [65] Dávkování lipegfilgrastimu je totožné jako u pegfilgrastimu a činí 6 mg v jednom chemoterapeutickém cyklu s podáním alespoň 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. [62]

Nežádoucí účinky lipegfilgrastimu

V přehledové tabulce (**Tabulka 6**) je uveden přehled NÚ, které jsou klasifikovány jako velmi časté a časté dle SPC.

Tabulka 6. Přehled nežádoucích účinků lipegfilgrastimu dle Souhrnu údajů o přípravku [62]

Nežádoucí účinek
Bolest hlavy
Bolest na hrudi
Hemoptýza
Hypokalemie
Kožní reakce
Muskuloskeletální bolest
Nauzea
Trombocytopenie

2.4.1.4 Použití u neutropenie a febrilní neutropenie v onkologii

Nejčastější indikací G-CSF je právě léčba febrilní neutropenie (FN) v důsledku chemoterapie. Zavedení G-CSF do praxe výrazně rozšířilo možnosti v rámci onkologické léčby a primární profylaxe, kde riziko FN převyšuje 20 %. [30]

FN je definovaná jako závažný, život ohrožující stav s tělesnou teplotou překračující 38,3 °C měřenou orálně nebo vyšší než 38,0 °C ve dvou měřeních za sebou v průběhu dvou hodin s absolutním počtem neutrofilů (ANC) $< 0,5 \times 10^9/l$. Patří k nejzávažnějším komplikacím onkologické léčby, zejména hematoonkologické, s vysokým procentem úmrtí. [66, 67] FN může mít za následek oddálení léčby a snižování dávek, čímž omezuje účinnost protinádorové léčby a ovlivňuje míru přežití pacientů. [66]

FN odráží buď neinfekční stav (transfuzní reakce, léková toxicita, alergie na léčivo, horečka související s nádorem) nebo infekci se zvýšeným rizikem život ohrožujících komplikací (sepsy, šok). Incidence FN úzce souvisí se zdravotním stavem pacientů, charakteristikou maligního onemocnění, jeho léčbou a s antibiotickou profylaxí. [68]

Je známo, že až 95 % pacientů léčených intenzivní terapií pro akutní leukémii je vysoce rizikových pro výskyt FN. [68] Existuje jasná souvislost mezi intenzitou chemoterapie a závažnosti neutropenie. Z hlediska incidence FN lze různé chemoterapeutické režimy klasifikovat jako: vysoce rizikové ($> 20\%$), středně rizikové (10–20 %) a nízko rizikové ($< 10\%$). [69]

Mezi další rizikové faktory FN patří:

- věk (zejména u starších pacientů),
- míra progresivity onemocnění,
- FN v anamnéze,
- kardiovaskulární onemocnění a další komorbidity,
- mukozitida,
- absence antibiotické profylaxe,
- přítomnost bakteriémie a ložiskové infekce. [69]

Doporučené postupy léčby FN

Léčbě a určení rizik (**Tabulka 7**) předchází vstupní vyšetření, zahrnující například fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, teploty, dechové frekvence, laboratorní vyšetření (základní biochemie, koagulace, moč, sediment), zobrazovací metody, mikrobiologické vyšetření (odběr hemokultur, stěry, kultivace) a serologické vyšetření. [70]

Tabulka 7. Doporučené postupy léčby febrilní neutropenie podle rizikovosti. Převzato z [70] a upraveno.

Nízké riziko rozvoje komplikací	Vysoké riziko rozvoje komplikací (hemodynamicky stabilizovaný pacient)	Vysoké riziko rozvoje komplikací (pacient s projevy sepse)
<p>Podle rizikovosti zvážit, zda se bude jednat o domácí péči nebo hospitalizaci.</p> <p><i>Nemocniční léčba</i> zahrnuje empirickou antibiotickou léčbu, a to buď podání dvojkombinace (p.o./i.v.) co-amoxicilin (co-ampicilin) a ciprofloxacin (gentamicin) nebo monoterapii (i.v.) piperacilin/tazobaktam (cefoperazon/sulbaktam).</p> <p>Podávání G-CSF u této skupiny pacientů není doporučeno.</p> <p><i>Režimová opatření:</i> během 48 hodin od přijetí monitorovat vitální funkce, teplotu po 4 hodinách, bilanci tekutin po 12 hodinách, příjem tekutin nad 3l/denně. Sledování pacienta, vyhodnocení léčby za 3 dny.</p>	<p>Léčba těchto pacientů probíhá vždy v nemocničním prostředí.</p> <p><i>Nemocniční léčba</i> zahrnuje empirickou léčbu širokospektrými antibiotiky: cefalosporiny III., IV. Generace nebo piperacilin/tazobaktam (karbapenem). Meropenem je podáván u závažných stavů. Při podezření na atypické patogeny používají se aminoglykosidy nebo ciprofloxacin. Vankomycin (teikoplanin) – u klinicky závažných stavů (katérová infekce, těžká mukositida, při průkazu infekce G+ bakteriemi).</p> <p>Podávání G-CSF u této skupiny pacientů je opodstatněné a týká se zejména pacientů: hemodynamicky nestabilizovaných, s rizikem toxicity onkologické terapie, polymorbidních nad 60 let. Dále následuje monitoring stavů pacienta (selhání léčby, NÚ léčiv, druhotné infekce) se zhodnocením výsledků léčby za 3 dny.</p>	<p><i>Projevy sepse:</i> systolický tlak <90mmHg., tachypnoe >20/min, tachykardie > 90/min, oligurie <25 ml/h, laktátová acidóza, akutní mentální alterace.</p> <p><i>Nemocniční léčba</i> zahrnuje cefalosporiny III. či IV. generace nebo piperacilin/tazobaktam (karbapenem – meropenem, imipenem/cilastatin) a aminoglykosidy, glykopeptidy.</p> <p><i>Podpůrná léčba:</i> hydratace, vasopresorická léčba při přetrvávající hypotenzi (noradrenalin, dopamin), kortikosteroidy, oxygenoterapie, kompenzace anemie, G-CSF (filgrastim), nízkomolekulární heparin.</p> <p><i>Režimová opatření:</i> monitoring vitálních funkcí a laboratorních parametrů, katetrizace centrální žíly, izolace, odběry hemokultur dvakrát denně.</p>
<p>Legenda: G-CSF – faktor stimulující granulocytární kolonie; NÚ – nežádoucí účinky.</p>		

Faktory stimulující kolonie granulocytů při FN

G-CSF jsou nezbytné pro udržení normální hladiny neutrofilů v krvi. Působí na všechny fáze jejich vývoje a zlepšují přežití zralých neutrofilů. G-CSF se používají u onkologických pacientů buď v primární prevenci, kde je léčba zahájena před nástupem neutropenie, nebo v sekundární prevenci, kdy jsou G-CSF podávány po chemoterapií indukované neutropenii. [71]

Randomizované studie prokázaly, že podávání G-CSF zkracuje délku trvání neutropenie, zvyšuje terapeutickou účinnost současné antibiotické léčby a také zkracuje celkovou délku hospitalizace. Oficiální evropská a americká doporučení se shodují na tom, že G-CSF by měly být podávány v primární prevenci, pokud je celkové riziko FN $\geq 20\%$. [72]

Mezi doporučené indikace G-CSF dle Modré knihy České onkologické společnosti patří:

- komplikovaná febrilní neutropenie (provázená multiorgánovou dysfunkcí, kardiopulmonálním selháváním, invazivní mykotickou infekcí, zánětlivou infiltrací plicní tkáně),
- protrahovaná neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$,
- pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- pokles CD4+ lymfocytů $\leq 0,2 \times 10^9/l$,
- febrilní neutropenie u rizikových pacientů (přítomnost dvou a více komorbidit, věk nad 65 let, přítomnost akutní infekce nebo otevřené rány, renální selhání, hypotenze, arytmie, febrilní neutropenie vzniklá během hospitalizace). [57]

Podávání G-CSF při myelosupresivní chemoterapii vede k významnému snížení mortality a celkových nákladů na léčbu. Bylo taktéž prokázáno, že podávání G-CSF v kombinaci s antibiotickou profylaxí výrazně snížilo výskyt FN u středně a vysoce rizikových pacientů. Avšak neexistují žádné důkazy o prospěšnosti profylaktického podávání G-CSF u pacientů s nízkým rizikem výskytu FN ($< 10\%$). [73]

Antibiotická léčba při FN

V posledních několika dekádách došlo k výraznému zlepšení onkologické terapie, snížení mortality a morbidit nemocných s FN zavedením nových léčiv, monoklonálních protilátek, antiinfekčních preparátů a také nových diagnostických metod. Avšak největší

problém pacientů s FN představuje sekundární defekt imunity spojený s deficitem granulocytů. Z toho důvodu jsou nemocní vystaveni závažnému riziku infekčních komplikací i přes zlepšení výsledků onkologické léčby. [74]

Pokroky v úspěšné léčbě FN za posledních 50 let jsou většinou způsobeny vývojem empirických antibiotických režimů. Tyto profylaktické režimy jsou zaměřené zejména na původce *Pseudomonas aeruginosa* a další gramnegativní bakterie. [75]

Antibiotická léčba by měla být podávána v následujících případech: léčba akutní leukemie, vysokodávkový chemoterapeutický režim u solidních nádorů a během prvního cyklu léčby lymfomů. [73]

Při stanovení diagnózy FN je nutné okamžité zahájení empirické léčby antibiotiky a další podpůrné terapie, a to bezprostředně po vzniku horečky. Výběr antibiotické terapie závisí na rizikových faktorech pacienta a většinou se jedná o kombináční terapii, například širokospektrého beta-laktamového antibiotika s protipseudomonádovým účinkem a aminoglykosidů. [74]

Pro své široké antimikrobiální spektrum a bezpečnost se v profylaktické antibiotické terapii používají také fluorochinolony, které významně snižují počet infekčních epizod během neutropenie. Fluorochinolony jsou přínosné zejména u pacientů se solidními nádory a lymfomy. Hlavním problémem však zůstává vznik antibiotické rezistence. [73]

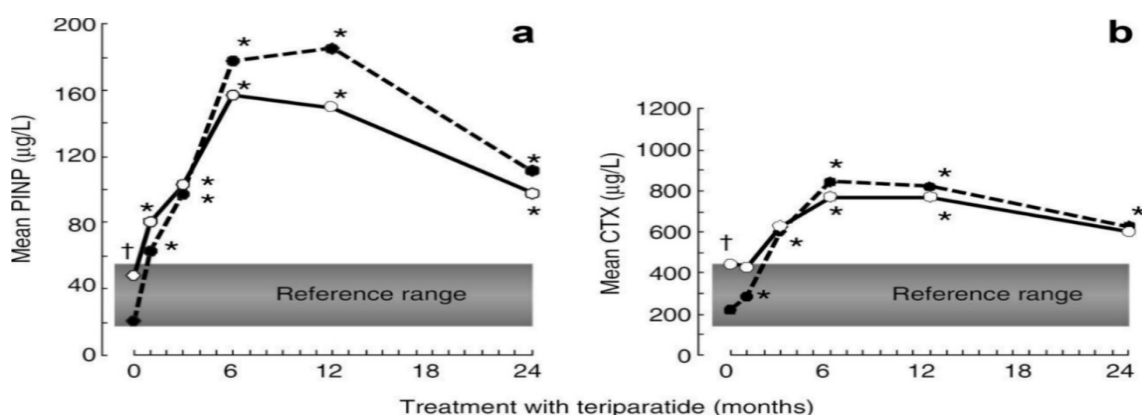
2.4.2 Teriparatid a denosumab

2.4.2.1 Teriparatid

Teriparatid je fragment lidského parathormonu (PTH), který má společně s endogenním PTH vysokou afinitu k povrchovým receptorům osteoblastů a renálních tubulárních buněk. Na rozdíl od antiresorpčních látek, které zvyšují densitu kostního minerálu (BMD) inhibicí kostní resorpce, teriparatid stimuluje novotvorbu kosti zvýšením produkce osteoblastů, reabsorpcí vápníku a vylučováním fosfátů. Teriparatid byl schválen pro léčbu pacientů s osteoporózou, kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku zlomenin včetně žen po menopauze, a pro glukokortikoidy indukovanou osteoporózu. V klinických studiích byla prokázána účinnost teriparatidu také u zvyšování hladin markerů kostního obratu u mužské idiopatické nebo hypogonadální osteoporózy. [76]

Biochemické markery kostního obratu byly studovány v mnoha klinických studiích s teriparatidem. Referenčním standardem biochemického markeru tvorby kosti je N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) a za referenční standard pro kostní resorpci je považován C-terminální zesítující telopeptid kolagenu typu I (CTX). Dostupné údaje z klinických studií (**Obrázek 2**) ukazují, že během 24 měsíců léčby teriparatidem tvorba kosti převládala nad kostní resorpcí, a to jak u žen dříve léčených alendronátem, tak u žen, které předtím nebyly léčeny léčivými na osteoporózu. [77]

Obrázek 2. Změny biochemických markerů kostního obratu u pacientů léčených teriparatidem. *Plné čáry* označují pacienty dosud neléčené a *tečkované čáry* – pacienty, dříve léčené alendronátem. Převzato z [77].



CTX – C-terminální zesítující telopeptid kolagenu typu I; PINP – N-terminální propeptid prokolagenu typu I

Podle databáze SÚKL bylo v ČR k 18. 8. 2023 registrovaných několik biosimilárních léčivých přípravků s obsahem teriparatidu (Terrosa[®], Movymia[®], Sondelbay[®], Kauliv[®], Livogiva[®], Teriparatide Sun[®]) a jejich referenční biologický přípravek Forsteo[®]. Obchodované byly pouze Forsteo[®], Movymia[®], Sondelbay[®] a Terrosa[®]. [29]

V roce 2017 byl schválen biosimilární léčivý přípravek pod obchodním názvem Terrosa[®] Evropskou komisí jako jeden z prvních přípravků teriparatidu. Referenční biologický přípravek byl schválen FDA v listopadu 2002 a v červnu 2003 ho schválila EMA pod obchodním názvem Forsteo[®]. [78]

Podle FDA indikační spektrum teriparatidu zahrnuje:

- léčbu osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem zlomenin,
- nárůst kostní hmoty u mužů s primární nebo hypogonadální osteoporózou s vysokým rizikem zlomenin,
- léčbu mužů a žen se systémovou glukokortikoidy indukovanou osteoporózou s vysokým rizikem zlomenin. [79]

Dle SPC všechny registrované biosimilární přípravky s obsahem teriparatidu zahrnují stejné indikační spektrum, které je shodné s indikačním spektrem jejich referenčního biologického přípravku Forsteo[®], a to:

- léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen,
- léčbu osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin,
- léčbu osteoporózy u žen a mužů spojenou s trvalou terapií systémovými glukokortikoidy. [80, 81, 82, 83, 84, 85, 86]

Doporučená dávka teriparatidu je 20 µg. [80] Způsob podání pomocí subkutánní injekce do stehna nebo do břicha jedenkrát denně je shodný u všech léčivých přípravků s teriparatidem. Maximální celková délka léčby činí 24 měsíců a nemá být v průběhu života pacienta znovu opakovaná. Iniciální dávka by se měla podávat v prostředí, kde bude pacientovi poskytnutá možnost zaujmout polohu vsedě nebo vleže z důvodu rizika ortostatické hypotenze po aplikaci. [87]

Délka podávání teriparatidu je omezená na dva roky z důvodu rizika vzniku osteosarkomu po této léčbě. Teriparatid by měl být ze začátku podáván v monoterapii, protože bylo prokázáno snížení jeho účinnosti v kombinaci s jinými antiresorpčními léčivy. Po skončení dvouleté léčby teriparatidem je doporučována léčba bisfosfonáty k udržení lepší BMD. [88]

Nežádoucí účinky teriparatidu

V přehledové tabulce (**Tabulka 8**) je uveden přehled velmi častých a častých NÚ, spojených s užíváním teriparatidu. Jako příklad byl zvolen originální biologický léčivý přípravek Forsteo®.

Tabulka 8. Přehled nežádoucích účinků teriparatidu dle Souhrnu údajů o přípravku [80]

Nežádoucí účinek
Anemie
Astenie
Bolest hlavy
Bolest končetin
Bolest na hrudi
Deprese
Dyspnoe
Gastroezofageální reflux
Hiátová hernie
Hypercholesterolémie
Hypotenze
Nauzea
Palpitace
Reakce v místě aplikace zahrnující bolest, otok, erytém, ohraničenou modřinu v místě vpichu
Svalové křeče
Svědění a slabé krvácení v místě vpichu
Synkopa
Vertigo
Zánět sedacího nervu
Závrať
Zvýšené pocení
Zvracení

2.4.2.2 Denosumab

Denosumab je plně lidská monoklonální protilátka s vysokou afinitou k receptorovému aktivátoru ligandu nukleárního faktoru kappa B (RANKL). Molekula denosumabu přímo inhibuje dráhu RANKL, která je zodpovědná za aktivaci, funkci a přežití osteoklastů. [89]

Mezi klinické účinky denosumabu patří:

- snížení kostní resorpce selektivním působením na RANKL,
- snížení rizika vertebrálních a non-vertebrálních zlomenin a zlomenin kyčle,
- zvýšení BMD více než při léčbě bisfosfonáty,
- zvýšení pevnosti trabekulární a kortikální kosti. [90]

Ke dni 10. 6. 2023 v ČR byly registrované a obchodované dva originální biologické přípravky s obsahem denosumabu (Prolia® 60 mg a Xgeva® 120 mg). [29] Jejich rozdílné indikační spektrum je znázorněno v tabulce níže (**Tabulka 9**). V současné době není v ČR registrován žádný biosimilární léčivý přípravek denosumabu. [91, 92]

Tabulka 9. Srovnání indikací denosumabu dle Souhrnů údajů o přípravku a faktografických databází Micromedex a UpToDate [91, 92, 93, 94]

Indikace	SPC		Micromedex	UpToDate
	Prolia®	Xgeva®		
Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem zlomenin	+		+	+
Prevence skeletálních příhod u dospělých s pokročilými kostními malignitami		+	+	+
Léčba úbytku kostní hmoty z důvodu hormonální ablace mužů s rakovinou prostaty	+		+	+
Léčba úbytku kostní hmoty, vzniklého jako následek dlouhodobé systémové léčby glukokortikoidy	+		+	+
Nereseabilní velkobuněčný kostní nádor u dospělých a dospívajících		+	+	+
Prevence skeletálních příhod u pacientů s mnohočetným myelomem			+	+
Úbytek kostní hmoty u žen jako následek terapie rakoviny prsů inhibitory aromatázy			+	+
Maligní hyperkalcémie refrakterní na aplikaci bisfosfonátů			+	+
Legenda: SPC – souhrn údajů o přípravku.				

