

Kam směřuje léčivý přípravek Prolia po 15 letech na českém trhu?

Zpracováno na základě symposia Amgen v rámci 28. kongresu českých a slovenských osteologů v Brně. Se svými přednáškami vystoupili doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA, a prim. MUDr. František Šenk.

Léčivý přípravek Prolia (denosumab) je humánní monoklonální protilátka proti RANKL proteinu (ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B). Navázání na RANKL znemožní tomuto proteinu aktivaci RANK receptoru na povrchu osteoklastů. Tím dochází k jejich inhibici a snížení resorbce kostní tkáně. Používá se při léčbě osteoporózy a úbytku kostní hmoty z jiných příčin (např. hormonální terapie, kortikoterapie). Právě přípravku Prolia, který je pro pacienty v České republice dostupný již 15 let, se věnovalo sympozium společnosti Amgen v rámci 28. kongresu českých a slovenských osteologů v Brně.

Léčebné cíle v terapii osteoporózy

Paní docentka Brunerová připomněla, že cílem léčby osteoporózy je obnova pevnosti kostí a minimalizace rizika fraktur. Ukazatelem, jak se ho daří v léčbě dosahovat je BMD (bone mineral density) vyjádřená pomocí T-skóre. Léčebným cílem pro pacienty by mělo být T-skóre $> -2,5$, v případě rizikových pacientů (anamnéza fraktur, vyšší věk, syndrom nestability a křehkosti) $> -2,0$. Potenciál jednotlivých léčiv pro dosažení uvedených léčebných cílů je různý. Při porovnání vstupního T-skóre, ze kterého 50 % žen dosáhne po 3 letech léčby cíle $> -2,5$, ukázala doc. Brunerová hodnoty $-2,7$ a $-3,0$ (proximální femur a bederní páteř, v tomto pořadí) pro alendronát a $-2,8$ a $-3,1$ pro denosumab. Denosumab je tedy výhodnější pro pacienty ve vyšším vstupním riziku, jak ukazuje také obrázek 1. Kategorie rizika se odvíjí od vstupní BMD a anamnézy zlomenin. S rostoucím rizikem je potřeba volit pro pacienty účinnější léčebné modalita.

Paní docentka dále prezentovala výsledky projektu FNIH-SABRE, ze kterého vyplývá, že nejlepším prediktorem rizika fraktur (vertebrální, nevertebrální a kyčelní) je BMD v oblasti proximálního femuru. Cílové hodnoty BMD by mělo být dosaženo během 3–5 let od zahájení léčby. Vyplývá to z odborného doporučení ASBMR-NOF (American Society for Bone and Mineral Research – National Osteoporosis Foundation), pro které ale chybí relevantní důkazy, jak paní docentka upozornila.

V další části svého sdělení se věnovala porovnání denosumabu s bisfosfonáty. Prezentovala výsledky metaanalýzy Lyu et al. (1), podle které byl u léčivého přípravku Prolia ve srovnání s bisfosfonáty pozorován významně vyšší vzestup BMD (proximální femur, bederní páteř a krček femuru) a následně data z reálné klinické praxe (Obr. 2), podle kterých je při terapii přípravkem Prolia významně nižší riziko zlomenin oproti terapii bisfosfonáty.

Denosumab a biosimilární léčiva

Pan docent Slíva vystoupil se svojí přednáškou o biosimilárních léčivech (biosimilars), která se na evropském trhu pohybují již od roku 2006. SÚKL definuje biosimilární léčiva jako léky podobné biologickým přípravkům, které se originálním přípravkům podobají, přičemž na rozdíl od registrace generik musí být při registraci těchto přípravků jasně doložena účinnost a bezpečnost vlastními klinickými studiemi. Nejsou tedy postačující pouze informace plynoucí z klinických studií prováděných s originálním léčivým přípravkem.

