

# Dyslipidemie a PCSK9 inhibitory – update indikačních a úhradových kritérií zaměřený prakticky

**Vladimír Soška**

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Inhibitory PCSK9 jsou moderní a účinná hypolipidemika ke snížení LDL-cholesterolu, patří mezi tzv. „biologickou terapii“. Jejich preskripce je vázána na specializovaná centra a na splnění dalších podmínek, které stanovuje SÚKL. Tento článek uvádí současná platná úhradová kritéria, za kterých je lze indikovat na úhradu z veřejného zdravotního pojištění, a komentuje jednotlivé podmínky a limitace z hlediska možnosti jejich naplnění v klinické praxi.

**Klíčová slova:** familiární hypercholesterolemie, kardiovaskulární onemocnění, LDL-cholesterol, PCSK9-inhibitory.

## Dyslipidemia and PCSK9 inhibitors – practical focused update of indication and reimbursement criteria

PCSK9 inhibitors are modern and effective hypolipidemic drugs for lowering LDL-cholesterol, which belong to the „biological therapy“. Their prescription is limited to specialized centers and to the fulfillment of other conditions set by SÚKL. This article lists the current valid criteria under which they can be indicated for reimbursement from public health insurance, and comments conditions and limitations in terms of the possibility of their fulfillment in clinical practice.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, LDL-cholesterol, PCSK9-inhibitors.

### Úvod

Základními léky ke snížení LDL-cholesterolu (LDL-ch) jsou statiny, které mají ze všech hypolipidemik nejvíce důkazů z klinických studií o tom, že snižují výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a zlepšují prognózu pacientů. Snížením LDL-ch o 1 mmol/l se snižuje výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod o asi 20–25 % (1). Intenzivní terapií atorvastatinem nebo rosuvastatinem v maximálních dávkách lze snížit LDL-ch až o 50–55 % z výchozí hodnoty. Dalšího aditivního poklesu LDL-ch o asi 20–25 % pak lze dosáhnout přidáním ezetimibu v dávce 10 mg/den. Pokud ani takováto vysoce intenzivní terapie nestačí k dosažení cílových hodnot LDL-ch u pacientů ve velmi vysokém riziku, nebo pokud terapie statiny u těchto pacientů není tolerována, má být zvaženo (dle odborných doporučení) přidání inhibitorů PCSK9 (2, 3).

### PCSK9-inhibitory – mechanismus účinku

Protein PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typ 9), syntetizovaný v hepatocytech, snižuje počet funkčních LDL-receptorů

a zvyšuje tak koncentrace LDL-ch v krvi (4). PCSK9-inhibitory (PCSK9-i) jsou monoklonální protilátky, které inhibují protein PCSK9, zvyšují počet LDL-receptorů a snižují tak hladinu LDL-ch, většinou o 50–60 % z výchozí hodnoty (5). Klinické randomizované studie s PCSK9-i prokázaly, že snižují také kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, a také mortalitu z jakékoliv příčiny (6, 7). PCSK9-i jsou velmi dobře tolerovány i u pacientů, kteří mají intoleranci statinů. Vzácně se mohou objevit nějaké vedlejší účinky, většinou ale jen lokálního charakteru po aplikaci injekce.

### Dostupné preparáty PCSK9-i, jejich dávkování

Evropská léčková agentura i SÚKL schválili ke klinickému použití dva PCSK9-i: alirocumab (Praluent®) firmy Sanofi a evolocumab (Repatha®) firmy Amgen (8, 9). Oba preparáty jsou podávány ve formě malé podkožní injekce, jejich aplikace pomocí jednorázových předplněných automatických dávkovačů je velmi jednoduchá, a pacienti si je po krátkém zácvičení aplikují sami ve svém domácím prostředí. Repatha je na trhu v jediné síle 140 mg, Praluent byl původně vyráběn ve dvou

dávkovacích variantách v jedné injekci: 75 mg, 150 mg. Interval dávkování obou preparátů je 1x za 2 týdny. Nově je Praluent dodáván i v dávce 300 mg v jedné injekci s aplikací 1x za 4 týdny.