Denosumab se podává formou subkutánní injekce v doporučené dávce 60 mg jednou za šest měsíců u přípravku Prolia® nebo 120 mg jednou za čtyři týdny u přípravku Xgeva® a je obvykle dobře snášen. [90, 91, 92]

Nežádoucí účinky denosumabu

V tabulce níže (**Tabulka 10**) je uveden přehled velmi častých a častých NÚ, spojených s užíváním denosumabu, a to zvláště pro každý registrovaný léčivý přípravek – Prolia® a Xgeva®.

Tabulka 10. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků jednotlivých biologických přípravků denosumabu dle Souhrnů údajů o přípravku [91, 92]

Nežádoucí účinek	Prolia®	Xgeva®
Infekce močových cest a horních cest dýchacích	+	
Dyspnoe		+
Ischias	+	
Zácpa	+	
Břišní potíže	+	
Průjem		+
Nově vzniklá malignita		+
Vyrážka, ekzém	+	
Alopecie	+	
Hypokalcemie, hypofosfatémie		+
Bolesti končetin, muskuloskeletální bolest	+	+
Extrakce zubů		+
Hyperhidróza		+
Osteonekróza čelisti	(vzácné)	+

2.4.2.3 Použití u osteoporózy

Osteoporóza (řidnutí kostí) je chronické onemocnění kostry. Definice osteoporózy byla původně formulována na konferenci WHO v roce 1993 jako „systémové kosterní onemocnění charakterizované snížením kostní hmoty a změněnou architekturou kostní tkáně, což následně vede ke zvýšené křehkosti kostí a riziku zlomenin.“ Osteoporóza je charakteristická nízkou BMD a ztrátou strukturálních, biomechanických vlastností, které jsou důležité k udržení kostní homeostázy. [95]

Osteoporóza je nejčastějším metabolickým onemocněním postihujícím kosti a podle získaných údajů osteoporózou trpí 330 tisíc žen a více než 100 tisíc mužů v ČR. Riziko zlomenin se zvyšuje s rostoucím věkem a předpokládá se, že do roku 2025 se incidence osteoporotických zlomenin zvýší o 29 %. [96] Příčiny vzniku osteoporózy jsou uvedené v tabulce níže (**Tabulka 11**).

Tabulka 11. Příčiny vzniku osteoporózy [97, 98, 99]

Primární	Sekundární
Postmenopauzální osteoporóza	Nadměrný příjem alkoholu, kávy, kouření
Senilní osteoporóza	Hypogonadismus, hypopituitarismus, akromegalie
Juvenilní osteoporóza	Diabetes mellitus
	Hypertyreóza, hypotyreóza, hyperparatyreóza
	Dlouhodobá imobilizace, malnutrice
	Onemocnění jater, Cushingův syndrom, Addisonova choroba
	Léky indukovaná (například glukokortikoidy, inhibitory kalcineurinu, inhibitory aromatázy, SSRI, warfarin, heparin, progesteron, lithium, antacida)
Legenda: SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu.	

WHO stanovila diagnostická kritéria pro osteoporózu, která jsou založená na měření kostní denzity pomocí osteodenzitometrie. Bývají vyjádřena v relativních termínech jako T-skóre (počet standardních odchylek nad nebo pod střední hodnotu BMD pro mladé jedince) a Z-skóre (počet standardních odchylek od průměrné hodnoty BMD osob stejného věku a pohlaví). Diagnóza osteoporózy je stanovena, pokud je definovaná ztráta BMD o 2,5 standardních odchylek nebo více pod stanoveným průměrem. [100, 101]

Základní diagnostické metody pro určení diagnózy osteoporózy zahrnují anamnézu, klinické vyšetření výšky, zobrazovací metody (kostní denzitometrie, skiografie páteře) a laboratorní metody (stanovení sérové koncentrace vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy, kreatininu, krevního obrazu, sedimentace erytrocytů, albuminu, sérového PTH a dalších). Dále je možné doplnit vyšetření stanovením hodnot PINP (marker novotvorby kostí) a CTX (marker kostní resorpce). Tyto hodnoty jsou vypovídající pro hodnocení celkové aktivity kostní přestavby. [96]

Terapie osteoporózy

V terapii osteoporózy se používají antiresorpční (antiremodelační) léčiva, které tlumí kostní resorpci osteoklastů, zvyšují objem kostní hmoty a z dlouhodobého hlediska jsou charakteristické svým antikatabolickým účinkem vedoucím ke zpomalení úbytku kostní hmoty a k mineralizaci organické kostní tkáně. Mezi antiresorpční léčiva patří estrogeny, tibolon, raloxifen, bisfosfonáty (alendronát, risedronát, ibandronát, kyselina zoledronová), denosumab a stroncium-ranelát. [96]

Estrogeny (přírodní nebo polysyntetické) patří mezi hormonální substituční terapii (HRT) žen s dokumentovanou osteoporózou po menopauze nebo s hypogonadismem. Výsledky epidemiologických studií svědčí o tom, že dlouhodobé podávání estrogenů významně snižuje incidenci zlomenin obratlů, předloktí a proximálního femuru. Avšak nevýhodou dlouhodobé substituce estrogeny je zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění a karcinomu prsu (o 26 %). [102]

Tibolon je syntetický analog steroidních hormonů s kombinovanými estrogenními, progestinovými a androgenními účinky. Brání úbytku kostní hmoty a udržuje integritu

skeletu u žen po menopauze. [103] Tibolon výrazně snižuje výskyt zlomenin obratlů, ale kvůli riziku cerebrovaskulárních příhod není vhodný u starších pacientek pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. [96]

Raloxifen patří mezi selektivní modulátory estrogenových receptorů. Podle cílové tkáně, kterou ovlivňuje, působí buď jako agonista na estrogenových receptorech (kosti, játra) nebo jako antagonist (prsa). Raloxifen má pozitivní vliv na BMD, zejména v oblasti bederní páteře a v oblasti proximálního femuru. Avšak v ČR jsou léčivé přípravky s raloxifenem dostupné pouze v rámci mimořádného dovozu. [96, 102]

Bisfosfonáty jsou syntetické látky strukturně podobné pyrofosfátům. Mezi jejich hlavní účinky patří inhibice odbourávání kostní hmoty, inhibice zrání prekurzorů osteoklastů, zvýšení délky života osteoblastů a snížení počtu osteoklastů přímým cytotoxickým působením. [102] Největší vliv na snížení rizika zlomenin je dokumentován u alendronátu a kyseliny zoledronové při terapii trvající 3–10 let. Z výsledků klinických studií vyplývá, že nejvhodnější je dlouhodobá terapie bisfosfonáty: alendronát – deset let, kyselina zoledronová – šest let (pouze u pacientů s vysokým rizikem zlomenin). U ostatních představitelů bisfosfonátů stačí léčba po dobu 3–5 let. [96] Dávkovací režim bisfosfonátů: alendronát, risedronát – jednou týdně perorálně, ibandronát – jednou měsíčně formou perorální aplikace nebo jednou za tři měsíce intravenózně, kyselina zoledronová – jednou ročně formou intravenózní aplikace. [96]

Denosumab je první lék biologického původu v léčbě osteoporózy s cíleným působením na mechanismus remodelace kostí. Léčba denosumabem patří k alternativní léčbě osteoporózy a vede k nárůstu BMD působením na RANKL. Tato léčba zahrnuje subkutánní podávání dvakrát ročně a vykazuje účinnost a bezpečnost po dobu deseti let. [102]

Stroncium-ranelát je dvojmocný kation stroncia vázaný na nosič organického původu. Patří mezi antiresorpční léčiva s účinkem na kostní resorpci a kostní novotvorbu. V terapeutické dávce 2 g denně po dobu tří let snižuje riziko zlomenin u postmenopauzálních žen. V roce 2012 byl také schválen pro léčbu osteoporózy u mužů. [96, 102]

Teriparatid (derivát PTH) má osteoanabolický a komplexní účinek na osteoblasty. Mezi jeho hlavní funkce patří: zvyšování kostní hmoty, zlepšení kostní mikroarchitektury, snížení rizika obratlových a neobratlových fraktur. Teriparatid se aplikuje jednou denně (v dávce 20 µg) formou subkutánní injekce a je dobře tolerován. Nejeefektivnější délka terapie teriparatidem činí 18–24 měsíců. Po ukončení léčby teriparatidem je nutné pokračovat anti-resorpční léčbou s cílem udržet množství kostní hmoty na vyšší úrovni. [96, 102]

Výsledky randomizované kontrolované studie trvající 24 měsíců, které se zúčastnilo 94 žen s diagnózou postmenopauzální osteoporózy, prokázaly významný profit z kombinací léčby teriparatidem a denosumabem. Tato kombinace výrazně zvyšuje BMD krčku stehenní kosti, kyčle a páteře, a to mnohonásobně více než samostatné podávání těchto léčiv nebo jakákoliv v současnosti dostupná léčba. [104]

Režimová opatření při léčbě osteoporózy

Nefarmakologická léčba osteoporózy zahrnuje fyzickou aktivitu, odvykání kouření, omezení užívání alkoholu a kofeinu a prevence pádů. [105]

Je důležité také zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Pacienti by měli užívat vápník v dávce: 1000 mg/den (muži 50–70 let) nebo 1200 mg/den (ženy ≥ 51 rok, muži ≥ 71 rok). Při současné léčbě teriparatidem je možné omezit tuto dávku na ≤ 1000 mg/den. [106] Doporučené dávkování vitamínu D činí 1800–4000 mezinárodních jednotek (IU)/den a horní hranice činí bezpečné dávky je 10 000 IU/den. [96]

Avšak je důležité rozlišovat účinky vápníku získaného z potravy nebo jako doplňku stravy. Vysoký příjem vápníku jako doplňku stravy může zvyšovat riziko vzniku ledvinových kamenů, když příjem vápníku ze stravy naopak toto riziko snižuje. Současné užívání vitamínu D je klíčové pro vstřebávání vápníku. [105]

2.4.3 Růstový hormon a jeho analoga

2.4.3.1 Somatropin

Somatropin je rekombinantní lidský růstový hormon. Od roku 1987 jsou děti s deficitem růstového hormonu (GHD) léčeny každodenními dávkami somatropinu. [107]

Jeho dostupnost způsobila revoluci v terapii GHD. Biosyntetický somatropin také eliminoval riziko Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci, která úzce souvisela s distribucí surových hypofyzárních extraktů před více než 30 lety ke stimulaci růstu. Kromě své hlavní role jako substituční léčba u GHD, se somatropin také používá k posílení postavy u poruch, které nesouvisí s GHD. Spektrum indikací, pro které je somatropin předepisován se stále zvyšuje a zahrnuje děti s Turnerovým syndromem, intrauterinní růstovou restrikcí, zdravé děti nízkého vzrůstu a pacienty se skeletálními dysplaziemi. Léčba somatropinem podporuje rychlý krátkodobý růst následovaný dlouhodobější normalizací rychlosti růstu. Rappaport R. a kolektiv prováděli pětiletou prospektivní studii dětí s GHD léčených somatropinem před dosažením věku 3 let, které se zúčastnilo 49 dětí s izolovaným GHD a mnohočetným deficitem hypofyzárních hormonů. Dávkování somatropinu činilo 0,6 IU/kg/den po dobu 3 až 5 let. Nárůst výšky během prvního roku byl nejvíce prediktivním faktorem, přičemž pětiletý přírůstek výšky nepřímo koreloval s SD výšky na začátku léčby. To potvrdilo význam včasné diagnostiky, která umožnila růst běžným tempem bez žádných omezení růstu. [108] V tabulce (**Tabulka 12**) níže jsou uvedené dlouhodobé přínosy a rizika u pacientů léčených somatropinem.

Tabulka 12. Dlouhodobé přínosy a rizika u dospělých pacientů léčených somatropinem.

Převzato z [109] a upraveno.

Údaje o pacientovi	Přínosy	Rizika
Složení těla	Redukce tukové hmoty Nárůst beztukové hmoty Nárůst svalové síly	Zvýšení BMI Zvýšený obvod pasu Zvýšení indexu pas-boky
Metabolismus kostí	Zvýšení BMD	Účinek na výskyt zlomenin není jasně prokázán
Kvalita života související se zdravím	Větší přínos u pacientů s nízkou kvalitou života na začátku terapie Zlepšení dotazníků kvality života	Pravděpodobná absence efektu u pacientů s normální kvalitou života
Kardiovaskulární rizikové markery	Zvýšení HDL cholesterolu Snížení LDL a celkového cholesterolu Zmenšení tloušťky karotické intimy a medie Snížení diastolického krevního tlaku Snížení CRP	Snížená citlivost na inzulín Zvýšení hladiny glukózy a inzulínu nalačno Zvýšení prevalence metabolického syndromu Zvýšení lipoproteinu (a)
Kardiovaskulární onemocnění	Snížení míry výskytu infarktu myokardu	Nárůst cerebrovaskulárních onemocnění
Novotvary	Žádné zvýšení míry recidivy nebo progresu nádorů hypotalamus-hypofýza Žádné zvýšení celkového rizika neoplazie u dospělých s GHD	Tendence ke zvýšení rizika druhé malignity u dětí, které přežily rakovinu v dětství léčených GH Existence podskupin se zvýšeným rizikem určitých neoplazií u dospělých, kteří byli léčeni GH v dětství
Úmrtnost	Tendence ke snížení globální a kardiovaskulární mortality nemocných hypopituitarismem	Přetrvávání vyšší úmrtnosti než u běžné populace v některých studiích

Legenda: BMI – Body Mass Index; GH – růstový hormon; GHD – deficit růstového hormonu; HDL – lipoprotein s vysokou hustotou; LDL – lipoprotein s nízkou hustotou.

Biosimilars somatropinu

První biosimilární somatropin v Evropě, Omnitrope® (Sandoz), byl schválen EMA v roce 2006. [110]

Z výsledků v tabulce níže (**Tabulka 13**) je patrné, že výšková rychlost biosimilárních přípravků (Omnitrope®, Valtropin®) je srovnatelná s rychlostí jejich referenčních biologických přípravků, kde referenčním biologickým přípravkem k biosimilárnímu léčivému přípravku Omnitrope® je Genotropin® a k biosimilárnímu léčivému přípravku Valtropin® je referenčním přípravkem Humatrope®. [111]

Tabulka 13. Porovnání výškové rychlosti u dětí, užívajících Omnitrope®, Valtropin® (biosimilars) oproti jejich referenčním biologickým přípravkům. Převzato z [111] a upraveno.

	Omnitrope®	Genotropin®	Valtropin®	Humatrope®
Počet pacientů	44	45	98	49
Doba trvání (měsíce)	9	9	12	12
Výšková rychlost (cm/rok)	3,8	4,0	3,6	3,4

K 1. 4. 2023 v ČR bylo registrovaných a obchodovaných několik přípravků s obsahem somatropinu: Genotropin®, Omnitrope®, Humatrope®, Norditropin Nordiflex®, Nutropinaq®, Saizen®. [29] V roce 2011 byl Valtropin® stažen z trhu držitelem rozhodnutí o registraci z obchodních důvodů a nebyl uveden na trh v zemích EU. [112]

Pomocí databáze SÚKL bylo zjištěno, že k 1. 4. 2023 splňoval definici biosimilárního léčivého přípravku v ČR pouze Omnitrope®. EMA usoudila, že Omnitrope® má srovnatelnou kvalitu, bezpečnost a účinnost jako jeho referenční přípravek Genotropin®. Spektrum indikací těchto přípravků je zcela shodné. [113]

Omnitrope® je biosimilární přípravek, který obsahuje lidský růstový hormon (GH) produkovaný rekombinantní technologií za použití E. coli jako expresního systému. Jeho účinek byl srovnáván u 89 dětí s GHD oproti Genotropinu®. Účinnost byla podobná, avšak Omnitrope® vedl k vysokému titru protilátek proti GH bez nepříznivých účinků na rychlost růstu. Tyto protilátky neovlivnily účinnost a bezpečnost preparátu. [111]

Podle FDA indikační spektrum somatotropinu zahrnuje:

- Praderův – Williho syndrom,
- deficit GH, včetně idiopatického,
- poruchy růstu v souvislosti se syndromem Noonanové,
- růstovou retardaci v důsledku chronické renální insuficience,
- poruchy růstu v důsledku deficitu SHOX genu,
- Turnerův syndrom,
- poruchy růstu u dětí malého vzrůstu od 2 do 4 let. [114]

Indikační spektrum somatotropinu **dle SPC** je detailněji popsáno v přehledové tabulce (**Tabulka 14**), a to zvláště pro všechny registrované léčivé přípravky v ČR.

Tabulka 14. Srovnání indikačního spektra jednotlivých léčivých přípravků somatotropinu dostupných v České republice dle Souhrnů údajů o přípravku. Převzato z [113, 115, 116, 117, 118, 119].

Indikace (pediatrická populace)	Genotropin®	Humatrope®	Norditropin Nordiflex®	NutropinAq®	Omnitrope®	Saizen®
Poruchy růstu v důsledku nedostatečné sekrece GH	+	+	+	+	+	+
Turnerův syndrom	+	+	+	+	+	+
Léčba růstové retardace v důsledku chronické renální insuficience	+	+	+	+	+	+
Poruchy růstu u dětí malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk s porodní hmotností a/nebo délkou pod -2 SD, u kterých se nedostavil růstový výšvih do 4 let věku a později	+	+	+		+	+
Praderův – Williho syndrom	+				+	
Léčba poruch růstu v důsledku deficitu SHOX genu		+				
Poruchy růstu v souvislosti se syndromem Noonanové			+			

Tabulka 14: pokračování z předchozí strany

Indikace (dospělá populace)						
Substituční terapie pacientů s těžkým GHD v důsledku hypothalamického, hypofyzárního onemocnění	+	+	+	+	+	+
Substituční terapie pacientů s těžkým GHD a s deficitem nejméně jednoho dalšího hypofyzárního hormonu s výjimkou prolaktinu	+	+	+	+	+	+
Léčba GHD v důsledku ozáření v oblasti hlavy nebo traumatického poranění mozku			+			
Léčba pacientů, kteří měli GHD v dětství v důsledku kongenitálních, genetických získaných nebo idiopatických příčin	+	+	+	+	+	+
Legenda: GH – růstový hormon; GHD – deficit růstového hormonu; SD – standardní odchylka.						

Somatropin je podáván převážně formou injekčního roztoku pro subkutánní podání. Dávkování somatropinu je vždy individuální a vypočítává se buď na kg tělesné hmotnosti nebo na m² tělesného povrchu. [115]

V přehledové tabulce níže (**Tabulka 15**) jsou uvedeny rozdíly v lékové formě a aplikátorech mezi jednotlivými přípravky s obsahem somatropinu.

Tabulka 15. Přehled aplikačních forem přípravků somatropinu. Převzato z [120] a upraveno.

