

## Setkání Center biologické léčby psoriázy

Čes-slov Derm, 91, 2016, No. 4, p. 192–195

Vážené kolegyně a kolegové,

v září 2015 se v hotelu NH Prague City v Praze uskutečnilo další setkání center biologické léčby psoriázy, v jehož rámci vystoupili se svými přednáškami MUDr. Emília Bartišková z Oddělení metodiky a regulační činnosti OKR-ZP Ústředí VZP ČR, MUDr. Martina Kojanová, Ph.D., z Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D., z Dermatovenerologické kliniky FNKV v Praze. Možná se může zdát, že informace z tohoto setkání už nemusí být úplně aktuální, ale opak je pravdou. Tento příložený dokument, který je zápisem z jednání, jsme cizelovali s dr. Bartiškovou několik měsíců z toho důvodu, že by měl být návodem, jak správně používat biologika u psoriázy, aby si při případné revizi ve VZP revizní lékaři pouze pochvalovali, jak jsme dokonalí a správně chápeme indikační kritéria. Prostě revize pacientů na biologické léčbě by pro nás měla být při dodržování dále uvedených konsenzuálních stanovisek procházkou růžovou zahradou. Pokud by se vám ale něco na textu nelíbilo nebo jste ho chtěli doplnit, vylepšit nebo jinak modifikovat, přijďte na další setkání pracovníků center biologické léčby, které výbor České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP, z.s., pořádá opět v NH Hotelu v Praze 5. Setkání budu opět moderovat a pozvali jsme zase dr. Bartiškovou, která nám sdělí novinky z revizní činnosti ve VZP. Na programu bude znovu centrová problematika:

Čtvrtek 6. 10. 2016

15.00–19.00 příjezd do hotelu, check-in, registrace

19.00 večere formou rautu v NH hotelu

Pátek 7. 10. 2016

08.00–08.30 registrace

08.30–08.45 prof. Arenberger – novinky z ČDS

08.45–09.30 MUDr. Bartišková – novinky z VZP

09.30–10.15 MUDr. Kojanová – BioREP

10.15–10.45 MUDr. Petráček – Význam farmakovigilance a hlášení NÚ

10.45–11.15 coffee break

11.15–12.00 MUDr. Doležal – Biosimilars – update praktických a medicínských informací po roční zkušenosti v ČR

12.00–12.30 JUDr. Dostál – Informovaný souhlas pacienta, práva lékařů a povinnosti lékařů i pacientů z pohledu centrové léčby

12.30–13.30 závěr prof. Arenberger + MUDr. Doležal, diskuse

13.30–14.30 oběd, check-out

Z každého centra se tedy vyplatí poslat alespoň jednoho zástupce. Těšíme se na vás. A teď už zápis z minulého setkání.

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

V minulém roce byla bezesporu nejostřeji sledovanou přednáška dr. Bartiškové nazvaná Centra se zvláštní smlouvou – středně těžká až těžká psoriáza a revizní činnost.

Jak uvedla dr. Bartišková, revize se dlouhou dobu neprováděly, neboť se předpokládalo, že všichni poskytovatelé zdravotní péče znají pravidla úhrady a dodržují je. K zahájení revizí byl dán pokyn ve chvíli, kdy objem financí za zdravotní péči poskytovanou v centrech dosáhl 6 miliard. Revize jsou obecně vnímány spíše negativně, přináší však mimo jiné objektivní a reálné porovnání způsobu poskytování zdravotnické péče na jednotlivých pracovištích po celé republice, a mohou vést k odhalení specifických systémových nedostatků s následnou možností jejich řešení.