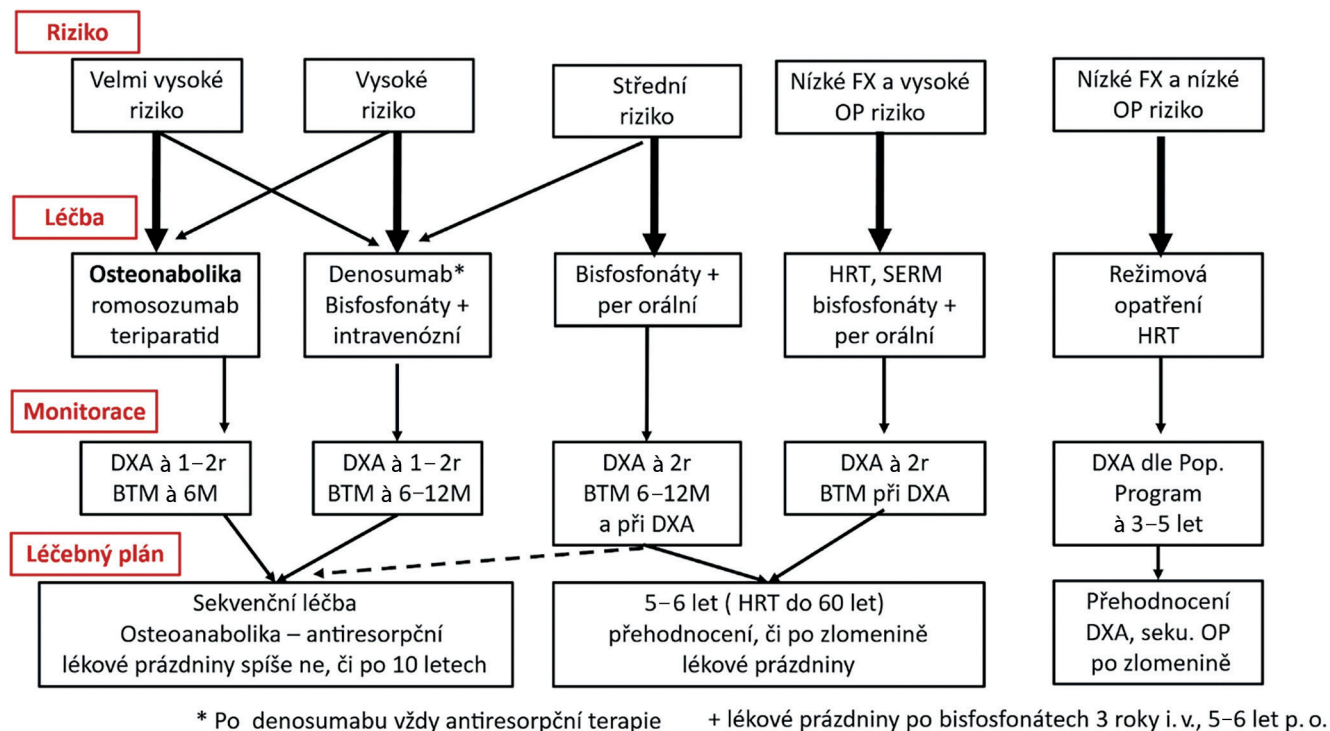
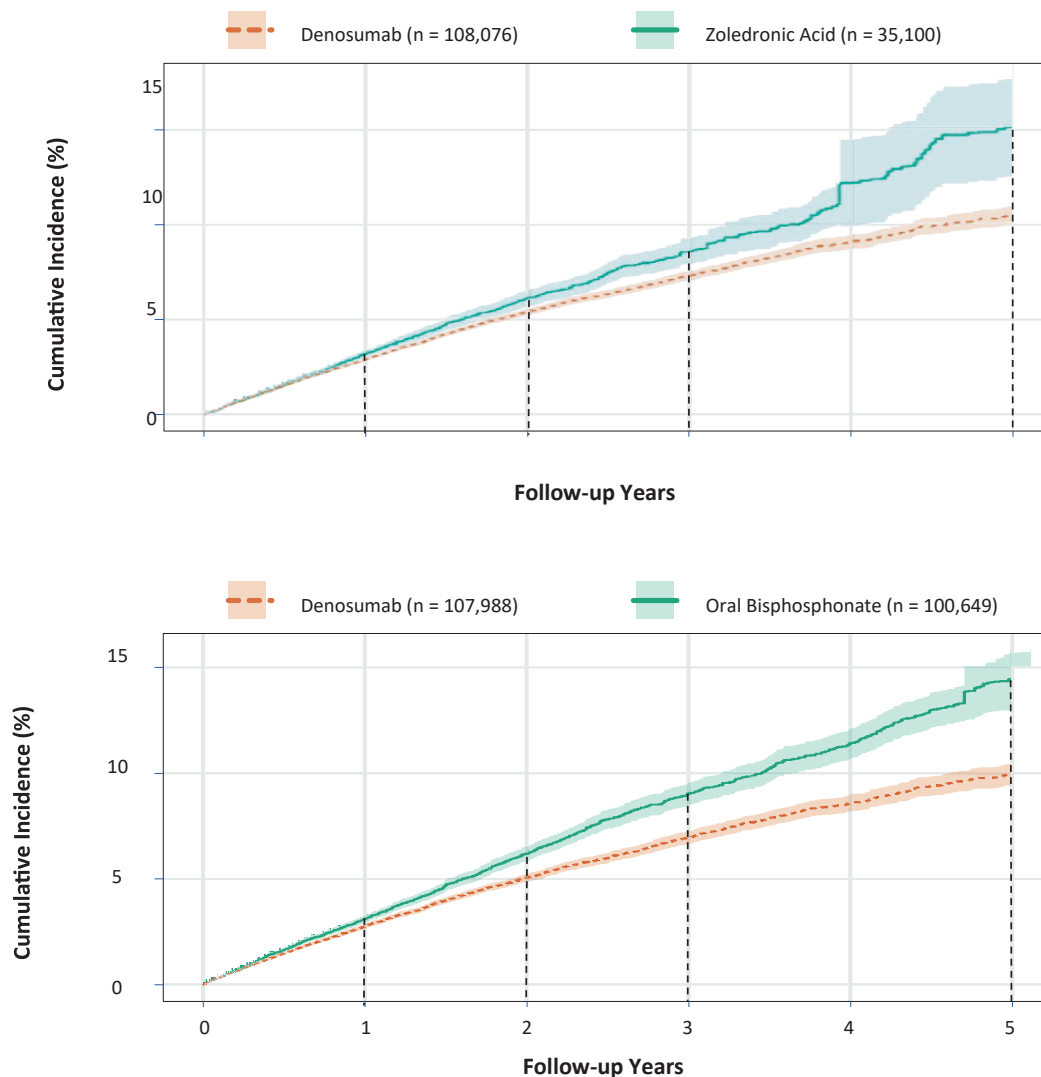
Biosimilární léčiva procházejí zcela odlišným procesem schvalování než generika. I když je účinná látka v nich obsažená stejná jako původní biologický přípravek, má jiný původ, jiný proces výroby a případně i jiné aplikátory. Při registraci musí výrobce řádně popsat výrobní proces, prokázat ve vlastních studiích non-inferioritu vůči původnímu přípravku a také bezpečnost a imunogenicitu nového přípravku. Podrobné doporučení lze nalézt na webových stránkách EMA (European Medicines Agency).