Obchodní název přípravku	Léková forma injekčního roztoku	Aplikátor
Genotropin®	Lyofilizovaný ve dvoukomorové ampuli s automatickým rozpouštěním	Pero nebo předpněný systém GoQuick
Humatrope®	Tekutý	Pero
Norditropin®	Rozpuštěný	Pero
NutropinAq®	Tekutý	Pero
Omnitrope® (biosimilar)	Rozpuštěný	Pero
Saizen®	Lyofilizovaný	Elektronický nebo bezjehlový transdermální
Valtropin® (biosimilar)	Lyofilizovaný	Pero
Zomacton®	Lyofilizovaný	Bezjehlový transdermální

Nežádoucí účinky somatropinu

Nejčastějšími NÚ souvisejícími s léčbou somatropinem zpravidla bývají otoky, bolest kloubů, parestezie, syndrom karpálního tunelu, zhoršení glukozové tolerance a výjimečně nediabetická proliferativní retinopatie. U dětí se vyskytuje benigní nitrolební hypertenze. [120]

V tabulce níže (**Tabulka 16**) jsou detailnější informace o NÚ somatropinu u jednotlivých léčivých přípravků.

Tabulka 16. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků u léčivých přípravků somatotropinu dle Souhrnů údajů o přípravku [113, 115, 116, 117, 118, 119]

Nežádoucí účinek	Genotropin®	Omnitrope®	Humatrope®	Norditropin Nordiflex®	NutropinAq®	Saizen®
Parestezie	+	+	+	+		+
Syndrom karpálního tunelu	+	+	+			+
Artralgie	+	+	+	+	+	+
Periferní edém	+	+	+	+	+	+
Myalgie, ztuhlost kosterního svalstva	+		+	+	+	+
Hypertonie					+	
Reakce v místě vpichu	+	+	+		+	+
Benigní intrakraniální hypertenze		+				
Vyrážka, kopřivka		+				
Bolest hlavy			+	+		+
Slabost					+	
Hypersenzitivita na rozpouštědlo			+			
Hypothyroidismus			+		+	
Hyperglykemie			+			
Porucha glukozové tolerance					+	
Insomnie			+			
Hypertenze			+			
Dyspnoe, spánková apnoe			+			
Vývoj skoliózy u dětí			+			
Přítomnost lékově specifických protilátek					+	

2.4.3.2 Somatrogen

Somatrogen je nový dlouhodobě působící lidský GH, který byl poprvé schválen 28. října 2021 v Kanadě pro dlouhodobou léčbu pediatrických pacientů s nedostatečnou sekrecí endogenního růstového hormonu. Somatrogen je glykoprotein, který se skládá z aminokyselinové sekvence lidského růstového hormonu a tří kopií C-terminálního peptidu z lidského choriogonadotropinu. Somatrogen je produkován pomocí technologie rekombinantní DNA z buněk vaječnicků čínského křečka. [121, 122]

K 24. 6. 2023 byl v ČR registrován jediný biologický léčivý přípravek somatrogenu – Ngenla®. [29]

Dle FDA je somatrogen indikován pouze při GHD, a to včetně pediatrických pacientů od tří let při nedostatečné sekreci endogenního GH. [123, 124]

Dle SPC je somatrogen indikován pro léčbu dětí (od tří let) a dospělých s poruchou růstu při nedostatečné endogenní sekreci růstového hormonu. [125]

Léčivý přípravek Ngenla® byl registrován na základě prokázání stejné účinnosti a bezpečnosti při týdenním dávkování jako při každodenním podávání somatropinu. V klinické studii, které se zúčastnilo 224 prepubertálních pacientů s deficitem růstového hormonu, průměrná míra růstu po léčbě somatrogenem činila 10,1 cm za rok a u pacientů po léčbě somatropinem – 9,8 cm za rok. [126]

V důsledku glykosylace má somatrogen prodloužený biologický poločas, který umožňuje podávání jednou týdně a je dostupný jako vícedávkové předplněné pero (doporučená dávka 0,66 mg/kg). Somatrogen je podáván subkutánně do břicha, stehna, hýždí nebo horní části paže a je potenciální alternativou ke každodennímu podávání somatropinu. [121, 122, 125]

Nežádoucí účinky somatogonu

V tabulce níže (**Tabulka 17**) jsou popsány velmi časté a časté NÚ somatogonu dle SPC.

Tabulka 17. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků somatogonu dle Souhrnu údajů o přípravku [125]

Nežádoucí účinek
Alergická konjunktivitida
Anemie
Artralgie
Bolest hlavy
Bolest končetiny
Eozinofilie
Hypotyreóza
Pyrexie
Reakce v místě vpichu

2.4.3.3 Mekasermin

Mekasermin je rekombinantní lidský inzulinu podobný růstový faktor (IGF-I), který má shodnou aminokyselinovou sekvencí se sekvencí endogenního lidského IGF-I a je vyráběn pomocí rekombinantní technologie. Účinek mekaserminu podávaného v terapeutických dávkách je podobný účinku inzulinu. Byl prokázán pozitivní efekt podávání subkutánního mekaserminu spolu s inzulinem u diabetu typu I, kde mekasermin napomáhá snížit denní spotřebu inzulinu a zlepšuje glykemickou kontrolu. Mekasermin má rovněž příznivý účinek na vývoj diabetu typu II, a to snížením hladiny glukózy v krvi a zlepšením citlivosti k inzulinu. [127]

Další pozitivní vlivy mekaserminu:

- u pacientů s chřadnutím v důsledku HIV nebo syndromu získaného selhání imunity neboli AIDS (významný přírůstek hmotnosti při podávání mekaserminu a somatropinu),
- u žen s mentální anorexií a osteopenií (zvýšení BMD, nárůst svalové hmoty),
- u obézních žen po menopauze (úbytek tukové hmoty při kombinační terapii mekaserminu a somatropinu),
- u pacientů s těžkým poraněním hlavy (zvýšený poměr CD4+:CD8+ při intravenózním podání mekaserminu). [127]

Ke dni 26. 6. 2023 byl v ČR dostupný pouze jeden léčivý přípravek s obsahem mekaserminu – Increlex®. [29] Tento přípravek byl v roce 2006 označen jako „*orphan drug*“ z důvodu nízkého počtu pacientů s deficitem IGF-I. Increlex® způsobuje zvýšení rychlosti růstu, a to na 8 cm v prvním roce léčby a na 5,8 cm ve druhém roce z průměrné rychlosti 2,8 cm za rok před zahájením léčby. [128]

Dle FDA je mekasermin indikován pro dlouhodobou léčbu dětí (od dvou let) s těžkým primárním deficitem IGF-I, s delecí genu GH nebo při přítomnosti protilátek proti GH. [127, 129, 130] **Dle SPC** je mekasermin schválen výhradně pro dlouhodobou léčbu dětí a dospívajících (od 2 do 18 let) se závažným primárním deficitem IGF-I. [131]

Doporučené dávkování mekaserminu na začátku terapie je 0,04–0,08 mg/kg dvakrát denně ve formě subkutánní injekce. Při dobré toleranci mekaserminu lze tuto dávku

postupně zvyšovat do maximální dávky, která činí 0,12 mg/kg dvakrát denně. Je rovněž důležité monitorovat hladinu glukózy v krvi z důvodu častého výskytu hypoglykemie po podání. [127] Ze stejného důvodu by se měl mekasermin podávat krátce před jídlem nebo po jídle. [132]

Nežádoucí účinky mekaserminu

V následující tabulce (**Tabulka 18**) je zobrazen přehled velmi častých a častých NÚ mekaserminu dle Souhrnu údajů o přípravku.

Tabulka 18. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků mekaserminu dle Souhrnu údajů o přípravku [131]

Nežádoucí účinek
Abnormální struktura vlasu
Adenoidní hypertrofie
Artralgie
Bolest břicha
Bolest hlavy
Bolest končetin
Bolest ucha, výpotek ve středním uchu, zavedení ušní trubice, nedoslýchavost, otitis media
Bolest, reakce, hematoma, krvácení, podráždění, erytém, zatvrdnutí v místě vpichu
Chrápání
Gynekomastie
Hypoglykemie, hypoglykemický záchvat
Hyperglykemie
Hypertrofie thymu
Hypertrofie kůže, hypertrofie v místě vpichu, tvorba modřin v místě vpichu
Křeče, závrať, třes
Melanocytární névus
Myalgie, skolióza
Papiloedém
Syndrom spánkového apnoe
Tachykardie, srdeční šelest
Tonsilární hypertrofie
Zvracení

2.4.3.4 Použití u poruch růstu

GHD zahrnuje heterogenní skupinu poruch s více etiologiemi. Stanovení diagnózy GHD, zejména izolovaného, je velmi náročná z důvodu nedostatku skutečného zlatého standardu a relativně špatné výkonnosti současně dostupných diagnostických metod. Běžným důvodem pro endokrinní vyšetření dětí je nízký vzrůst, který se vyskytuje u 2,5 % dětí. Prevalence GHD se odhaduje přibližně na 1/4000–1/10 000. [133]

Sekrece GH z předního laloku hypofýzy je regulována hypotalamem a mediátory působení GH. Mezi hlavní regulační faktory jeho sekrece patří: somatoliberin, somatostatin, ghrelin, insulinu podobné růstové faktory IGF-I a IGF-II. Základními fyziologickými regulačními mechanismy jsou endogenní rytmy, spánek, stres, fyzická aktivita a metabolické signály. Deficit GH může být vrozený nebo získaný. [134]

Tabulka 19. Příčiny deficitu růstového hormonu. Převzato z [135, 136].

Vrozené	Získané
Genetické mutace	Nádory (kraniofaryngom, gliom zrakového nervu, adenom hypofýzy)
Strukturální malformace mozku (holoprocencefalie, septooptická dysplazie, ageneze corpus callosum)	Traumatické poranění mozku, ozařování
Idiopatický hypopituitarismus	Zánětlivé stavy (sarkoidóza, histiocytóza z Langerhansových buněk)
Mnohočetný nedostatek hypofyzárních hormonů	Následek chirurgického zákroku

Před stanovením diagnózy GHD se vyžaduje pečlivé zhodnocení klinické anamnézy, fyzikální vyšetření a správná interpretace longitudinálního růstu s přihlédnutím ke konkrétnímu období života a fázi vývoje. Pokud anamnéza, fyzikální vyšetření a auxologie podporují diagnózu GHD, mělo by být zahájeno vyšetření GH. Aby nedošlo k nesprávné diagnóze a zbytečné léčbě, musí se brát v potaz pulzační a fyziologická cirkadiánní sekrece GH s pulzy hlavně v průběhu noci. Dále je také doporučováno vyšetření hladin IGF-I, a to zejména v pubertálním období pro vyšší specifitu.

Pro predikci růstové odpovědi na léčbu GH nebo jeho analogy a vyloučení hypofyzárních patologií je vhodné vyšetření magnetickou rezonancí. [137]

Kritéria pro zahájení diagnostiky GHD u dětí:

- hodně nízký vzrůst s výškou < -3 SD pod průměrem,
- výška $< -1,5$ SD pod střední rodičovskou výškou,
- výška < -2 SD pod průměrem nebo růstová rychlost < -1 SD pod průměrem za poslední rok nebo pokles výšky SD o více než 0,5 SD za poslední rok,
- absence nízkého vzrůstu s růstovou rychlostí < -2 SD pod průměrem za 1 rok nebo $< -1,5$ SD pod průměrem za 2 roky,
- známky intrakraniální léze,
- známky deficitu jiných hypofyzárních hormonů,
- novorozenecké známky a příznaky GHD, včetně hypoglykémie, prolongovaného ikteru, mikrofalů, kraniofaciálních abnormalit střední čáry. [133]

GHD se může vyvinout v jakémkoliv věku. Novorozenci mohou vykazovat nespecifické symptomy při GHD, jako například letargie, slabé přibírání na váze nebo specifické život ohrožující stavy (například syndrom dechové tísně, apnoe, cyanóza, hypotonie, cholestatická žloutenka, těžká hypoglykemie, abnormální hladiny elektrolytů). [138]

Některé děti s izolovaným GHD mají charakteristický vzhled obličeje (hypoplazie střední části obličeje, opožděný vývoj chrupu, vypouklé čelo), mikrofalus a zvýšený podkožní tuk. Bylo prokázáno, že neléčené děti s GHD dosahují konečné výšky < -4 až < -6 SD, mají opožděnou pubertu a zpomalený vývoj sekundárních pohlavních znaků. [108]

Deficit GH u dospělých je spojen s abnormalitami ve složení těla (zvýšená viscerální adipozita, dyslipidémie, snížení BMD, inzulinová rezistence), což následně přispívá ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku a riziku zlomenin. Substituce GH zmírňuje tyto příznaky a následně vede ke zvýšení kvality života celkově. Je důležité přesně identifikovat tyto pacienty a vyhnout se chybné klasifikaci, protože substituce GH potenciálně souvisí s výskytem NÚ a je finančně velmi nákladná.

Většinou je deficit GH u dospělých hodnocen u pacientů s rizikem hypofyzární dysfunkce, po chirurgickém zákroku, po radiační terapii, zranění s výskytem subarachnoidálního krvácení nebo deficitu GH v dětství. [139]

Turnerův syndrom

Turnerův syndrom je definován jako vzácný stav u žen, který souvisí buď s úplnou nebo částečnou ztrátou chromozomu X (45, X karyotyp) a vyskytuje se u 1/2500–1/3000 živě narozených žen. V 99 % případů však dojde k samovolnému potratu. Turnerův syndrom způsobuje 10 % všech potratů během prvního trimestru těhotenství. Na rozdíl od Downova syndromu, riziko rozvoje Turnerova syndromu není ovlivněno věkem matky a neexistují žádné jasně stanovené rizikové faktory. [140]

Tento stav je spojen s malým vzrůstem, opožděnou pubertou, dysgenezí vaječníků, neplodností, hypergonadotropním hypogonadismem, vrozenými srdečními abnormalitami, endokrinními poruchami (diabetes mellitus), osteoporózou a autoimunitními poruchami. Morbidita a mortalita žen s Turnerovým syndromem jsou vyšší oproti běžné populaci. Turnerův syndrom je charakterizován postižením více orgánových systémů současně, a proto je vyžadován multidisciplinární přístup k péči. [141] Pacienti mají obvykle normální inteligenci, avšak mohou mít problémy s neverbálními, sociálními a psychomotorickými dovednostmi. [140]

Léčba somatropinem a jeho analogy se u žen s Turnerovým syndromem zaměřuje na tři hlavní terapeutické cíle: dosažení normální výšky vzhledem k věku, podpora správného vývoje během puberty a dosažení normální výšky v dospělosti. [142]

Výsledky studie potvrdily, že optimální je začít léčbou GH již od 9. měsíce věku a tato léčba vykazuje stejný bezpečnostní profil jako u starších dívek. Obvykle jsou dívky mladší devíti let jsou léčeny monoterapií GH, zatímco léčba starších dívek nebo dívek s extrémně nízkou výškou zahrnuje vyšší dávky GH v kombinaci s anabolickým steroidem (např. oxandrolon). Léčba GH by měla být ukončena ve chvíli, kdy je dosaženo uspokojivé výšky v dospělosti nebo pokud je potenciál pro další růst považován za minimální. [142]

Tabulka 20. Komplikace a jejich následky u patientek s Turnerovým syndromem. Převzato z [143].

Komplikace	Následky
Osteoporóza	Riziko zlomenin
Vrozené malformace srdce	Disekce aorty, aneurysma
Zvýšené jaterní enzymy	Jaterní cirhóza
Hypertenze	Ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu
Inzulinová rezistence	Diabetes mellitus II. typu
Hypergonadotropní hypogonadismus	Infertilita, poruchy menstruace nebo její absence, nedovyvinuté pohlavní orgány a mléčné žlázy
Multiorgánová postižení	Výrazně zkrácená délka života
Hypotyreóza	Přibývání na váze, poruchy metabolismu

Z přehledu informací v tabulce (**Tabulka 20**) je patrné, že v klinické praxi je potřeba pečlivého sledování metabolismu glukózy, hmotnosti, BMD, krevního tlaku a hormonů štítné žlázy. Měl by být stanoven profil kardiovaskulárního rizika a zváženy přínosy a rizika substituční terapie pohlavními hormony. [143]

Substituční terapie pohlavních hormonů u Turnerova syndromu

Z důvodu hypergonadotropního hypogonadismu standardní léčbou dívek s Turnerovým syndromem je HRT, a to pouze v případě, že u pacientů se prokazují známky ovariální dysfunkce. Je to nutné především pro vyvolání puberty a následnému udržení sekundárních pohlavních znaků. HRT je důležitá také pro zlepšení mineralizace kostí s cílem dosáhnout normální vrcholové kostní hmoty do 25. roku života.

Optimální režim terapie estrogenem je stále předmětem výzkumu. Cílem této substituce je napodobit normální fyziologickou progresi puberty. Léčba by měla začít ve věku 11–12 let se zvýšením dávky každých 6 měsíců po dobu 2–3 let. U Turnerova syndromu se provádí také léčba progestinem, a to přibližně po dvouleté terapii estrogenem. [144]

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Metodika

Pro hodnocení spotřeby vybraných biologických léčivých přípravků a biosimilars byla využita metoda přehledu spotřeby léčiv. Veškeré podklady a data o spotřebě léčiv byly získány z databáze SÚKL, která shromažďuje údaje z hlášení distributorů o dodávkách léčiv do zdravotnických zařízení, včetně lékáren, prodejců vyhrazených léčivých přípravků a pracovišť veterinárních lékařů. Pro sledování spotřeby byla využita ATC/DDD metodika. Pro hodnocení výsledků byly využity hodnoty DDD jednotlivých léčiv, které byly následně převedeny na DID, kde byl jako denominátor použit počet obyvatel ČR v jednotlivých letech. [145]

Do analýzy byly zahrnuty vybrané biologické léčivé přípravky a biosimilars registrované v ČR v letech 2008–2022. Konkrétně byla zahrnuta následující léčiva, včetně jejich ATC kódů: filgrastim L03AA02, pegfilgrastim L03AA13, lipegfilgrastim L03AA14, teriparatid H05AA02, denosumab M05BX04, somatropin H01AC01, somatrogen H01AC08, mekasermin H01AC03.

Druhotná analýza zahrnovala i výši nákladů (v milionech korun českých bez obchodní přírážky a daně z přidané hodnoty) na vybrané biologické léčivé přípravky a biosimilars v jednotlivých letech.

Retrospektivní analýza trendů ve spotřebě léčiv byla popsána pomocí deskriptivní statistiky a hodnocena po jednotlivých letech sledovaného období posledních 14 let. Pro zhodnocení výsledků, vytvoření tabulek a grafů byl využit program Microsoft Office Excel 2020.