## Limitace pro předpis PCSK9-i

PCSK9-i jsou zařazeny do kategorie tzv. „centrové péče“, jejich předpis a výdej je tak vázán na vyjmenovaná specializovaná centra. Většinou se jedná o komplexní kardiovaskulární centra, jejichž seznam je k dispozici na webových stránkách MZ ČR, VZP, a některých odborných společností, např. České společnosti pro aterosklerózu (<https://athero.cz/centra-pro-biologickou-lecibu/>), České kardiologické společnosti, České internistické společnosti. V každém kraji je ustanoveno nejméně 1 centrum.

## Indikační kritéria PCSK9-i pro jejich úhradu z veřejného zdravotního pojištění (8, 9)

V roce 2020 došlo rozhodnutím SÚKL ke změně podmínek úhrady léčivého přípravku Praluent a v roce 2021 ke změně podmínek úhrady léčivého přípravku Repatha, kdy byly sníženy hodnoty LDL-ch, při kterých lze indikovat (při splnění ostatních podmínek) aliocumab a evolocumab za úhradu z veřejného zdravotního pojištění (10, 11). Tyto změny jsou již zahrnuty v textu tohoto článku.

Léčba PCSK9-i je hrazena z veřejného zdravotního pojištění pouze u následujících 2 skupin pacientů, kteří adherují k dietním opatřením a ke stávající vysoce intenzivní hypolipidemické terapii:

- A) pacienti s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (FH),
- B) pacienti s nefamiliární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním (aterosklerotickým) kardiovaskulárním onemocněním (AS KVO), u kterých platí, že jejich vysoce intenzivní hypolipidemická léčba není dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-ch alespoň 3,1 mmol/l v případě FH bez rozvinutého AS KVO, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku s manifestním AS KVO. Stejná kritéria LDL-ch platí i pro pacienty z výše uvedených dvou skupin, u kterých je terapie statiny prokazatelně kontraindikována nebo netolerována.

Termín „vysoce intenzivní hypolipidemická terapie“ je v rozhodnutí SÚKL definován jako maximálně tolerovaná dávka rosuvastatinu nebo atorvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximálně tolerovaná dávka jakéhokoliv jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci.

Statinová intolerance je v rozhodnutí SÚKL formulována jako intolerance alespoň 2 po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za intoleranci nelze považovat vzestup CK nepřesahující 4násobek horních fyziologických mezí bez klinické symptomatologie.

## Komentáře k jednotlivým bodům preskripčního omezení, uvedených výše

### Familiární hypercholesterolemie

Diagnóza FH nemusí být prokázána DNA analýzou, protože u asi 40 % pacientů s klinickou diagnózou FH nelze kauzální mutaci nalézt. Diagnóza FH je proto celosvětově založena na využití skórovacích systémů. Nejrozšířenější a nejčastěji využívaný je skórovací systém DLNC – viz níže webový odkaz. Při dosažení 6–8 bodů je diagnóza FH pravděpodobná, při dosažení více než 8 bodů je jistá. Vzhledem k tomu, že klinické symptomy FH (šlachové xantomy, arcus lipoides corneae), které jsou součástí skórovacích systémů, jsou v současné poměrně vzácné (většina pacientů je dlouhodobě léčena statiny), bylo by racionální do budoucna považovat za průkaz FH získání 5 a více bodů dle DNLC. Pacienty s podezřením na FH lze odeslat k diagnostice do některého z pracovišť projektu MedPed. Seznam těchto pracovišť, včetně kontaktů, i skórovací systémy pro průkaz FH, lze nalézt na <https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecibu-fh/>.