V současnosti mohou být biosimilars vyráběna následujícími procesy:

- Rekombinantní DNA technologie
- Kontrolovaná exprese genů kódujících biologicky aktivní protein
- Hybridomy a monoklonální protilátky

Mezi hlavní používaná léčiva patří inzuliny, interferon alfa, rekombinantní faktor VIII, erytropoetiny, růstový hormon, granulocytární kolonie stimulující faktory (G-CSF), nízkomolekulární hepariny, monoklonální protilátky.

Monoklonální protilátky, mezi které patří také léčivý přípravek Prolia, se vyrábějí s využitím živých organismů. Jednotlivé šarže léčiva mohou mít malé odlišnosti ve struktuře dané například odlišnou glykosylací proteinu. Základní sekvence aminokyselin ale zůstává stejná a tyto odliš-

Obr. 1. Léčebné schéma pro osteoporózu – Pikner Richard, Rosa Jan, Horák Pavel, Brunerová Ludmila, Zikán Vít, Vyskočil Václav. Ve vnitřním recenzním řízení**Obr. 2.** Denosumab vs. perorální bisfosfonáty a zolendronová kyselina v redukci rizika osteoporotických fraktur (2)

INZERCE

nosti nemají vliv na účinnost. Farmakodynamický účinek denosumabu přehledně shrnuje obrázek 3, který pan docent uvedl ve své prezentaci.

V současnosti (k 12. 9. 2025) je v Evropské unii registrováno 13 biosimilárních přípravků s denosumabem. Originální léčivý přípravek Prolia má nejstarší registraci, dostupný v České republice je od roku 2010. Po celém světě s ním bylo/je léčeno přes 30 milionů pacientů. Pan docent uvedl také doporučení EMA ohledně zaměňování (switch) mezi jednotlivými biosimilárními léčivy.

Switch mezi biosimilars odvozených od stejného referenčního léčiva je běžný a akceptovatelný. Regulační požadavky EU zajišťují bezpečnost a účinnost i složitých molekul. Zaměnitelnost platí, pokud se biosimilars používají podle schválených podmínek, i když se indikace liší. Nejedná se ale o generické přípravky a lékař by měl mít pořád kontrolu nad léčbou. Rozdíly mohou být například v pomocných látkách, v aplikátorech a způsobu podání. Některé přípravky pacient může aplikovat sám, avšak pouze po příslušném proškolení (brožury, edukační videa apod. určená vždy jen pro konkrétní přípravky). Biosimilární přípravky podléhají po uvedení na trh zvýšenému postmarketingovému dohledu.

Denosumab a chronické onemocnění ledvin (CKD)

Na úvod své přednášky pan primář Šenk shrnul charakteristiku a použití přípravku Prolia (denosumab). Zdůraznil, že jeho farmakokinetika je nezávislá na CKD a lze ho tedy podávat u všech stadií tohoto onemocnění. Bezpečnostní profil denosumabu je vynikající, nežádoucí účinky, jako osteonekróza čelisti nebo fraktura femuru, jsou raritní. Ze studií a zkušeností víme, že přípravek Prolia můžeme podávat minimálně 10 let. Nadále zůstává otázkou, zda ho u některých pacientů nepodávat celoživotně. Pan primář připomněl, že při přerušení léčby je nutné podávat bisfosfonáty kvůli rebound fenoménu. Jeho riziko je nižší u pacientů, kteří byli léčeni bisfosfonáty před nasazením denosumabu. Účinnost léčivého přípravku Prolia během 10letého užívání

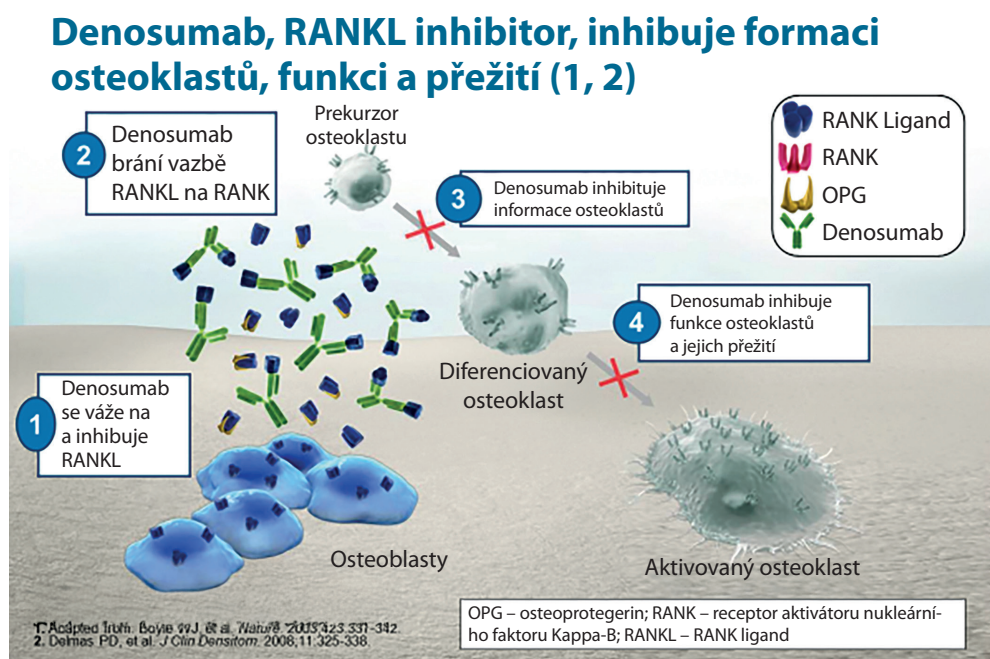
ukazuje obrázek 4, kde je patrné, že z léčby výrazně profitovali i pacienti původně léčení placebem.