3.2 Výsledky

Filgrastim

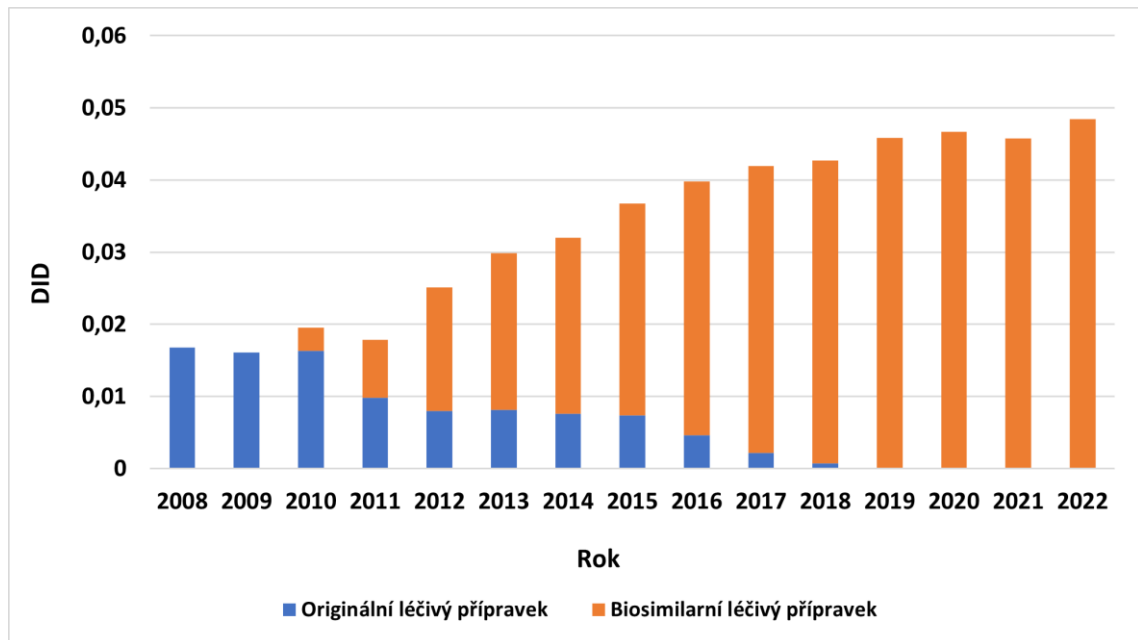
Z tabulky uvedené níže (**Tabulka 21**) je patrné, že se celková spotřeba filgrastimu postupně zvyšovala až dosáhla svého maxima v roce 2022, kdy se téměř ztrojnásobila. Po vstupu biosimilars na trh v roce 2010 jejich podíl na trhu činil pouze 16,3 %. Od roku 2012 biosimilars již převyšovaly spotřebu originálního léčivého přípravku a do roku 2022 se jejich spotřeba zvýšila 15krát. Podíl biosimilars na celkové spotřebě filgrastimu byl za celé sledované období 81 %.

Tabulka 21. Spotřeba filgrastimu v letech 2008–2022

Rok	Celková DDD filgrastimu	Celková DID filgrastimu	DID originálního filgrastimu	DID biosimilars filgrastimu
2008	64 201	0,016804	0,016804	–
2009	61 585	0,016059	0,016059	–
2010	75 031	0,019517	0,016327	0,003190
2011	68 488	0,017861	0,009844	0,008017
2012	96 433	0,025123	0,008012	0,017111
2013	114 641	0,029878	0,008127	0,021751
2014	123 124	0,032010	0,007629	0,024381
2015	141 555	0,036747	0,007361	0,029386
2016	153 665	0,039796	0,004590	0,035206
2017	162 510	0,041963	0,002132	0,039831
2018	166 136	0,042739	0,000683	0,042056
2019	178 950	0,045846	–	0,045846
2020	182 297	0,046669	–	0,046669
2021	175 799	0,045798	–	0,045798
2022	191 512	0,048459	–	0,048459

Legenda: DDD – Definovaná denní dávka; DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den.

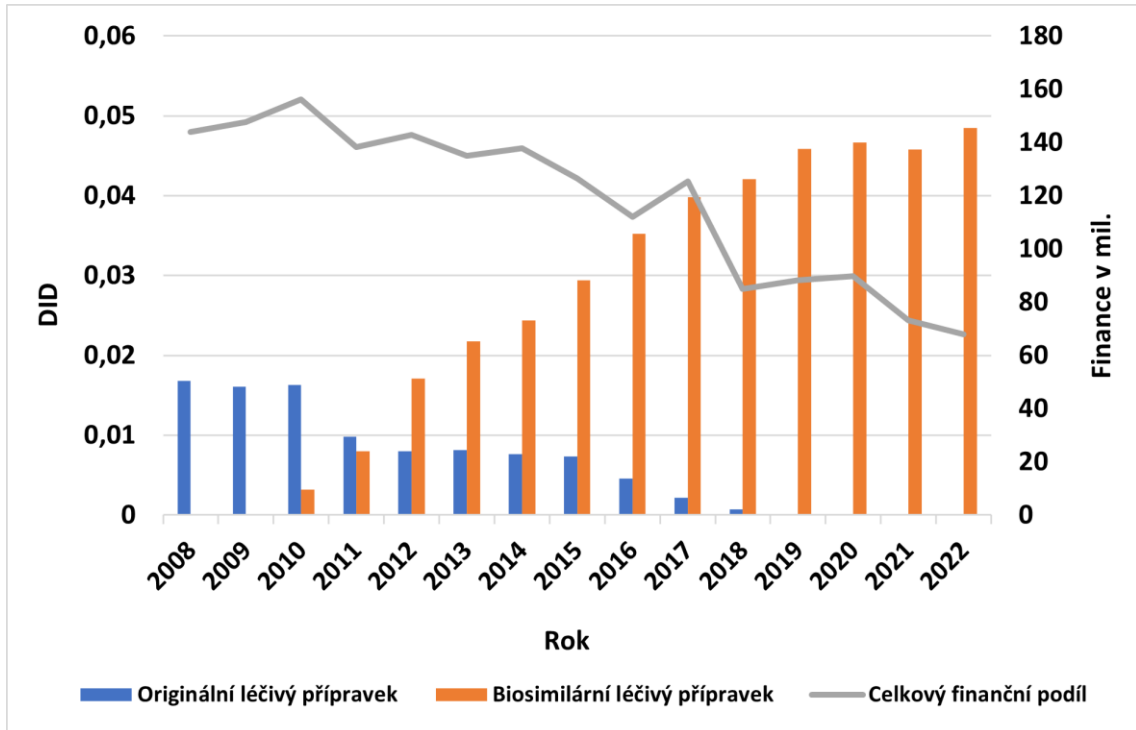
Poté od roku 2019 podíl biosimilars již činil 100 %. Tomu předcházel významný pokles spotřeby originálního filgrastimu (**Graf 1**), než koncem roku 2018 skončila jeho registrace v ČR.



Graf 1. Vývoj spotřeby filgrastimu v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

Následující graf (**Graf 2**) názorně zobrazuje skutečnost, že se začátkem uvádění biosimilars filgrastimu na trh začaly výrazně klesat celkové finanční náklady (přepočtená na miliony korun českých).



Graf 2. Vývoj spotřeby originálních a biosimilárních léčivých přípravků filgrastimu a jejich celkové náklady v milionech korun českých v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

Zároveň v následující tabulce (**Tabulka 22**) jsou znázorněny náklady na jednotlivé přípravky filgrastimu. S postupným uváděním na trh nových biosimilárních léčivých přípravků od roku 2010 došlo k výraznému poklesu ceny originálního léčivého přípravku vzhledem ke spotřebě v roce 2018, a to téměř 3,5krát od roku 2008.

Tabulka 22. Náklady na jednotlivé přípravky filgrastimu v milionech podle výrobce v letech 2008–2022

	Neupogen®	Ratiograstim®	Zarzio®	Tevagrastim®	Nivestim®	Accofil®
2008	143,9	–	–	–	–	–
2009	147,5	–	–	–	–	–
2010	140,0	3,5	12,6	–	–	–
2011	81,6	4,6	33,1	18,9	–	–
2012	61,6	0,5	42,9	37,6	0,2	–
2013	51,9	–	46,6	36,2	0,3	–
2014	49,8	–	64,2	16,1	7,7	–
2015	34,0	–	77,4	11,4	3,6	–
2016	17,0	–	88,0	4,7	0,1	2,3
2017	7,9	–	103,5	4,0	0,1	9,8
2018	1,8	–	71,7	1,4	–	10,1
2019	–	–	70,0	2,2	–	16,0
2020	–	–	68,8	1,8	–	19,2
2021	–	–	56,1	0,9	–	16,2
2022	–	–	39,3	1,3	–	27,2

Rovněž je vhodné poznamenat, že finanční podíl originálu činil 43 % a tento podíl u biosimilárních léčivých přípravků filgrastimu byl 57 % během let 2008–2022.

Nejvíce využívaným biosimilárním léčivým přípravkem v letech 2010–2022 byl Zarzio® (74,1 %), dále následoval Accofil® (15,7 %), Tevagrastim® (8,8 %), Nivestim® (0,9 %), Ratiograstim® (0,5 %).

Pegfilgrastim

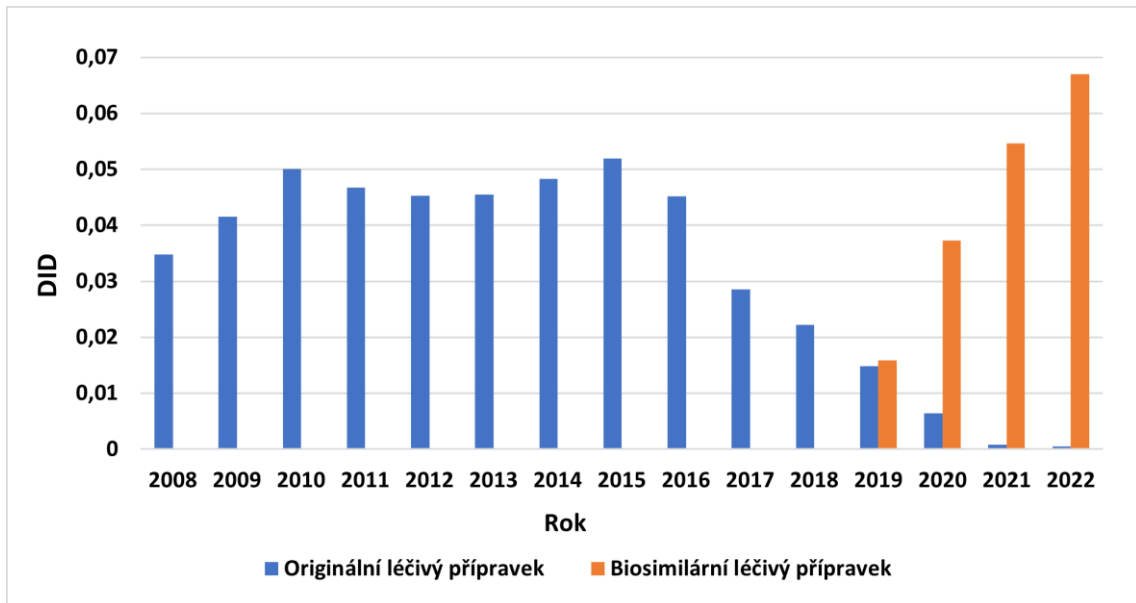
Z přehledové tabulky (**Tabulka 23**) lze pozorovat, že se celková spotřeba pegfilgrastimu od roku 2008 do roku 2022 zvýšila dvakrát. Rovněž můžeme pozorovat, že vstup biosimilars na trh v ČR začal teprve od roku 2018. V roce 2019 biosimilars již zcela předčily originální léčivý přípravek pegfilgrastimu.

Tabulka 23. Spotřeba pegfilgrastimu v letech 2008–2022

Rok	Celková DDD pegfilgrastimu	Celková DID pegfilgrastimu	DID originálního pegfilgrastimu	DID biosimilars pegfilgrastimu
2008	132 760	0,034748	0,034748	–
2009	159 280	0,041533	0,041533	–
2010	192 640	0,050108	0,050108	–
2011	179 100	0,046708	0,046708	–
2012	173 920	0,045311	0,045311	–
2013	174 540	0,045488	0,045488	–
2014	185 900	0,048330	0,048330	–
2015	200 020	0,051924	0,051924	–
2016	174 580	0,045213	0,045213	–
2017	110 660	0,028575	0,028575	–
2018	86 960	0,022371	0,022242	0,000129
2019	120 060	0,030759	0,014854	0,015905
2020	170 860	0,043741	0,006446	0,037295
2021	212 580	0,055380	0,000782	0,054598
2022	266 780	0,067504	0,000541	0,066963

Legenda: DDD – Definovaná denní dávka; DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den.

První pokles celkové spotřeby pegfilgrastimu lze pozorovat v roce 2011, dále pozvolný nárůst a následně prudký pokles celkové spotřeby v letech 2015–2018. Od roku 2018 do roku 2022 se spotřeba biosimilars zvýšila téměř 519krát, což je znázorněno na následujícím grafu (**Graf 3**). V roce 2022 obsadila biosimilars 99,2 % podílu na trhu pegfilgrastimu. Podíl biosimilars na celkové spotřebě pegfilgrastimu za celé sledované období byl 27 %.



Graf 3. Vývoj spotřeby pegfilgrastimu v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

V následující tabulce (**Tabulka 24**) jsou uvedeny náklady na jednotlivé přípravky pegfilgrastimu. S postupným uváděním nových biosimilárních léčivých přípravků pegfilgrastimu na trh od roku 2018 došlo k výraznému poklesu ceny originálního léčivého přípravku vzhledem ke spotřebě, a to téměř 2,7krát od roku 2008.

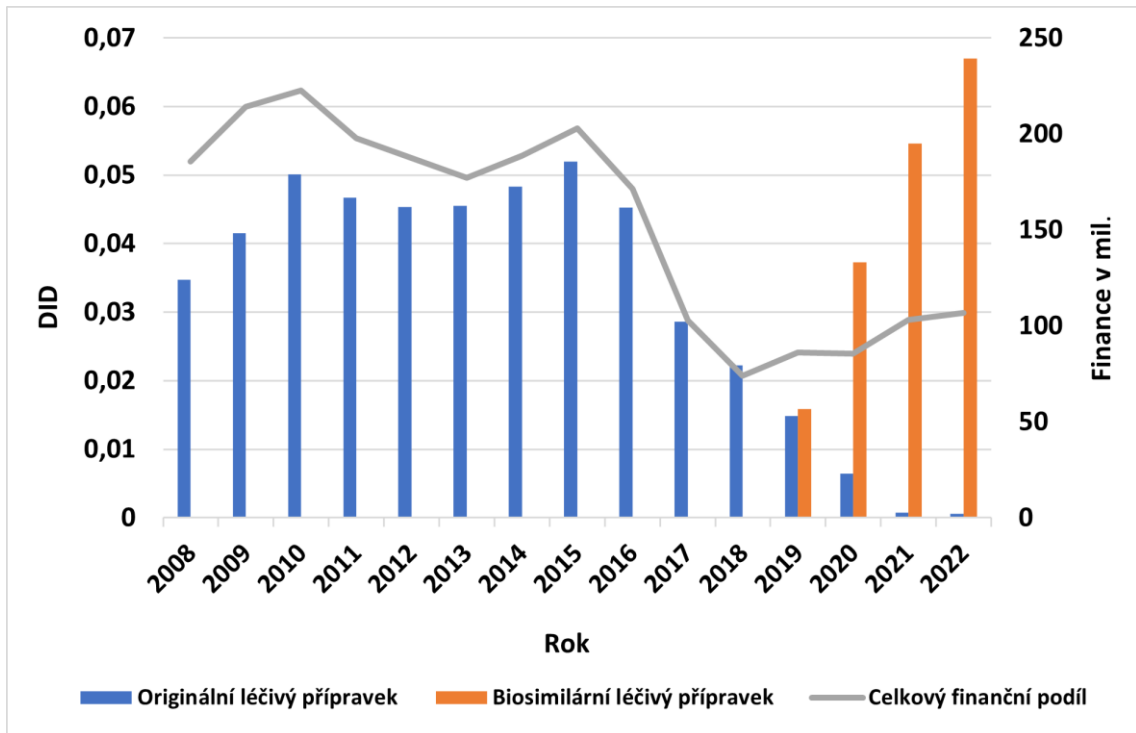
Tabulka 24. Náklady na jednotlivé přípravky pegfilgrastimu v milionech korun českých dle výrobce v letech 2008–2022

	Neulasta®	Pelgraz®	Ziextenzo®	Pelmeg®	Fulphila®	Grasustek®
2008	185,5	–	–	–	–	–
2009	214,1	–	–	–	–	–
2010	222,6	–	–	–	–	–
2011	197,6	–	–	–	–	–
2012	187,5	–	–	–	–	–
2013	177,2	–	–	–	–	–
2014	188,6	–	–	–	–	–
2015	202,9	–	–	–	–	–
2016	171,2	–	–	–	–	–
2017	102,9	–	–	–	–	–
2018	73,6	0,3	–	–	–	–
2019	48,4	27,2	10,1	0,4	–	–
2020	13,6	43,1	23,9	3,0	1,2	0,8
2021	1,6	80,1	18,6	–	2,3	0,6
2022	1,1	89,3	14,6	–	1,2	0,5

Rovněž je vhodné poznamenat, že finanční podíl originálu činil 86 % a tento podíl u biosimilárních léčivých přípravků pegfilgrastimu byl 14 % během let 2008–2022.

Nejvíce využívaným biosimilárním léčivým přípravkem v letech 2018–2022 byl Pelgraz® (76,4 %), dále následoval Ziextenzo® (21,0 %), Fulphila® (1,5 %), Pelmeg® (0,6 %), Grasustek® (0,6 %).

Následující graf (**Graf 4**) názorně zobrazuje strmý pokles celkových nákladů již od roku 2015. Při maximální DID biosimilárních léčivých přípravků pegfilgrastimu v roce 2022, byl celkový finanční podíl dvakrát menší, než při dostupnosti na trhu pouze originálního léčivého přípravku pegfilgrastimu (Neulasta®).