### Rozhodné hodnoty LDL-ch pro nasazení PCSK9-i

Pro pacienta s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie, který má manifestní AS KVO, platí hodnoty LDL-ch pro nasazení PCSK9-i stejné jako pro pacienty v sekundární prevenci AS KVO (tedy 2,5 mmol/l). Hodnoty 3,1 mmol/l pro pacienty s FH a 2,5 mmol/l pro pacienty v sekundární prevenci, nejsou hodnotami cílovými, ale jsou to hodnoty, ze kterých lze po jejich snížení o 50–60 % pomocí PCSK9-i, dosáhnout u významné části pacientů cílovou hodnotu LDL-ch. Protože ale hladina LDL-ch může v průběhu času kolísat a protože měření LDL-ch je zatíženo určitou chybou, nelze vycházet z jediného výsledku LDL-ch. Optimální postup je vyjít z průměrné hodnoty z posledních dvou (nebo lépe 3) stanovení při nezměněné hypolipidemické terapii. Poslední měření by nemělo být starší 3 měsíců, interval ale není nikde striktně uveden.

### Manifestní kardiovaskulární onemocnění (KVO), sekundární prevence

Tyto termíny nejsou přesně definovány. Z hlediska indikace PCSK9-i nelze považovat jakýkoliv nález tepenných aterosklerotických změn za manifestní AS KVO. Nepatří sem rozšíření intimomediální tloušťky, ojedinělé aterosklerotické stabilní pláty bez exulcerace, ale ani stenózy do 30 % lumen arterie. Za průkaz významného aterosklerotického postižení lze jistě považovat stenózu nad 70 % lumen tepny, nebo pokud je indikována intervence stenózy, ať již chirurgická, nebo katetrizační. Možnost nasazení PCSK9-i u pacientů s hraničními stenozujícími aterosklerotickými pláty, zužující lumen tepny mezi 30–70 %, by měl posoudit revizní lékař.

### Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie

Termínem „vysoce intenzivní hypolipidemická terapie“ se v odborné literatuře rozumí dávka 20–40 mg rosuvastatinu nebo 40–80 mg atorvastatinu, optimálně v kombinaci s ezetimibem. Pokud ale pacient tyto

dávky rosuvastatinu/atorvastatinu netoleruje, může být na jakékoliv nižší dávce statinu, která je pro něj maximální z hlediska jeho tolerance. V případě intolerance atorvastatinu i rosuvastatinu může pacient užívat jiný statin (fluvastatin, simvastatin) v maximálně tolerované dávce, optimálně v kombinaci s ezetimibem.

## Využití ezetimibu v hypolipidemické terapii

Ezetimib nemusí být nezbytnou součástí terapie, pokud je v dokumentaci medicínsky zdůvodněno, proč není použit. Mohou to být jeho nežádoucí účinky, ale také třeba situace, kdy je hladina LDL-ch o více než 50 % nad jeho cílovou hodnotou. Tou je u pacientů v sekundární prevenci většinou hodnota 1,4 mmol/l. Pokud je pacient již léčen statiny, pak lze považovat za medicínský důvod nepoužití ezetimibu hladinu LDL-ch o více než 20 % vyšší, než je hladina cílová. Oporu má toto konstatování ve skutečnosti, že přidání ezetimibu ke statinům vede obvykle ke snížení LDL-ch jen o asi 20 %.

## Statinová intolerance

Intolerance statinů u jakéhokoliv pacienta není indikací k podávání PCSK9-i. Tyto léky lze při intoleranci statinů indikovat pouze u pacientů s FH, nebo u pacientů v sekundární prevenci AS KVO. Intolerance statinů je relativně široký pojem a také individuální záležitost. V textu preskripčního omezení SÚKL není definice statinové intolerance jednoznačně formulována. Je tam uvedeno, že „vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je terapie maximálně tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu,“ ale statinová intolerance je definována jako „intolerance jakýchkoliv dvou po sobě jdoucích statinů“. Z toho vyplývá, že za statinovou intoleranci by bylo také možné považovat intoleranci buď atorvastatinu nebo rosuvastatinu, a následně nějakého jiného statinu (simvastatin, fluvastatin). Protože jsou ale statiny základními léky, které zásadně zlepšují prognózu pacientů ve vysokém riziku AS KVO, je důležité nevysazovat je zbytečně, a při posuzování statinové intolerance odlišit alespoň 2 situace:

- Pacient bere dlouhodobě statiny a v průběhu terapie se objeví nějaké obtíže, které se statiny nemusejí kauzálně souviset. V tom případě je jisté medicínsky zdůvodnitelné, že po vysazení statinu a odeznění obtíží původní statin znovu ve stejné dávce nasadíme. Pokud se již obtíže znovu neprojeví, je zřejmé, že obtíže s užíváním statinů nesouvisely a pacient může statin nadále užívat.
- Pacient dosud statiny nebral a po nasazení statinu má typické myalgie, svalovou slabost a/nebo vzestup CK na více než 4x horní hranice, které po vysazení statinu ustoupí. V tomto případě jde s vysokou pravděpodobností o statinovou intoleranci, pacienti v této situaci opakovaně nasazení stejného statinu odmítají a je obtížné (a eticky asi nevhodné) nutit je do opětovného nasazení téhož statinu ve stejné dávce. Pokud ale byl statin primárně nasazen ve vysoké dávce, je možné stejný statin znovu nasadit v dávce menší, která může být tolerována. U atorvastatinu i rosuvastatinu lze také vyzkoušet tzv. „alternativní“ dávkování, např. 5 mg ob den nebo 2x týdně. Tyto dávky mohou být dobře tolerovány i u pacientů, kteří standardní dávkování nesnášeli, a hypolipidemický efekt může být často překvapivě dobrý. Postup při zkoušení statinů by měl být vždy

zaznamenán ve zdravotnické dokumentaci pacienta pro případ revize ze strany zdravotních pojišťoven.

Hledání nějakého tolerovaného statinu, byť ve velmi malé dávce, může být pro pacienta důležité z hlediska možnosti dosažení cílových hodnot LDL-ch. PCSK9-i samy o sobě sníží LDL-ch obvykle o asi 50–60 % a jejich nasazení v monoterapii bez statinů u pacientů, kteří mají velmi vysoký výchozí LDL-ch, většinou nebude stačit k dosažení cílového LDL-ch. Navíc dosažení cílového LDL-ch může být u některých pacientů důležité i pro to, aby terapie PCSK9-i mohla dlouhodobě pokračovat (viz níže odstavec Podmínky pro dlouhodobou terapii PCSK9-i). U pacientů s velmi vysokou hladinou LDL-ch, netolerujících atorvastatin ani rosuvastatin, proto může být užitečné vyzkoušet také alespoň fluvastatin, který má odlišný metabolismus.

## Podmínky pro dlouhodobou terapii PCSK9-i

V úhradových podmínkách je limitace i pro pokračování terapie u pacientů, kterým již byly PCSK9-i nasazeny. První kontrola v centru se zhodnocením efektu musí být nejpozději do 12 týdnů od zahájení terapie. Text preskripčního omezení dále uvádí, že „další úhrada terapie PCSK9-i je ukončena při prokazatelné nespolečnosti pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-ch o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-ch“.

Z výše uvedených formulací textu vyplývá, že je vždy třeba splnit alespoň jednu z podmínek – tedy buď pokles LDL-ch o nejméně 40 %, nebo dosáhnout cílového LDL-ch. U malé části pacientů, u kterých pokles LDL-ch nedosahuje požadovaných 40 %, je tak pro pokračování terapie nutné dosažení cílového LDL-ch. K tomu je ale většinou nutné, aby pacient užíval alespoň minimální (alternativní) dávkování některého ze statinů, ev. v kombinaci s ezetimibem, nebo alespoň ezetimib v monoterapii.