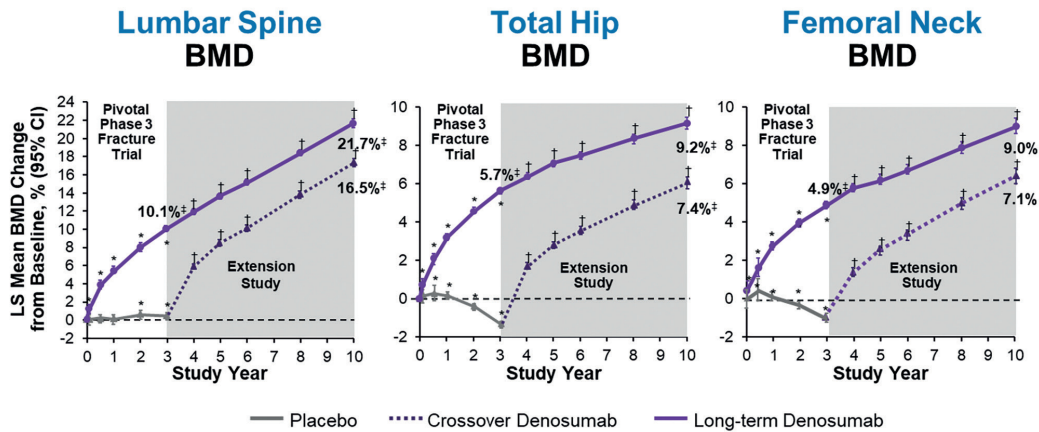
Pan primář se dále věnoval pacientům s CKD, kteří často trpí syndromem CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral bone disorder). Zahrnuje poruchu funkce příštítných tělísek, extraoseální kalcifikace a renální kostní chorobu. Důsledky tohoto syndromu přehledně ukazuje obrázek 5. Objevuje se u pacientů s CKD 3 a vyššího stupně, jeho prevalence narůstá se závažností CKD a nejvyšší je u dialyzovaných pacientů. Pan primář zmínil, že pacienti na peritoneální dialýze mají nejvyšší prevalenci adynamické kostní nemoci (jsou ve vysokém riziku vzniku kalcifikací). Pro hodnocení stavu pacienta s ohledem na parametry ovlivňující stav skeletu se u pacientů s CKD používá BMD, ABR, stupeň CKD (albuminurie, eGFR), mineralogram, vitamin D, kalcitriol, FGF-23, CTx, ALP, frakční exkrece fosfátů, parathormon.