Graf 4. Vývoj spotřeby originálních a biosimilárních léčivých přípravků pegfilgrastimu a jejich celkové náklady v milionech korun českých v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

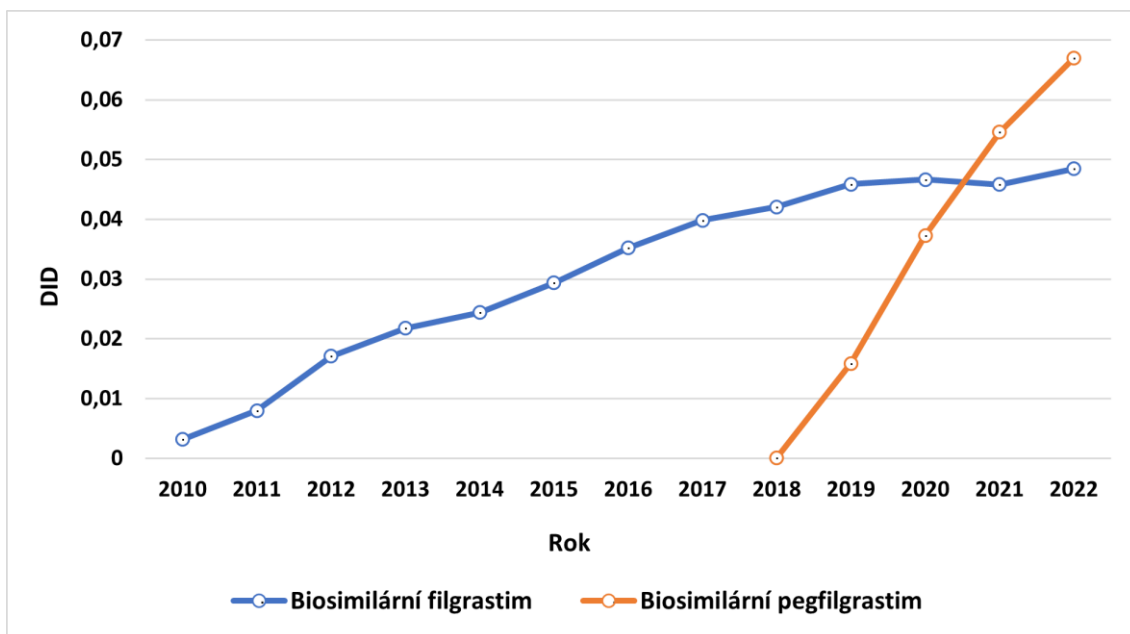
V další tabulce (**Tabulka 25**) je znázorněné srovnání spotřeby biosimilárního filgrastimu a pegfilgrastimu. Biosimilární léčivé přípravky filgrastimu vstoupily na trh podstatně dříve, nicméně kvůli strmému nárůstu spotřeby biosimilars pegfilgrastimu byla jejich celková spotřeba větší mezi roky 2021–2022, než spotřeba u filgrastimu.

Tabulka 25. Spotřeba biosimilárních léčivých přípravků filgrastimu a pegfilgrastimu v letech 2010–2022

Rok	Celková DID filgrastimu	DID biosimilárního filgrastimu	Celková DID pegfilgrastimu	DID biosimilárního pegfilgrastimu
2008	0,016804	–	0,034748	–
2009	0,016059	–	0,041533	–
2010	0,019517	0,003190	0,050108	–
2011	0,017861	0,008017	0,046708	–
2012	0,025123	0,017111	0,045311	–
2013	0,029878	0,021751	0,045488	–
2014	0,032010	0,024381	0,048330	–
2015	0,036747	0,029386	0,051924	–
2016	0,039796	0,035206	0,045213	–
2017	0,041963	0,039831	0,028575	–
2018	0,042739	0,042056	0,022371	0,000129
2019	0,045846	0,045846	0,030759	0,015905
2020	0,046669	0,046669	0,043741	0,037295
2021	0,045798	0,045798	0,055380	0,054598
2022	0,048459	0,048459	0,067504	0,066963

Legenda: DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den.

Rovněž na grafu níže (**Graf 5**) je zobrazen pozvolný nárůst DID biosimilars filgrastimu s maximem v roce 2022. Naopak u biosimilars pegfilgrastimu je znatelný nárůst DID ihned po jejich vstupu na trh, a to během prvních čtyř let.



Graf 5. Spotřeby biosimilárního filgrastimu a pegfilgrastimu v letech 2010–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

Lipegfilgrastim

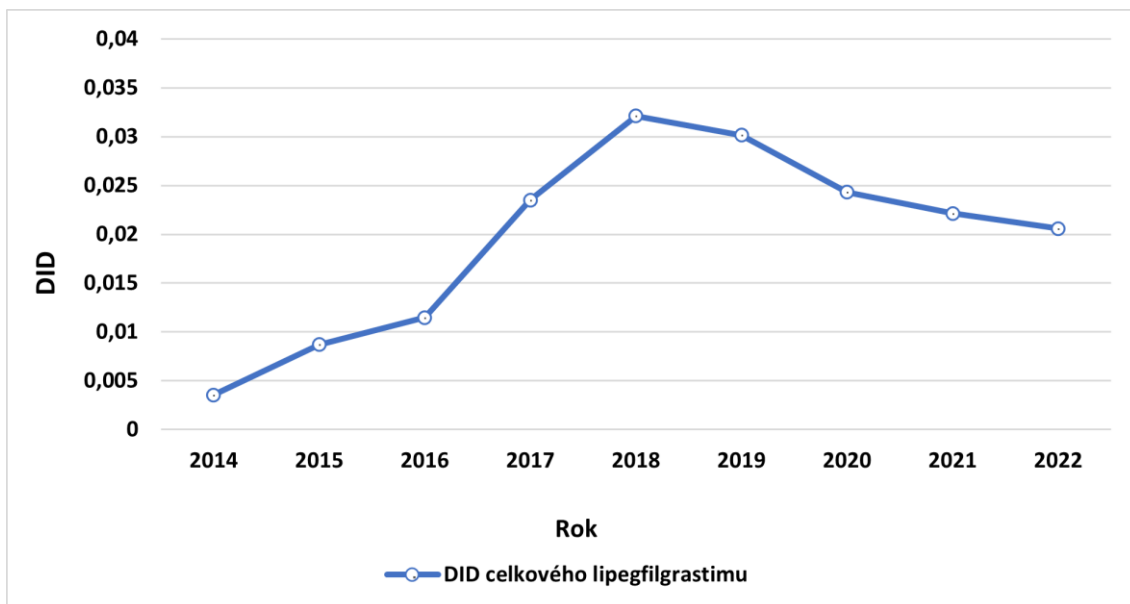
Vzhledem k tomu, že lipegfilgrastim existuje na trhu pouze jako originální léčivý přípravek Lonquex® od roku 2014, v další tabulce (**Tabulka 26**) je znázorněna jeho spotřeba v DID. Zároveň jsou také uvedeny finanční náklady v jednotlivých letech.

Tabulka 26. Spotřeba a náklady lipegfilgrastimu v letech 2014–2022

Rok	Celková DDD lipegfilgrastimu	Celková DID lipegfilgrastimu	Náklady (v milionech korun českých)
2014	13 580	0,003531	13,2
2015	33 560	0,008712	33,0
2016	44 240	0,011457	42,3
2017	91 060	0,023513	86,0
2018	124 880	0,032126	113,4
2019	117 620	0,030134	104,9
2020	95 000	0,024321	51,7
2021	85 000	0,022144	46,3
2022	81 320	0,020577	33,7

Legenda: DDD – Definovaná denní dávka; DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den.

Z grafu, zobrazeného níže (**Graf 6**) lze pozorovat nejvyšší nárůst DID lipegfilgrastimu od roku 2016 až po dosažení svého maxima v roce 2018, poté byl zaznamenán postupný pokles.



Graf 6. Vývoj spotřeby lipegfilgrastimu v letech 2014–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

Teriparatid

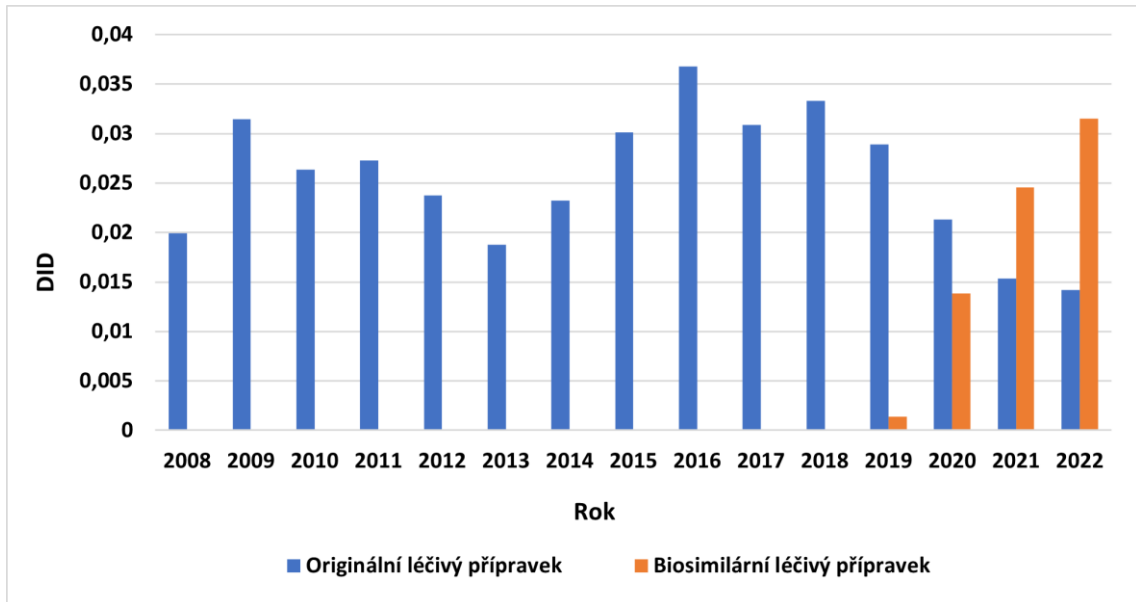
Z přehledové tabulky zobrazené níže (**Tabulka 27**) je patrné, že biosimilární teriparatid byl dostupný na českém trhu od roku 2019, kde jeho spotřeba činila 4,6 % z celkového podílu teriparatidu na trhu. V roce 2022 se spotřeba jeho biosimilars výrazně zvýšila a podíl činil 69 % celkové spotřeby teriparatidu.

Tabulka 27. Spotřeba teriparatidu v letech 2008–2022

Rok	Celková DDD teriparatidu	Celková DID teriparatidu	DID originálního teriparatidu	DID biosimilars teriparatidu
2008	76 200	0,019944	0,019944	–
2009	120 690	0,031471	0,031471	–
2010	101 370	0,026368	0,026368	–
2011	104 640	0,027289	0,027289	–
2012	91 260	0,023776	0,023776	–
2013	72 090	0,018788	0,018788	–
2014	89 400	0,023242	0,023242	–
2015	115 920	0,030092	0,030092	–
2016	142 080	0,036796	0,036796	–
2017	119 460	0,030847	0,030847	–
2018	129 420	0,033294	0,033294	–
2019	118 200	0,030282	0,028876	0,001407
2020	137 430	0,035183	0,021336	0,013847
2021	153 180	0,039905	0,015357	0,024548
2022	180 720	0,045728	0,014203	0,031525

Legenda: DDD – Definovaná denní dávka; DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den.

Z následujícího grafu (**Graf 7**) můžeme pozorovat kolísavou DID teriparatidu v letech 2008–2022. Po nárůstu spotřeby v roce 2009 následoval výrazný pokles s minimální spotřebou v roce 2013. Poté se celková spotřeba postupně zvyšovala a dosáhla maxima v roce 2022. Z grafu lze rovněž vyčíst, že v letech 2021–2022 většinu spotřeby teriparatidu tvořily biosimilars.



Graf 7. Vývoj spotřeby teriparatidu v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

V následující tabulce (**Tabulka 28**) jsou uvedeny náklady na jednotlivé přípravky teriparatidu. S postupným uváděním nových biosimilárních léčivých přípravků teriparatidu na trh od roku 2019 došlo k poklesu ceny za originální léčivý přípravek v roce 2022, a to téměř 2,5krát od roku 2008.

Tabulka 28. Náklady na teriparatid v milionech korun českých podle výrobce v letech 2008–2022

	Forsteo®	Terrosa®	Movymia®	Sondelbay®
2008	25,3	–	–	–
2009	35,5	–	–	–
2010	27,2	–	–	–
2011	28,6	–	–	–
2012	24,4	–	–	–
2013	18,1	–	–	–
2014	22,5	–	–	–
2015	29,2	–	–	–
2016	35,7	–	–	–
2017	30,0	–	–	–
2018	32,6	–	–	–
2019	25,8	0,8	0,1	–
2020	12,9	4,9	3,1	–
2021	7,9	8,5	4,1	–
2022	7,5	11,9	4,3	0,5

Nejvíce využívaným biosimilárním léčivým přípravkem v letech 2019–2022 byla Terrosa® (68,2 %), dále následovala Movymia® (30,5 %) a Sondelbay® (1,5 %).

Denosumab

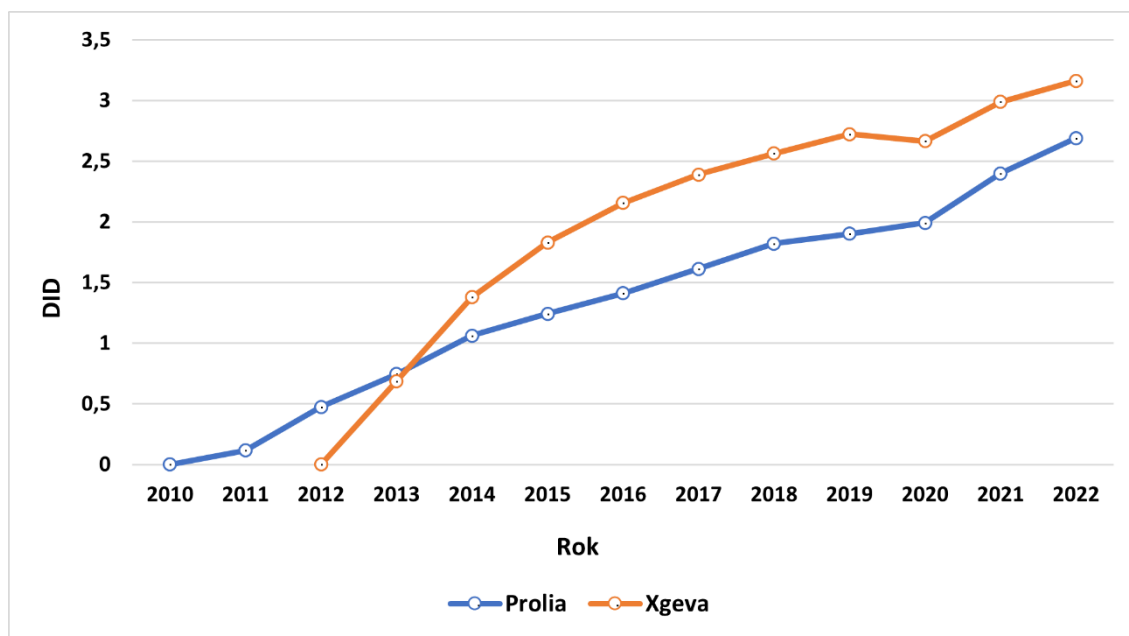
Následující tabulka (**Tabulka 29**) zobrazuje spotřebu originálních biologických léčivých přípravků denosumabu – Prolia® a Xgeva®. První výrazný nárůst spotřeby byl sledován rok po jeho zavedení na trh, kdy hodnota DID po roce byla 131krát větší. Lze pozorovat také výrazný nárůst DID od roku 2012 až po dosažení maximální hodnoty spotřeby v roce 2022. Celková spotřeba denosumabu se během deseti let zvýšila 12krát.

Tabulka 29. Spotřeba biologických přípravků denosumabu v letech 2010–2022

Rok	Celková DDD denosumabu	Celková DID denosumabu	DID originálního denosumabu (Prolia®)	DID originálního denosumabu (Xgeva®)
2010	3 455	0,000899	0,000899	–
2011	452 000	0,117878	0,117878	–
2012	1 829 972	0,476756	0,475910	0,000846
2013	5 503 814	1,434393	0,746362	0,688031
2014	9 399 908	2,443775	1,062839	1,380936
2015	11 845 838	3,075122	1,244734	1,830388
2016	13 788 335	3,570933	1,412771	2,158162
2017	15 506 222	4,004013	1,614108	2,389905
2018	17 044 437	4,384785	1,821139	2,563646
2019	18 060 264	4,626936	1,902312	2,724624
2020	18 198 698	4,658988	1,993872	2,665116
2021	20 688 643	5,389635	2,399739	2,989896
2022	23 143 824	5,856159	2,692044	3,164116

Legenda: DDD – Definovaná denní dávka; DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den.

Z důvodu významných rozdílů v indikacích, v grafu (**Graf 8**) je zobrazen vývoj spotřeby denosumabu podle jednotlivých výrobců – Prolia® a Xgeva®. Xgeva® měla výraznější nárůst po zavedení na trh. Celkové využití léčivého přípravků Xgeva® mezi lety 2010–2022 činilo 56,3 % a 43,7 % u léčivého přípravku Prolia®.



Graf 8. Vývoj spotřeby denosumabu dle výrobce (Prolia® a Xgeva®)

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

Následující tabulka (**Tabulka 30**) uvádí náklady na denosumab v milionech korun českých u jednotlivých výrobců mezi roky 2010–2022. Tyto náklady se mezi sebou liší jen nepatrně.

Tabulka 30. Náklady na denosumab v milionech korun českých podle výrobce v letech 2008–2022

	Prolia®	Xgeva®
2010	0,1	–
2011	12,2	–
2012	49,2	89,7
2013	74,1	51,6
2014	105,7	103,7
2015	122,6	137,7
2016	132,8	160,9
2017	152,2	156,6
2018	172,4	168,6
2019	163,4	179,8
2020	165,8	176,0
2021	188,2	194,0
2022	204,4	211,4

Somatropin

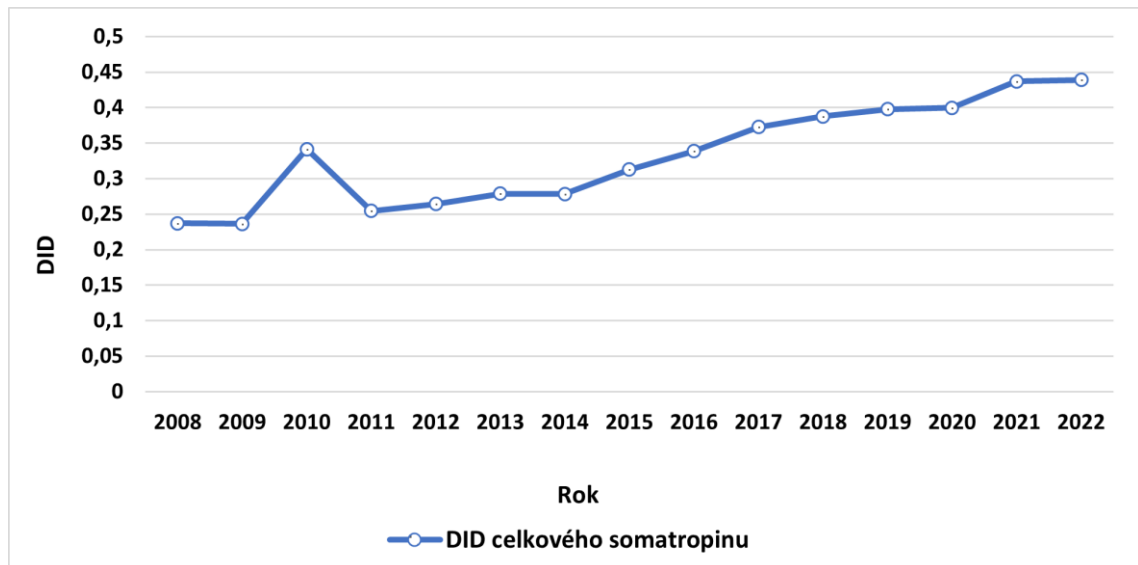
Přehledová tabulka (**Tabulka 31**) znázorňuje kolísavou celkovou spotřebu somatropinu a výrazně se zvyšující spotřebu jediného biosimilars po jeho zavedení na trh v roce 2010. Podíl biosimilárního léčivého přípravku Omnitrope® činil 0,09 % v roce 2010, a 9,9 % v roce 2022 (6 % celkové spotřeby somatropinu).