## Odesílání pacientů do center pro terapii PCSK9-inhibitory

Pacienty, kteří by mohli splňovat indikační kritéria, je třeba objednat k vyšetření do některého z center pro terapii PCSK9-i, které rozhodne, zda lze tuto terapii zahájit. K tomu je třeba dodat i potřebnou dokumentaci: u pacientů v sekundární prevenci zprávu z hospitalizace pro kardiiovaskulární příhodu či revaskularizaci, výsledek ambulantního vyšetření dokládající přítomnost manifestní aterosklerózy, UZ průkaz významné stenózy na podkladě aterosklerózy, CT nebo MR mozku u pacienta s CMP, apod. Pouhé písemné konstatování, že pacient má ICHS, periferní aterosklerózu, nebo že prodělal desobliteraci nebo CMP, není pro případ revize ze strany zdravotních pojišťoven dostačujícím dokladem. U pacientů s podezřením na FH pak doložit alespoň hodnotu LDL-ch před zahájením terapie hypolipidemiky, která je nutná pro skórovací systém diagnostiky FH. Dodány by měly být i laboratorní výsledky několika posledních vyšetření LDL-ch při nezměněné hypolipidemické terapii. V případě intolerance statinů je důležité uvést informace o tom, které statiny a v jakých dávkách nebyly tolerovány a jaké byly jejich nežádoucí účinky. Cílem je, aby v centru již nemusely být znovu zkoušeny statiny,

kteří pacient prokazatelně netoleroval, ale aby v případě potřeby mohlo být vyzkoušeno např. alternativní dávkování hypolipidemik. Pokud pacient splňuje indikační kritéria, bude do příslušného centra zván na předepsané pravidelné kontroly a výdej PCSK9-i.

## Terapie PCSK9-i mimo režim úhrady z veřejného zdravotního pojištění

PCSK9-i lze předepsat i v režimu samoplátce. Pro samoplátce neplatí výše uvedená preskripční omezení a léčba není vázána na specializovaná centra. Měly by být ale respektovány terapeutické indikace, uvedené v příbalových letácích či SPC jednotlivých PCSK9-i. V tomto režimu lze PCSK9-i předepsat na standardní recept (tištěný nebo e-recept), lékárna

lék objedná a následně vydá samoplátci. Cena měsíční dávky (2 injekce) se pohybuje obvykle mezi 7–8 tis. Kč.

## Závěr

PCSK9-inhibitory jsou velmi účinné a bezpečné léky ke snížení LDL-cholesterolu a ke snížení aterosklerotických kardiovaskulárních komplikací. Primárně jsou určeny do kombinace se statiny. V současné době zatím není soulad mezi odbornými doporučeními pro jejich použití a možnostmi jejich preskripce na úhradu z veřejného zdravotního pojištění v ČR. Lze ale očekávat, že v průběhu času dojde ke „změkčení“ stávajících limitací a že z terapie PCSK9-i tak bude mít možnost profitovat více rizikových pacientů.

## LITERATURA

1. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Am J Cardiol.* 1995;75:1130-1134.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-3337.
3. Ceska R, Taborsky M, Vrablik M. Consensus statement of professional associations on prescribing of PCSK9-inhibitors. *Vnitr Lek.* 64:1131-1136.
4. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Ther.* 2014;32:82-88.
5. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51.
6. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168:682-689.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376:1713-1722.
8. Praluent. <https://www.sukl.cz/Rozhodnutí-F-CAU-003-02R/31>. 8. 2018, 20. 08. 2020.
9. Repatha. <https://www.sukl.cz/Rozhodnutí-F-CAU-003-02R/31>. 8. 2018, 7. 1. 2021.
10. SÚKL. Rozhodnutí o změně podmínek úhrady léčivého přípravku Repatha 140MG INJ SOL 2x1ML, správní řízení sp. zn. SUKLS29290/2019, č. jedn. sukl4530/2021 ze dne 7. 1. 2021.
11. SÚKL. Rozhodnutí o změně podmínek úhrady léčivého přípravku Praluent 75 mg, F-CAU-003-02R/31. 08. 2018, Sp. zn. SUKLS85942/2019, č. jedn. sukl209748/2020, ze dne 20. 8. 2020