Přítomnost CKD zvyšuje pacientům riziko zlomenin oproti populaci bez CKD. U dialyzovaných pacientů je toto riziko 4–6x vyšší. U pacientů s CKD do 3. stupně s normální hladinou parathormonu je možné přistupovat k léčbě osteoporózy bez omezení, s ohledem na SPC přípravků. Přítomnost CKD-MBD a CKD 3.–5. stupně již podle pana primáře vyžaduje personalizovanou terapii. Opět poukázal na výhodu denosumabu, který lze použít k léčbě nízké BMD ve všech stadiích CKD. Mezerou v doporučeních ale zůstává, jak se postavit k možnému rebound fenoménu při jeho vysazení v případech, kdy jsou bisfosfonáty kontraindikované. Rebound fenomén není jediným rizikem u pacientů s pokročilou formou CKD. Mezi další patří také hypokalcemie (zejména u dialyzovaných pacientů), infekce močových cest nebo adynamická kostní nemoc.

Kardiovaskulární bezpečnost denosumabu je v současnosti kontroverzní, protože dostupná data pocházejí z malých souborů pacientů a ukazují protichůdné výsledky: od zvýšení rizika závažné KV příhody, přes nulový vliv na KV příhody až po snížení KV příhod a inhibici progresu vaskulárních kalcifikací. A dokonce byla publikována data na snížení celkové mortality. Jejich síla a výpovědní hodnota je zatím nízká. Pan primář ale

Obr. 3. Farmakodynamický účinek denosumabu (3)



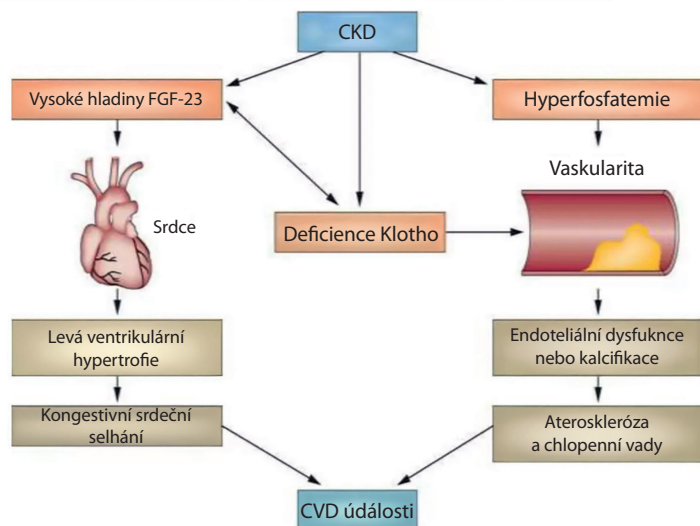
Obr. 4. Účinnost denosumabu během 10letého podávání (upraveno dle 4)

Změny BMD v oblasti bederní páteře, kyčle (total hip) a krčku femuru oproti výchozí hodnotě byly v klíčové studii fáze 3 i v její prodloužené části při léčbě denosumabem ve srovnání s placebem signifikantně větší ve všech časových bodech hodnocení

Obr. 5. Důsledky CKD-MBD (upraveno dle 5)

Důsledky CKD-MBD

- A. Renální osteodystrofie
- B. Hyperfosfatemie
- C. Kardiovaskulární kalcifikace
- D. Extraskeletální kalcifikace
- E. Endokrinní disturbance
- F. Neurobehaviorální změny
- G. Kompromitovaný imunitní systém
- H. Alterovaná erythropoéza



zároveň poukázal na to, že cílem denosumabu není ovlivňovat kardiovaskulární mortalitu pacientů, ale snížit riziko zlomenin a zvýšit jejich BMD.

V závěru své přednášky primář Šenk připomněl, že u pacientů s CKD je potřeba brát do úvahy předpokládanou dobu jejich dožití s ohledem

na stadium CKD (včetně komorbidit) a dobu podávání antiresorbční léčby, aby se její efekt mohl projevit (3–10 let v závislosti na použitém přípravku). U každého pacienta bychom měli individuálně posoudit, zda bude pro něj léčba osteoporózy přínosem, nebo rizikem.

LITERATURA

- Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1753-1765.
- Curtis JR, Arora T, Liu Y, et al. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2024;39(7):826-834.
- Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des.* 2001;7:613-635.
- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523.
- Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(5):268-278.