Tabulka 31. Spotřeba somatropinu v letech 2008–2022

Rok	Celková DDD somatropinu	Celková DID somatropinu	DID originálních somatropinů	DID biosimilars somatropinu (Omnitrope®)
2008	906 768	0,237333	0,237333	–
2009	906 879	0,236475	0,236475	–
2010	1 312 576	0,341420	0,341121	0,000299
2011	976 566	0,254680	0,252123	0,002557
2012	1 014 177	0,264220	0,257508	0,006712
2013	1 069 471	0,278723	0,269646	0,009077
2014	1 070 679	0,278354	0,265588	0,012766
2015	1 205 512	0,312945	0,293627	0,019318
2016	1 307 343	0,338578	0,314613	0,023965
2017	1 443 041	0,372622	0,342190	0,030432
2018	1 507 439	0,387798	0,357597	0,030201
2019	1 552 644	0,397779	0,363420	0,034359
2020	1 562 215	0,399937	0,364163	0,035774
2021	1 677 550	0,437021	0,394515	0,042506
2022	1 734 836	0,438971	0,395378	0,043593

Legenda: DDD – Definovaná denní dávka; DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den.

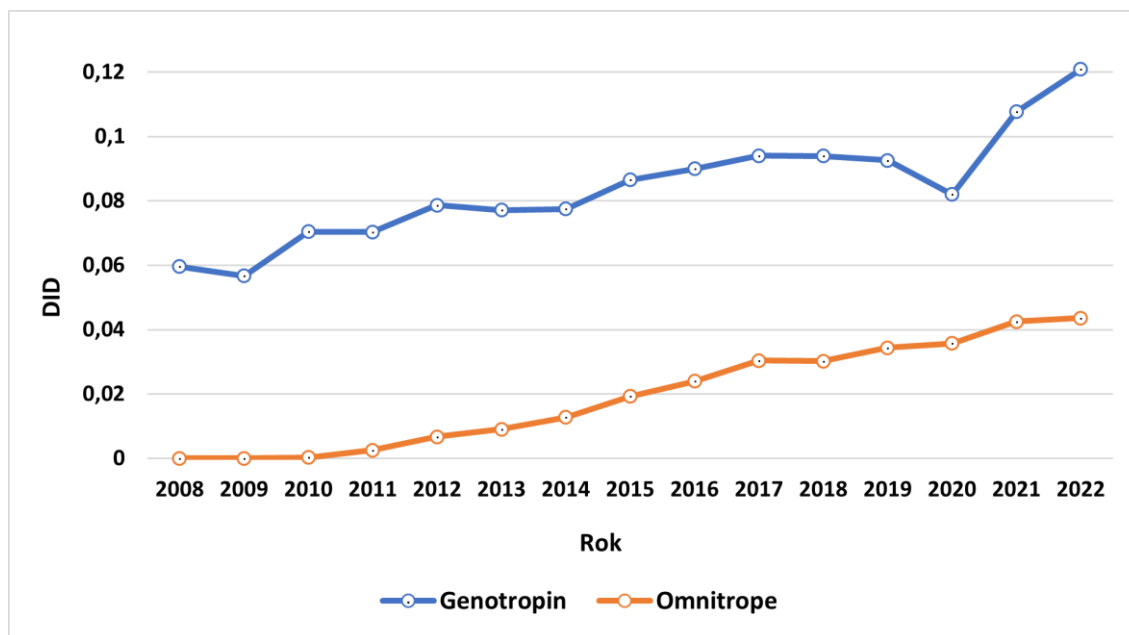
V následujícím grafu (**Graf 9**) je znázorněn vývoj celkové spotřeby somatropinu, kdy k prvnímu skoku spotřeby došlo v roce 2010, poté sledoval výraznější pokles DID v roce 2011. Poté byl sledován pozvolnější nárůst celkové spotřeby s maximem v roce 2022 (oproti roku 2008 téměř dvojnásobek spotřeby).



Graf 9. Vývoj spotřeby celkového somatropinu v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

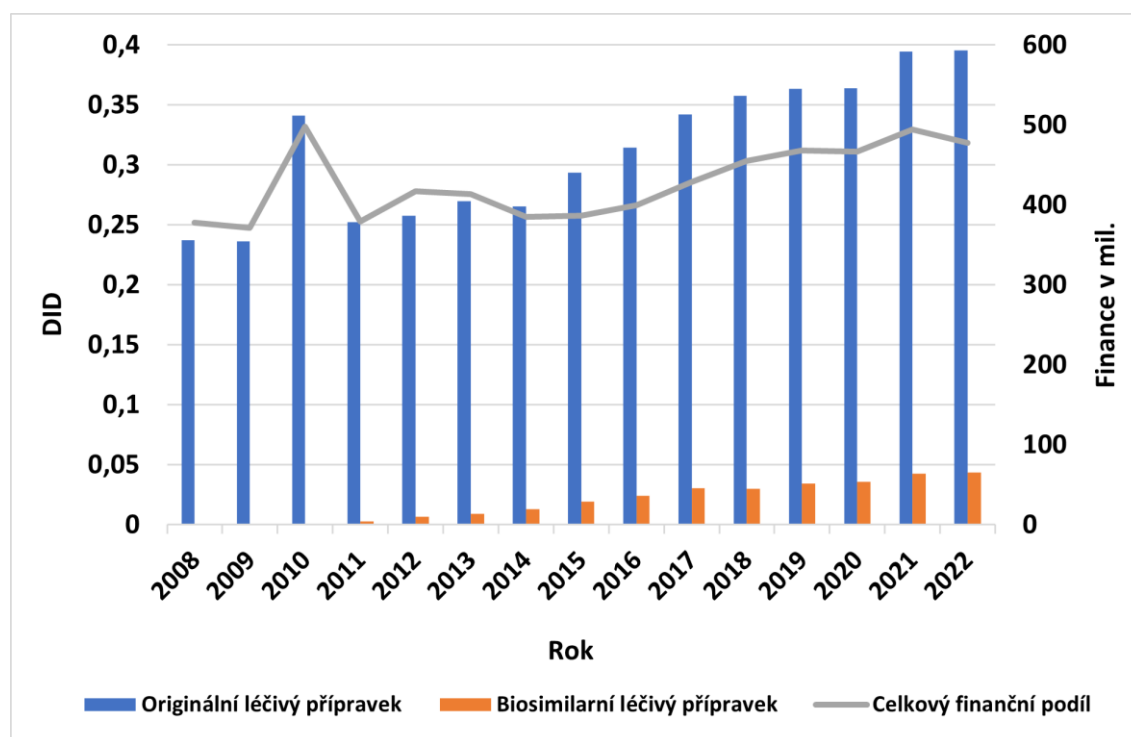
Další graf (**Graf 10**) znázorňuje spotřebu biosimilárního somatropinu (Omnitrope®) a jeho referenčního originálního léčivého přípravku (Genotropin®). Je zde patrné, že během sledovaného období celková spotřeba originálního léčivého přípravku tvořila téměř trojnásobek spotřeby biosimilárního léčivého přípravku. Během doby od 2008 roku do 2022 roku se DID biosimilars zvýšila téměř 146krát.



Graf 10. Vývoj spotřeby biosimilárního léčivého přípravku (Omnitrope®) a jeho referenčního léčivého přípravku (Genotropin®) v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

Z dalšího grafu (**Graf 11**) můžeme pozorovat rozložení spotřeby originálních léčivých přípravků a biosimilárního léčivého přípravku somatropinu. Z důvodu dostupnosti pouze jediného biosimilars somatropinu, DID biosimilars byla výrazně nižší a v roce 2022 tvořila pouze 9,9 % od celkové spotřeby somatropinu. Je důležité uvést, že právě z důvodu vysokého počtu dostupných originálních léčivých přípravků, náklady zůstaly vysoké po celou dobu a nebyl zaznamenán jejich výrazný pokles.



Graf 11. Vývoj spotřeby biosimilárního a originálních léčivých přípravků somatropinu a jejich celkové náklady v milionech korun českých v letech 2008–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

Nejvíce využívaným biologickým léčivým přípravkem somatropinu v letech 2008–2022 byl Norditropin Nordiflex® (33,9 %), dále následoval Genotropin® (25,3 %), Saizen® (12,9 %), Humatrope® (8,9 %), Zomacton® (6,9 %), Nutropinaq (6,3 %) a biosimilární Omnitrope® (5,9 %).

Somatrogon

Výsledky spotřeby léčivého přípravku s obsahem somatrogonu (Ngenla®) byly poskytnuté SÚKL výhradně v počtu balení a pouze za rok 2022. Z důvodu registrace somatrogonu teprve v roce 2021, dá se očekávat jeho následný vývoj v budoucnu.

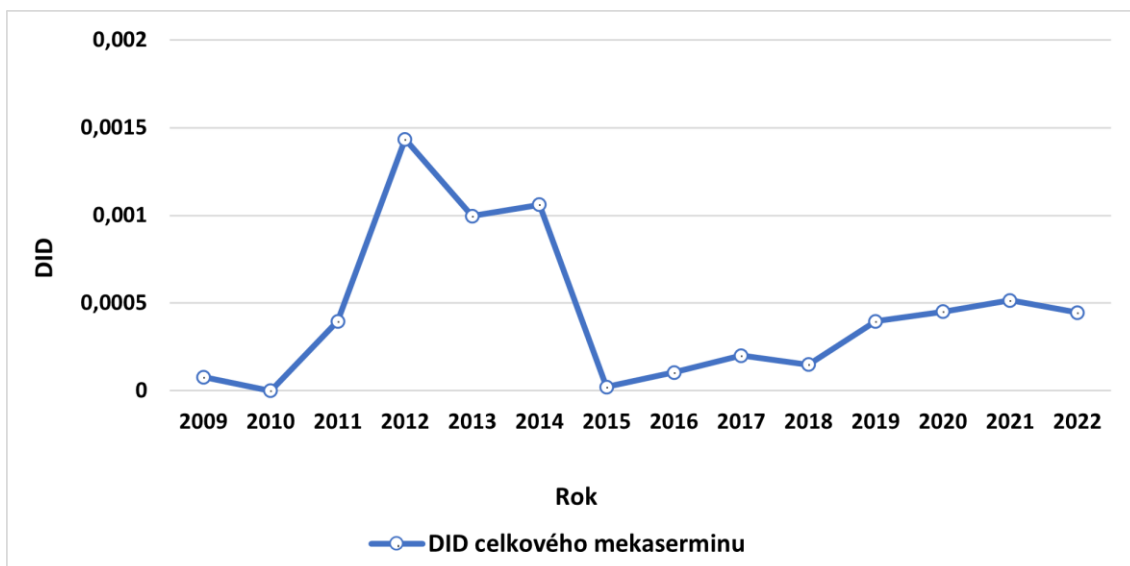
Mekasermin

Z následující tabulky (**Tabulka 32**) a grafu (**Graf 12**) jsou patrné velice kolísavé změny spotřeby mekaserminu. Rok po jeho zavedení na trh tato spotřeba byla nulová v ČR. Poté od roku 2011 došlo k strmému nárůstu až do maxima v roce 2012. Následně se spotřeba mekaserminu postupně snižovala a prudce klesla v roce 2015. V letech 2015–2022 se DID mekaserminu zvyšovala jen nepatrně.

Tabulka 32. Spotřeba a náklady u mekaserminu v letech 2009–2022

Rok	Celková DDD mekaserminu	Celková DID mekaserminu	Náklady (v milionech)
2009	300	0,000078	0,2
2011	1 520	0,000396	1,1
2012	5 500	0,001433	4,0
2013	3 820	0,000996	2,7
2014	4 080	0,001061	2,9
2015	80	0,000021	0,06
2016	400	0,000104	0,3
2017	780	0,000201	0,6
2018	580	0,000149	0,5
2019	1 540	0,000395	1,2
2020	1 760	0,000451	1,4
2021	1 980	0,000516	1,6
2022	1 760	0,000445	1,4

Legenda: DDD – Definovaná denní dávka; DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den



Graf 12. Vývoj spotřeby mēkaserminu v letech 2009–2022

DID – Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den

4 Diskuze

Cíle diplomové práce byly splněny v podobě přehledu a charakterizace vybraných biologických léčivých přípravků a biosimilars v teoretické části a analýzy trendů ve spotřebě léčiv mezi roky 2008–2022 v praktické části.

Z výsledků této diplomové práce lze zaznamenat navyšující se trend v použití vybraných biologických a biosimilárních léčivých přípravků ve třech terapeutických oblastech, kdy se léčba stává dostupnější a může tak poskytovat profit pacientům a zdravotnímu systému.

Z analýzy dat rekombinantních G-CSF lze pozorovat rostoucí trend ve využití zejména filgrastimu a jeho pegylované formulace pegfilgrastimu. Naopak u lipegfilgrastimu byl zaznamenán klesající trend v posledních čtyřech letech.

Rostoucí vývoj spotřeby biosimilárních léčivých přípravků filgrastimu oproti referenčnímu léčivému přípravku potvrzuje jejich účinnost a bezpečnost srovnatelnou s originálem. Tento zvyšující se trend by mohl být zapříčiněn větším výskytem hypoxie a rezistence (neúčinnosti) u originálního léčivého přípravku dle japonské studie v rámci post-marketingového sledování. [44]

Vývoj spotřeby filgrastimu víceméně napodobuje výše popsanou studii v Dánsku, kdy po vypršení patentu originálního léčivého přípravku došlo k rychlé a úspěšné implementaci biosimilars, i když je nutno podotknout, že dánská studie se zabývala biologickou léčbou v oblasti revmatologie. Takto rychlá implementace biosimilars v Dánsku oproti Spojenému království mohla být ovlivněná způsobem organizace v dánských nemocnicích, kde lékaři byly ohroženi propouštěním v případě překročení rozpočtu na léky a museli mít důležité odůvodnění v případě předepisování originálních léčivých přípravků. [23] Takto rychlou implementaci biosimilárních léčivých přípravků lze vidět i v ČR, kdy už po roce od uvedení biosimilars filgrastimu na českém trhu DID činila 44,9 %. Tato skutečnost může být způsobená stejným indikačním spektrem a způsobem podání.

Skutečnost, že od roku 2012 biosimilars filgrastimu již zcela předčili referenční léčivý přípravek může vypovídat o tom, že jakmile je biosimilární léčivý přípravek schválen, představuje skutečný ekvivalent originálnímu biologickému přípravku z hlediska bezpečnosti a účinnosti. V teoretické části mé diplomové práce je sice zaznamenáno více

velmi častých a častých NÚ u biosimilárního léčivého přípravku Zarzio[®], nicméně může to být ovlivněno datem poslední revize textu SPC originálního léčivého přípravku Neupogen[®] v roce 2011, kdežto revize SPC biosimilárního léčivého přípravku Zarzio[®] byla provedena v roce 2023. Například, některé NÚ u léčivého přípravku Zarzio[®] se vyskytovaly vzácně (kožní vaskulitidy, poruch sleziny, snížené hladiny glukózy v krvi) a méně často (hyperurikémie, osteoporózy a reakci v místě vpichu) oproti referenčnímu léčivému přípravku Neupogen[®], u kterého se vyskytovaly často. Biosimilární léčivý přípravek Zarzio[®] může mít největší spotřebu mezi dalšími biosimilars filgrastimu z důvodu nejdelšího setrvání na trhu.

Je důležité zmínit i obrovský pokles nákladů při rostoucí celkové spotřebě filgrastimu, kdy vlastně došlo k trojnásobnému zvýšení spotřeby filgrastimu v roce 2022 oproti roku 2008, nicméně výdaje na filgrastim se dvojnásobně snížily. Podobnou situaci popisuje americká studie, kde došlo ke snížení celkových ročních výdajů za filgrastim zdravotního pojištění Medicare a Medicaid v letech 2017–2018, a to krátce po implementaci biosimilárního léčivého přípravku Zarzio[®] na trh. [26]

Strmější nárůst DID pegfilgrastimu oproti filgrastimu mohl být způsoben jeho jednorázovým podáváním oproti filgrastimu, lepší adherencí k léčbě v důsledku jednorázového podávání za jeden cyklus chemoterapie, a navíc je také indikován u hematopoetického syndromu akutní nemoci z ozáření oproti filgrastimu. Je zaznamenáno také daleko menší množství NÚ než u filgrastimu, avšak ke dni 24. 8. 2023 stále většina biosimilárních léčivých přípravků pegfilgrastimu podléhala dalšímu sledování (s výjimkou léčivých přípravků Pelgraz[®] a Ziextenzo[®], které byly vyřazeny ze seznamu v roce 2018). [146]

Mírný pokles trendu spotřeby pegfilgrastimu v období let 2018–2019 by se mohl dát vysvětlit například vyšší spotřebou lipegfilgrastimu ve stejném období.

Všechny léčivé přípravky filgrastimu a pegfilgrastimu podléhají indikačnímu a preskripčnímu omezení. Avšak rozdílem je, že léčivé přípravky filgrastimu patří do skupiny zvláště účtovaných léčivých přípravků, hrazených v rámci nemocniční nebo centrové péče, kdežto léčivé přípravky pegfilgrastimu do této kategorie nepatří a jsou vydávány na běžný lékařský předpis. [29]

Mimo tuto skutečnost, jedním z důvodů vyšší spotřeby biosimilárního pegfilgrastimu i v budoucnu oproti filgrastimu může být zařazení biosimilárního léčivého přípravku

Pelgraz® do seznamu léčivých přípravků, jejichž distribuci do zahraničí mají distributoři povinnost hlásit SÚKL, vydaného Ministerstvem zdravotnictví v roce 2023. [147]

V budoucnu lze očekávat ještě výraznějšího nárůstu spotřeby pegfilgrastimu, a to z důvodu úspěšného testování on-body injektoru, který má za cíl automatickou subkutánní aplikaci pegfilgrastimu 27 hodin po chemoterapii. Tento objev umožní také snížení počtu nemocničních návštěv. [148] Minimalizace návštěv v nemocnicích může být způsobena také podáváním pegfilgrastimu ve stejný den po chemoterapii, použitím on-body injektoru, který je alternativou pro pacienty, kteří si sami nemohou aplikovat G-CSF nebo také možností domácí injekční aplikace. [66]

Co se týče užívání G-CSF u pediatrické populace, pouze pegfilgrastim není schválen pro léčbu dětí. Filgrastim je sice schválen pro použití u dětí, nicméně každodenní injekce během 14 dnů může představovat problém. [149] Lipegfilgrastim současně představuje dobrou možnost léčby a je schválen u pediatrické populace, jak bylo uvedeno v teoretické části. [60] Podobně jako pegfilgrastim, je lipegfilgrastim předepisován na běžný lékařský předpis s preskripčním a indikačním omezením úhrady. [29]

Téměř trojnásobně nižší celkové DID lipegfilgrastimu v porovnání s filgrastimem může být způsobeno registrací pouze jediného léčivého přípravku lipegfilgrastimu (Lonquex®) a jeho pozdější implementací na trh. Klesající trend spotřeby lipegfilgrastimu v posledních čtyřech letech by mohl svědčit o nedostatečné informovanosti lékařů o jeho výhodách anebo zapříčiněn častým výpadkem lipegfilgrastimu z kapacitních a distribučních důvodů dle SÚKL v období 2022–2023. Toto potvrzuje i jeho nízká míra off-label použití (1,5 %), kdy lékaři z důvodu dlouhodobých zkušeností preferují spíše jiné G-CSF, zejména filgrastim. [63]

Výsledky analýzy spotřeby antiosteoprotických léčiv teriparatidu a denosumabu korespondují s faktem, že se riziko zlomenin při osteoporóze zvyšuje s rostoucím věkem a že se předpokládaná incidence osteoporotických zlomenin bude zvyšovat o 29 % v ČR do roku 2025. [96]

Teriparatid představuje vysoce účinnou léčbu osteoporózy a patří mezi anabolické látky první linie u vysoce rizikových pacientů nebo těch nereagujících na jinou léčbu. [150] Z výsledků praktické části této diplomové práce lze usoudit, že již od roku 2009 byl široce využíván v ČR, kdy po prvním roce jeho spotřeba narostla 1,5krát. Biosimilární léčivé přípravky teriparatidu předčily originální léčivý přípravek v letech 2021–2022 a naopak

napomohly snížení výdajů na léčbu. K většímu využití biosimilars mohlo přispět několik faktorů jako prokazatelná bezpečnost, účinnost, minimální rozdíly v typu a frekvenci NÚ nebo neprokázaný výskyt imunogenicity. [151]

Všechny léčivé přípravky teriparatidu patří k léčivům s preskripčním a indikačním omezením, ale bez nutnosti předepisování jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek. [29] Mezi další limitace ve využití teriparatidu, které mohly ovlivnit spotřebu, patří také omezení celoživotní délky léčby trvající maximálně 24 měsíců. Další limitací je také indikace teriparatidu pouze u jedinců s velmi vysokým rizikem zlomenin po neúspěšné či netolerované přechodí léčbě osteoporózy, včetně pacientů se zlomeninou v anamnéze v průběhu léčby bisfosfonáty. [152] Spotřeba teriparatidu mohla být ovlivněna obavami lékařů z možného výskytu osteosarkomu. [150]

I navzdory každodenní subkutánní aplikaci teriparatidu je zaznamenána vyšší míra adherence a perzistence k léčbě oproti perorální léčbě bisfosfonáty, během které se mohou vyskytnout gastrointestinální NÚ. [153] Ačkoliv si můžou po edukaci pacienti teriparatid aplikovat sami, existuje riziko ortostatické hypotenze po aplikaci. [80]

Dle výsledků spotřeby denosumabu lze podotknout, že celková DID denosumabu mezi roky 2010–2022 výrazně převyšovala celkovou DID teriparatidu v letech 2008–2022, a to 88krát. Tato skutečnost pravděpodobně může být ovlivněna mnohem širším indikačním spektrem a nižší frekvencí podání denosumabu.

Denosumab je jednou z antiresorpčních léčivých látek první linie na začátku terapie. Je preferován také u pacientů s renální insuficiencí. [150] Analýza antiosteoporotických léčiv v sedmi evropských databázích zkoumala perzistenci k léčbě denosumabem, která činila 72–87 % (6 měsíců), 37–52 % (12 měsíců) a 16–34 % (18 měsíců). U teriparatidu se tyto hodnoty lišily a činily 5–75 % (6 měsíců), 3–54 % (12 měsíců), 1–36 % (18 měsíců). [154] Takto vyšší hodnoty perzistence k léčbě denosumabem mohou být ovlivněny aplikací léčivého přípravku v ordinaci lékaře a méně častou aplikací oproti každodennímu podávání teriparatidu.

Oba dostupné léčivé přípravky denosumabu mají indikační a preskripční omezení, rozdílem však je zařazení léčivého přípravku Xgeva® mezi zvlášť účtované léčivé přípravky v rámci centrové léčby. [29] Z důvodu zcela rozdílných indikací léčivých přípravků Xgeva® a Prolia®, se dá uvažovat o prevalenci a incidenci onemocnění,

při kterých jsou předepisovány. Z větší spotřeby léčivého přípravku Xgeva® lze předpokládat častější použití denosumabu u kostních malignit oproti osteoporóze. Výsledky metaanalýzy, která se zabývala hodnocením účinnosti denosumabu u kostních metastáz, potvrdila, že denosumab je slibnou volbou v léčbě první skeletální příhody, kostních metastáz solidních nádorů a mnohočetného myelomu. Dalšími výhodami denosumabu jsou také oddálení času do zhoršení bolesti a snížení užívání silných analgetik. V budoucnu lze pravděpodobně očekávat rostoucí trend v použití denosumabu, protože vykazuje slibné výsledky a menší frekvenci NÚ než kyselina zoledronová, která byla standardní volbou léčby kostních metastáz posledních téměř deset let. [155] V blízké budoucnosti by se již mohly objevit na trhu první biosimilární léčivé přípravky denosumabu, a to z důvodu brzkého vypršení patentové ochrany originálního léčivého přípravku. [156] Výsledky dvojité zaslepené randomizované čínské studie potvrdily účinnost, bezpečnost a dobrou toleranci nového biosimilars srovnatelnou s referenčním léčivým přípravkem Prolia®. [157]

Dalším faktorem pravděpodobně ovlivňujícím relativně vysokou spotřebu teriparatidu v letech 2008–2022 byla vysoká incidence osteoporózy v ČR. Tento odhad činí 15 % mužů a 33 % žen starších 50 let, a 39 % mužů a 47 % žen starších 70 let. [158]

Oproti výsledkům ve dvou předchozích terapeutických oblastech, nastala opačná situace u somatropinu, u kterého se podíl užívání biosimilárního léčivého přípravku v ČR v průběhu posledních let zvýšil jen mírně, a byl výrazně nízký ve srovnání s jinými biosimilárními léčivými přípravky filgrastimu, pegfilgrastimu a teriparatidu. Je to dáno především existencí velkého počtu originálních léčivých přípravků a pouze jednoho biosimilars. Výsledky této diplomové práce korespondují s výsledky italské populační studie, kde i přes žádné statisticky významné rozdíly mezi originálním a biosimilárním léčivým přípravkem, celkový podíl uživatelů biosimilárního somatropinu byl nízký a činil 6,6 % v roce 2009 a 7,8 % v roce 2014 (výsledky z této diplomové práce v ČR 0,09 % v roce 2010 a 9,9 % v roce 2022). Tyto výsledky se lišily z důvodu odlišné politiky zdravotní péče v různých regionech Itálie. [24]

Největší spotřebu v letech 2008–2022 měl léčivý přípravek Norditropin Nordiflex®, a to pravděpodobně z důvodu nejširšího indikačního spektra ze všech léčivých přípravků somatropinu.

Jedním z faktorů ovlivňujících spotřebu somatropinu ve sledovaném období může být zařazení léčivých přípravků Norditropin Nordiflex®, Genotropin®, Omnitrope®, Humatrope®, Nutropinaq® a Saizen® do skupiny léčiv, jejichž distribuci do zahraničí mají distributoři povinnost hlásit SÚKL. [147]

V průběhu let jsou využívány a dále zkoumané různé moderní aplikační formy (například elektronické nebo bezjehlové technologie) pro podání somatropinu s cílem zlepšit adherenci k léčbě, zejména u pediatrických pacientů. [24, 159]

Do budoucna lze očekávat širší využití dlouhodobě působícího GH somatogonu, jelikož byla provedená první klinická studie, která prokázala účinnost, bezpečnost a snášenlivost somatogonu srovnatelnou s denně podávaným somatropinem. Tudíž somatogon, podávaný jednou týdně, má potenciál snížit léčebnou zátěž u pediatrických pacientů, zlepšit adherenci k léčbě a konečné výsledky růstu. [160]

Mekasermin vykazoval velice kolísavý trend spotřeby a zejména v posledních čtyřech letech byl nízký. Může to být způsobeno obavami lékařů v jeho předepisování kvůli širokému spektru častých NÚ nebo také nízkou prevalencí závažného primárního deficitu IGF-I. Rovněž mezi roky 2013–2014 byl zaznamenán výpadek mekaserminu. [29] Významným důvodem postupného nahrazování originálních léčivých přípravků biosimilárními léčivými přípravky může být vydání prohlášení EMA o zaměnitelnosti biosimilárních léčivých přípravků s jejich referenčními léčivými přípravky, schválené v září 2022. [161] Všeobecná zdravotní pojišťovna předpokládá, že biosimilars budou mít pro zdravotnictví velký význam ve zlepšení dostupnosti léčby pro větší počet pacientů, a to snížením nákladů na léčbu jednoho pacienta. [162]

Do budoucna se předpokládá také větší regulace na trhu biologických léčiv v EU směrem k přednostnímu využívání biosimilars kvůli úsporám nákladů, které mohou činit 25–30 % ročně. [163] Otázkou je postoj předepisujících lékařů k biosimilars, například během průzkumu v Belgii v roce 2021 vyplynulo, že necelá polovina (42 %) dotázaných lékařů věřila, že jsou biologické a biosimilární přípravky zaměnitelné (průzkum však byl proveden na malém vzorku lékařů). [164]

Mezi hlavní limitace této analýzy dat patří jejich zdroj, kdy data pochází pouze z pravidelných hlášení o dodávkách léčiv distributory do zdravotnických zařízení. Dalším limitem je využití ATC/DDD klasifikace, která nemusí vypovídat o skutečně užitých dávkách léčiv. Z poskytnutých údajů nelze zjistit informace o pacientech, jejich diagnóze

(s výjimkou denosumabu), předepisujících lékařích a použité síle léčivého přípravku při konkrétních indikacích. Nelze také zjistit, jaká byla adherence pacienta k léčbě, zda-li pacient léčivo vůbec užil.

5 Závěr

Závěrem této diplomové práce lze shrnout, že spotřeba biologických a biosimilárních léčivých přípravků G-CSF v ČR stoupala, s výjimkou lipegfilgrastimu (u kterého zatím neexistují biosimilars). Spotřeba biosimilárních léčivých přípravků filgrastimu po uvedení na trh až doposud narůstala a zahrnovala většinu celkové spotřeby filgrastimu během sledovaného období. U pegfilgrastimu spotřeba biosimilárních léčivých přípravků po uvedení na trh v roce 2018 rovněž narostla a celková spotřeba pegfilgrastimu lehce převýšila spotřebu filgrastimu za celé období. Zaváděním biosimilars G-CSF se náklady na léčbu postupně snižovaly.

Z výsledků analýzy vybraných biologických antiosteoporotik vyplývá, že celková spotřeba biologických a biosimilárních léčivých přípravků teriparatidu narostla a biosimilární léčivé přípravky převažovaly ve spotřebě v roce 2022. Celková spotřeba denosumabu se za sledované období zvýšila a převažovala spotřeba léčivého přípravku Xgeva®.

Výsledky analýzy spotřeby GH a jeho agonistů svědčí o největší spotřebě somatropinu. Spotřeba biosimilárního léčivého přípravku somatropinu se sice během sledovaných let výrazně navýšila, ale celkový podíl představoval jen 6 % celkové spotřeby somatropinu. U somatogonu lze očekávat pravděpodobný vzestup kvůli srovnatelné účinnosti a bezpečnosti s léčbou somatropinem. Mekasermin vykazoval kolísavé výsledky.

Do budoucna lze očekávat další navyšování spotřeby biosimilars z důvodu jejich srovnatelné účinnosti a bezpečnosti, ale zároveň nižších nákladů na léčbu. Snížením nákladů se biologická léčba může stát dostupnější většímu počtu pacientů.

6 Seznam obrázků

Obrázek 1. Spotřeba biologických chorobu modifikujících antirevmatik v definovaných denních dávkách na 1000 obyvatel a den mezi lety 2015–2020.....	24
Obrázek 2. Změny biochemických markerů kostního obratu u pacientů léčených teriparatidem.....	40

7 Seznam tabulek

Tabulka 1. Přehled dosud publikovaných studií zabývajících se spotřebou biosimilars k 1.4.2023.....	21
Tabulka 2. Přehled off-label indikací filgrastimu dle faktografických databází Micromedex a UpToDate.....	27
Tabulka 3. Dávkování léčivého přípravku Neupogen® dle Souhrnu údajů o přípravku. 28	
Tabulka 4. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků filgrastimu dle Souhrnů údajů o přípravku originálního léčivého přípravku Neupogen® a biosimilárního léčivého přípravku Zarzio®	30
Tabulka 5. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků pegfilgrastimu dle Souhrnů údajů o přípravku originálního léčivého přípravku Neulasta® a biosimilárního léčivého přípravku Pelgraz®	32
Tabulka 6. Přehled nežádoucích účinků lipegfilgrastimu dle Souhrnu údajů o přípravku	34
Tabulka 7. Doporučené postupy léčby febrilní neutropenie podle rizikovosti	37
Tabulka 8. Přehled nežádoucích účinků teriparatidu dle Souhrnu údajů o přípravku... 42	
Tabulka 9. Srovnání indikací denosumabu dle Souhrnů údajů o přípravku a faktografických databází Micromedex a UpToDate	44
Tabulka 10. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků jednotlivých biologických přípravků denosumabu dle Souhrnů údajů o přípravku.....	45
Tabulka 11. Příčiny vzniku osteoporózy	46
Tabulka 12. Dlouhodobé přínosy a rizika u dospělých pacientů léčených somatropinem	51
Tabulka 13. Porovnání výškové rychlosti u dětí, užívajících Omnitrope®, Valtropin® (biosimilars) oproti jejich referenčním biologickým přípravkům	52
Tabulka 14. Srovnání indikačního spektra jednotlivých léčivých přípravků somatropinu dostupných v České republice dle Souhrnů údajů o přípravku	54
Tabulka 15. Přehled aplikačních forem přípravků somatropinu	56
Tabulka 16. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků u léčivých přípravků somatropinu dle Souhrnů údajů o přípravku	58

Tabulka 17. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků somatrogonu dle Souhrnu údajů o přípravku	60
Tabulka 18. Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků mekaserminu dle Souhrnu údajů o přípravku	62
Tabulka 19. Příčiny deficitu růstového hormonu	63
Tabulka 20. Komplikace a jejich následky u pacientek s Turnerovým syndromem.....	66
Tabulka 21. Spotřeba filgrastimu v letech 2008–2022.....	68
Tabulka 22. Náklady na jednotlivé přípravky filgrastimu v milionech podle výrobce v letech 2008–2022.....	71
Tabulka 23. Spotřeba pegfilgrastimu v letech 2008–2022.....	72
Tabulka 24. Náklady na jednotlivé přípravky pegfilgrastimu v milionech korun českých dle výrobce v letech 2008–2022	74
Tabulka 25. Spotřeba biosimilárních léčivých přípravků filgrastimu a pegfilgrastimu v letech 2010–2022.....	76
Tabulka 26. Spotřeba a náklady lipegfilgrastimu v letech 2014–2022	78
Tabulka 27. Spotřeba teriparatidu v letech 2008–2022	80
Tabulka 28. Náklady na teriparatid v milionech korun českých podle výrobce v letech 2008–2022	82
Tabulka 29. Spotřeba biologických přípravků denosumabu v letech 2010–2022	83
Tabulka 30. Náklady na denosumab v milionech korun českých podle výrobce v letech 2008–2022	85
Tabulka 31. Spotřeba somatropinu v letech 2008–2022	86
Tabulka 32. Spotřeba a náklady u mekaserminu v letech 2009–2022	91

8 Seznam grafů

Graf 1. Vývoj spotřeby filgrastimu v letech 2008–2022	69
Graf 2. Vývoj spotřeby originálních a biosimilárních léčivých přípravků filgrastimu a jejich celkové náklady v milionech korun českých v letech 2008–2022	70
Graf 3. Vývoj spotřeby pegfilgrastimu v letech 2008–2022	73
Graf 4. Vývoj spotřeby originálních a biosimilárních léčivých přípravků pegfilgrastimu a jejich celkové náklady v milionech korun českých v letech 2008–2022	75
Graf 5. Spotřeby biosimilárního filgrastimu a pegfilgrastimu v letech 2010–2022	77
Graf 6. Vývoj spotřeby lipegfilgrastimu v letech 2014–2022	79
Graf 7. Vývoj spotřeby teriparatidu v letech 2008–2022	81
Graf 8. Vývoj spotřeby denosumabu dle výrobce (Prolia® a Xgeva®)	84
Graf 9. Vývoj spotřeby celkového somatropinu v letech 2008–2022	87
Graf 10. Vývoj spotřeby biosimilárního léčivého přípravku (Omnitrope®) a jeho referenčního léčivého přípravku (Genotropin®) v letech 2008–2022	88
Graf 11. Vývoj spotřeby biosimilárního a originálních léčivých přípravků somatropinu a jejich celkové náklady v milionech korun českých v letech 2008–2022	89
Graf 12. Vývoj spotřeby mekaserminu v letech 2009–2022	92

9 Literatura

1. Farhat F, Torres A, Park W et al. The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution-A Narrative Review. *Oncologist*. 2018; 23(3):346–352.
2. Tlustá E, Vlček J, Kučerová-Lamková A et al. Význam sledování spotřeby léčiv ve farmakoepidemiologii na příkladech longitudinálních studií inhibitorů protonové pumpy, antibiotik a metforminu. : *Klin Farmakol Farm*. 2010; 24(2):66–70.
3. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHOCC. Introduction to Drug Utilization Research. [cit. 2023-05-31]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42627>.
4. Blandizzi C, Meroni PL, Lapadula G. Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. *Clin Ther*. 2017; 39(5):1026–1039.
5. World Health Organization: Biologicals. [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab_1.
6. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>.
7. World Health Organization: Biosimilars. [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/sbp>.
8. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informace k biosimilars (biologicky podobným léčivým přípravkům). [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/informace-k-biosimilars-biologicky-podobnym-lecivym>.
9. García JJ, Raez LE, Rosas D. A narrative review of biosimilars: a continued journey from the scientific evidence to practice implementation. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9(5):2113–2119.
10. Horák P. Biosimilars – terapeutická hodnota, regulační aspekty, role farmaceuta. *Onkologie*. 2019;13(4):178–182 [Prakt. lékařem. 2019; 15(1): 8–11].

-
11. Demlová R. Biosimilars (ne)jen v onkologii – dnešní realita i budoucnost. *Klin Onkol.* 2014; 27(1):64–66.
 12. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: marketing authorisation. [cit. 2023-05-30]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation#2.-steps-prior-to-submitting-the-application-section>.
 13. Meena DL, Jayanthi M. *Int J Basic Clin Pharmacol.* Drug utilization research: a review. 2019; 8(2):354–361.
 14. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm.* 2006; 20:219–222.
 15. Vlček J, Dalecká R et al. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky 2., přepracované a rozšířené vydání.* Praha: Remedia, 2005. ISBN 80-903555-0-1.
 16. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHOCC. [cit. 2023-06-01]. Dostupné z: <https://www.whocc.no/>.
 17. Feagan B. Benefits, Concerns, and Future Directions of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017; 13(12):745–747.
 18. Mehr SR, Brook RA. Factors influencing the economics of biosimilars in the US. *J Med Econ.* 2017; 20(12):1268–1271.
 19. Koala D, Yahouni Z, Alpan G et al. Factors influencing Drug Consumption and Prediction Methods. 2021. [cit. 2023-06-01]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/354866308_Factors_influencing_Drug_Consumption_and_Prediction_Methods.
 20. Tachkov K, Mitkova Z, Boyadzieva V et al. Did the Introduction of Biosimilars Influence Their Prices and Utilization? The Case of Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARD) in Bulgaria. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14(1):64.
 21. Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S et al. How much are biosimilars used in southern Italy? A retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010–2011. *BioDrugs.* 2012; 26(2):113–120.

-
22. Lee HJ, Han E, Kim H. Comparison of Utilization Trends between Biosimilars and Generics: Lessons from the Nationwide Claims Data in South Korea. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020; 18(4):557–566.
23. Jensen TB, Bartels D, Sædder EA et al. The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020; 76(1):35–40.
24. Marcianò I, Ingrasciotta Y, Giorgianni F et al. Pattern of Use of Biosimilar and Originator Somatropin in Italy: A Population-Based Multiple Databases Study During the Years 2009-2014. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:95.
25. Sanfèlix-Gimeno G, Librero-López J, Modroño-Riaño G et al. Variation in Drug Prescribing and Spending Across Spain. A Population-Based Ecological Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol*. 2018; 9:342.
26. Qian J. Uptake and cost of biosimilar filgrastim among Medicare and Medicaid populations in 2015-2018. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021; 27(5):660–666.
27. Cornes P, Krendyukov A. The evolution of value with filgrastim in oncology. *Future Oncol*. 2019; 15(13):1525–1533.
28. Blessing A, Gupta V. Filgrastim. StatPearls Publishing; 2022. [cit. 2023-06-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
29. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 2023-06-06]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
30. Tesařová P. Účinnost a bezpečnost přípravku Zarzio® potvrzují výsledky klinických studií i praktické zkušenosti lékařů. *Klin Farmakol*. 2014; 28(1):37–38.
31. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Zrušené registrace. [cit. 2023-08-17]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/zrusene-registrace-9>.
32. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Accofil injekční/infuzní roztok; datum poslední revize textu: 24. 7. 2023. [cit. 2023-08-17]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

-
33. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Tevagrastim injekční/infuzní roztok; datum poslední revize textu: 14. 7. 2023. [cit. 2023-07-20]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
34. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Zarzio injekční/infuzní roztok; datum poslední revize textu: 10. 2. 2023. [cit. 2023-07-20]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
35. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Ratiograstim injekční/infuzní roztok; datum poslední revize textu: 30. 5. 2023. [cit. 2023-07-20]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
36. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Nivestim injekční/infuzní roztok; datum poslední revize textu: 23. 5. 2023. [cit. 2023-07-20]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
37. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Filgrastim hexal injekční/infuzní roztok; datum poslední revize textu: 10. 2. 2023. [cit. 2023-07-20]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
38. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Grastofil injekční/infuzní roztok; datum poslední revize textu: 10. 1. 2022. [cit. 2023-07-20]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
39. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Neupogen injekční roztok; datum poslední revize textu: 17. 3. 2011. [cit. 2023-07-20]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC18473.pdf>.
40. Li E, Lobaina E. Application of the FDA Biosimilar Extrapolation Framework to Make Off-Label Determinations. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23(12):1227–1232.
41. Poon T, Guerra CM. Evaluation of Filgrastim Therapy in Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant.* 2017; 27(4):360–364.
42. Filgrastim. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.

-
43. UptoDate© 2023, Wolters Kluwer. Filgrastim (including biosimilars): Drug information. Lexicomp. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com>.
44. Niinomi I, Hosohata K, Oyama S et al. Evaluation of adverse events associated with filgrastim originator and biosimilar using a spontaneous reporting system database. *Pharmazie*. 2020; 75(4):151–153.
45. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50(5):295–306.
46. Parker S, King N, Jacobs T. Pegfilgrastim. StatPearls Publishing; 2023. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
47. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Fulphila injekční roztok; datum poslední revize textu: 14. 11. 2022. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
48. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Pelgraz injekční roztok; datum poslední revize textu: 13. 7. 2023. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
49. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Ziextenzo injekční roztok; datum poslední revize textu: 14. 7. 2023. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
50. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Neulasta injekční roztok; datum poslední revize textu: 27. 6. 2022. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
51. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Pelmeg injekční roztok; datum poslední revize textu: 24. 2. 2023. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
52. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Grasustek injekční roztok; datum poslední revize textu: 31. 3. 2022. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

-
53. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Stimufend injekční roztok; datum poslední revize textu: 4. 4. 2022. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
54. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Nyvepria injekční roztok; datum poslední revize textu: 29. 3. 2023. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
55. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Cegfila injekční roztok; datum poslední revize textu: 24. 2. 2023. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
56. Pegfilgrastim. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
57. KISS I, Adamková Krákorová D, Andrašina T et al. Modrá kniha onkologické společnosti. Brno: © Masarykův onkologický ústav, 2023, s. 300–303. ISBN 978-80-86793-55-9.
58. Guariglia R, Martorelli MC, Lerosé R, Telesca D, Milella MR, Musto P. Lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia of cancer patients. *Biologics*. 2016; 10:1–8.
59. Ďurková J. Lipegfilgrastim, efektivna možnosť ako sa vyhnúť chemoterapiou indukovanej neutropénii. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2017; 31(1):3–10.
60. European Medicines Agency. Lonquex. [cit. 2023-06-08]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonquex#authorisation-details-section>.
61. LipegFilgrastim. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-06-08]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
62. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Lonquex injekční roztok; datum poslední revize textu: 6. 7. 2023. [cit. 2023-07-22]. Dostupné z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)

-
63. Kaplan S, Bogojevic DI, Rainville C et al. A multinational, drug utilization study of lipegfilgrastim use in real-world setting in Europe. *Support Care Cancer*. 2022; 30(11):9191–9201.
64. Hoggatt J, Tate TA, Pelus LM. Role of lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10:2647–2652.
65. Mahlert F, Schmidt K, Allgaier H et al. Rational Development Of Lipegfilgrastim, a Novel Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Using Glycopegylation Technology. *Blood*. 2013; 122:4853.
66. Humphreys SZ, Geller RB, Walden P. Pegfilgrastim Biosimilars in US Supportive Oncology: A Narrative Review of Administration Options and Economic Considerations to Maximize Patient Benefit. *Oncol Ther*. 2022; 10(2):35–361.
67. Marková M. Naléhavé stavy v hematologii. *Vnitř Lék*. 2012; 58(Suppl 2): 2S61–2S64
68. Contejean A, Maillard A, Canouï E, et al. Advances in antibacterial treatment of adults with high-risk febrile neutropenia. *J Antimicrob Chemother*. 2023; [ahead of print].
69. Klastersky J, Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5):v111–v118.
70. Svoboda M. Manuál léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně: Doporučený postup léčba febrilní neutropenie. 2021:2–7. Dostupné z: https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4399.pdf/s-eee49f88690a?_ts=1621593515.
71. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs*. 2002; 62 Suppl 1:1–15.
72. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer*. 2010; 18(5):529–541.
73. Pascoe J, Cullen M. The prevention of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*. 2006; 18(4):325–329.
74. Cetkovský P. Horečka neznámého původu u granulocytopenických nemocných (tzv. febrilní neutropenie). *Klinická farmakologie a farmacie*. 2007; 21(2):67–73.

-
75. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013; 8(4):370–378.
76. Blick SK, Dhillon S, Keam SJ. Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs*. 2008; 68(18):2709–2737.
77. Lindsay R, Krege JH, Marin F et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int*. 2016; 27(8):2395–2410.
78. Kovács P, Schäfer T, Háda V et al. Comparative Physicochemical and Biological Characterisation of the Similar Biological Medicinal Product Teriparatide and Its Reference Medicinal Product. *BioDrugs*. 2020; 34(1):65–75.
79. Vall H, Parmar M. Teriparatide. StatPearls Publishing; 2023. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
80. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Forsteo injekční roztok; datum poslední revize textu: 20. 1. 2022. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
81. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Terrosa injekční roztok; datum poslední revize textu: 16. 3. 2023. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
82. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Livogiva injekční roztok; datum poslední revize textu: 7. 1. 2021. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
83. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Kauliv injekční roztok; datum poslední revize textu: 7. 3. 2023. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
84. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Movymia injekční roztok; datum poslední revize textu: 20. 1. 2021. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
85. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Sondelbay injekční roztok; datum poslední revize textu: 16. 6. 2022. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

-
86. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Teriparatide Sun injekční roztok; datum poslední revize textu: 12. 12. 2022. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
87. Teriparatide. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-06-09]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
88. Stroup J, Kane MP, Abu-Baker AM. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(6):532–539.
89. Pageau SC. Denosumab. *MAbs.* 2009; 1(3):210–215.
90. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging.* 2018; 35(2):163-173.
91. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Prolia injekční roztok; datum poslední revize textu: 6. 10. 2022. [cit. 2023-06-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
92. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Prolia injekční roztok; datum poslední revize textu: 25. 7. 2022. [cit. 2023-06-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
93. Denosumab. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
94. UptoDate© 2023, Wolters Kluwer. Denosumab: Drug information. Lexicomp. [cit. 2023-06-10]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com>.
95. Ivanova S, Vasileva L, Ivanova S et al. Osteoporosis: Therapeutic Options. *Folia Med (Plovdiv).* 2015; 57(3-4):181–190.
96. Rosa J, Palička V, Býma S. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Osteoporóza. 2018, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. [cit. 2023-06-11]. ISBN 978-80-86998-98-5.
97. Hrčková Y, Šarapatková H. Osteoporóza. *Interní Med.* 2004; 6(1): 37–39.

-
98. Žofková I. Léky indukovaná osteoporóza. *Vnitř Lék.* 2013; 59(1): 59–63. 2012.
99. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(2 Suppl):S3–S11.
100. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997; 22(24 Suppl):12S–16S.
101. Mattson JS, Cerutis DR, Parrish LC. Osteoporosis: a review and its dental implications. *Compend Contin Educ Dent.* 2002; 23(11):1001–1014.
102. Růžičková O. Možnosti léčby osteoporózy. *Interní Med.* 2017; 19(5): 237–245
103. Lazovic G, Radivojevic U, Milosevic V et al. Tibolone and osteoporosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 276(6):577–581.
104. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013; 382(9886):50–56.
105. Tu KN, Lie JD, Wan CKV et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *PT.* 2018; 43(2):92–104.
106. UptoDate© 2023, Wolters Kluwer. Teriparatide (including biosimilars available in Canada): Drug information. Lexicomp. [cit. 2023-06-09]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com>.
107. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E et al. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naïve Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 height Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(11):3184–3195.
108. Mehta A, Hindmarsh PC. The use of somatropin (recombinant growth hormone) in children of short stature. *Paediatr Drugs.* 2002; 4(1):37–47.
109. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(3):893.
110. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11:1509–1515.

-
111. Saenger P. Current status of biosimilar growth hormone. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; doi:10.1155/2009/370329.
112. European Medicines Agency, Medicines: Valtropin. [cit. 2023-04-07]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/valtropin>.
113. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Omnitrope injekční roztok; datum poslední revize textu: 23. 1. 2023. [cit. 2023-06-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
114. Somatropin, E-Coli Derived. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-08-19]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
115. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Genotropin injekční roztok; datum poslední revize textu: 15. 7. 2022. [cit. 2023-06-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
116. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Humatrope injekční roztok; datum poslední revize textu: 13. 8. 2021. [cit. 2023-06-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
117. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Norditropin Nordiflex injekční roztok; datum poslední revize textu: 24. 11. 2022. [cit. 2023-06-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
118. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Nutropinaq injekční roztok; datum poslední revize textu: 20. 7. 2023. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
119. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Saizen injekční roztok; datum poslední revize textu: 8. 6. 2023. [cit. 2023-06-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
120. Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Léčba růstovým hormonem v dospělosti. *Interní Med.* 2013; 15(6–7):210–213.
121. Lamb YN. Somatrogen: First Approval. *Drugs.* 2022; 82(2):227–234.

-
122. Kim ES, Al-Salama ZT. Somatrogon in paediatric growth hormone deficiency: a profile of its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*. 2022; 38:501–507.
123. UptoDate© 2023, Wolters Kluwer. Somatrogon. Drug information. Lexicomp. [cit. 2023-08-19]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com>.
124. Somatrogon-ghla. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-08-19]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
125. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Ngenla injekční roztok; datum poslední revize textu: 6. 12. 2022. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
126. European Medicines Agency. Ngenla. [cit. 2023-06-26]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ngenla>.
127. Keating GM. Mecasermin. *BioDrugs*. 2008; 22(3):177–188.
128. European Medicines Agency. Increlex. [cit. 2023-06-26]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/increlex>.
129. Mecasermin. Micromedex® 2.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [cit. 2023-06-26]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
130. UptoDate© 2023, Wolters Kluwer. Mecasermin (recombinant human insulin-like growth factor I): Drug information. Lexicomp. [cit. 2023-06-26]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com>.
131. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Increlex injekční roztok; datum poslední revize textu: 11. 1. 2022. [cit. 2023-06-24]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
132. Mecasermin for primary insulin-like growth factor-1 deficiency. *Aust Prescr*. 2022; 45(6):215.
133. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(1):47–52.

-
134. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M et al. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med.* 2002; 41(1):7–13.
135. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(6):737–747.
136. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(6):705–736.
137. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(1):101–108.
138. Ibba A, Loche S. Diagnosis of GH Deficiency Without GH Stimulation Tests. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:853290.
139. Tritos NA, Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(1):109–116.
140. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007; 76(3):405–410.
141. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S et al. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(10):601–614.
142. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary.* 2012; 15(3):301–310.
143. Gravholt CH. Medical problems of adult Turner's syndrome. *Horm Res.* 2001; 56 Suppl 1:44–50.
144. Backeljauw P, Klein K. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019; 181(1):13–17.
145. Český statistický úřad. [cit. 2023-08-15]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide.
146. European Medicines Agency. List of medicinal products under additional monitoring. [cit. 2023-08-24]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf.

-
147. Ministerstvo zdravotnictví České republiky: OOP – zařazení na Seznam LP PELGRAZ. [cit. 2023-08-24]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/oop-zarazeni-na-seznam-lp-pelgraz/>.
148. Aruga T, Doihara H, Yanagita Y et al. Evaluation of a novel medical device for pegfilgrastim administration. *Cancer Sci.* 2022; 113(5):1763–1770.
149. Belogurova MB, Kizyma ZP, Garami M et al. A pharmacokinetic study of lipegfilgrastim in children with Ewing family of tumors or rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 79(1):155–164.
150. Harris K, Zagar Ch. Osteoporóza: nejčastější otázky a odpovědi. *Svět praktické medicíny* 2023. [cit. 2023-08-25]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/svet-prakticke-mediciny/2023-3-6/download?hl=cs>.
151. Vaněk M. První biosimilár k léčbě osteoporózy v EU schválen! *Clin Osteol* 2019; 24(4): 219–222.
152. Anthamatten A, Parish A. Clinical Update on Osteoporosis. *J Midwifery Womens Health.* 2019; 64(3):265–275.
153. Eliasaf A, Amitai A, Maram Edry M et al. Compliance, Persistence, and Preferences Regarding Osteoporosis Treatment During Active Therapy or Drug Holiday. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(11):1416–1422.
154. Tan EH, Robinson DE, Jödicke AM et al. Drug utilization analysis of osteoporosis medications in seven European electronic health databases. *Osteoporos Int.* 2023; [ahead of print].
155. Chen J, Zhou L, Liu X et al. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm.* 2021; 43(1):2–10.
156. GaBi online. Generics and biosimilars initiative. Biosimilars of denosumab. 2018. [cit. 2023-08-28]. Dostupné z: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-denosumab>.
157. Gu J, Zhang H, Xue Q, et al. Denosumab biosimilar (LY06006) in Chinese postmenopausal osteoporotic women: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study. *J Orthop Translat.* 2022; 38:117–125.

-
158. Matalová P. Osteoporóza – 1. část: Etiopatogeneze, rizikové faktory a diagnostika. *Interní Med.* 2018; 20(5): 247–252.
159. Cázares-Delgadillo J, Ganem-Rondero A, Kalia YN. Human growth hormone: new delivery systems, alternative routes of administration, and their pharmacological relevance. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 78(2):278–288.
160. Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatrogen Compared with Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children with Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Horm Res Paediatr.* 2022; 95(3):275–285.
161. European Medicines Agency. Biosimilar medicines can be interchanged. [cit. 2023-08-26]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>.
162. Medical Tribune. Co od biosimilars očekávají zdravotní pojišťovny? 2019. [cit. 2023-08-28]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/zdravotnictvi/co-od-biosimilars-ocekavaji-zdravotni-pojistovny/>.
163. Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Target Oncol.* 2012; 7 Suppl 1(Suppl 1):S57–S67.
164. Barbier L, Vandenplas Y, Simoens S et al. Knowledge and perception of biosimilars in ambulatory care: a survey among Belgian community pharmacists and physicians. *J Pharm Policy Pract.* 2021; 14(1):53.