Terapie těžké psoriázy pomocí biologické léčby je v současné době možná s úhradou od VZP ve 14 centrech, ke dni 20. 9. 2015 je takto léčeno 771 pojištěnců VZP. Nejvíce z nich je léčeno ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (132), Fakultní nemocnici Hradec Králové, (93), Nemocnici na Bulovce (70) a Nemocnici České Budějovice (69) – údaje vycházejí z Evidenze nákladných pojištěnců, ENP. Polovina pacientů byla dosud léčena

léky z jedné (25 %) či dvou (21 %) ATC skupin, menší část pak přípravky z tří (18 %), čtyř (14 %) nebo pěti (11 %) skupin. Jak připomněla dr. Bartišková, nezbytným předpokladem pro úhradu léčiva je jeho podání v souladu se Souhrnem informací o přípravku (SPC) a indikačními omezeními, povolování ojedinělých výjimek je možné jedině cestou schválení revizním lékařem (tzv. „paragraf 16“).

Cílem revizí bylo především ověřit, zda je vyúčtovaná nákladná léčba poskytována v souladu s úhradovými pravidly zakotvenými v právních předpisech a Zvláštní smlouvě, resp. úhradovém dodatku ke Zvláštní smlouvě, a rovněž zjistit, zda vykázané množství léčiv odpovídá jejich standardnímu dávkování a množství předepsanému ve zdravotní dokumentaci. Posuzována byla také úplnost záznamů vztahujících se k vykázané péči ve zdravotnické dokumentaci nebo soulad hlášení v ENP s údaji ve výkaznictví a související zdravotnické dokumentaci.

Napříč všemi diagnostickými skupinami byla zjištěna rozdílná úroveň pracovišť a rozdílný přístup k léčbě pacientů se stejnou diagnózou. Rozdíly byly pozorovány v respektování indikačních omezení, v léčebných postupech, v kvalitě zdravotnické dokumentace a dalších. Problém mohou

činit ne vždy srozumitelná a odborně obhajitelná úhradová pravidla SÚKL; ENP je ze strany center mnohdy stále nepochopená a podceňovaná (zanesení do ENP je nezbytné k proplacení zdravotní péče, přítomnost v ENP se však nerovná odsouhlasení léčby jako takové).

Co se týká biologické léčby těžké psoriázy, v letech 2012–2015 byly provedeny revize ve 13 (93 %) ze 14 pracovišť se Zvláštní smlouvou a zkontrolována byla zdravotnická dokumentace 376 pojištěnců. Při revizích záznamů byly nejčastěji zaznamenány následující nedostatky:

1. Před nasazením biologického léku není vyčerpána možnost standardní systémové léčby (*podle původních indikačních kritérií, platných do 30. 11. 2015, pozn. redakce*):
  - a) nelze použít nebo je riskantní jiná celková léčba (acitretin, metotrexát, cyklosporin) – z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, nesnášenlivosti či vzhledem ke kontraindikacím uvedeným v SPC;
  - b) pacient nereaguje na standardní léčbu těžké psoriázy (acitretin, metotrexát, cyklosporin, PUVA, 311 nm UVB), tj. po 3 měsících terapie není dostatečný efekt (zlepšení PASI nebo BSA o > 50 % oproti výchozímu stavu) nebo by se musela zvyšovat dávka nad bezpečné limity;
  - c) onemocnění nebylo v posledních 3 letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby.
2. Nejsou uvedeny údaje o rozsahu postižení (PASI, BSA) a ze záznamu je nelze vyhodnotit.
3. Léčba není ukončena, přestože po 3 měsících od zahájení terapie nedošlo ke zmírnění příznaků onemocnění (v parametru PASI nebo BSA) alespoň o 50 % (*podle původních indikačních kritérií, platných do 30. 11. 2015, pozn. redakce*).
4. Rotační terapie – návrat k léčbě přípravkem, jehož podávání bylo ukončeno pro nedostatečnou účinnost (takovou terapii pojišťovna nehradí, neboť nejsou k dispozici přesvědčivé údaje o její účinnosti, ani bezpečnosti).
5. Léčba psoriatické artritidy v ambulanci dermatologa (terapie kloubního onemocnění spadá pouze do péče revmatologa (*podle původních indikačních kritérií, platných do 30. 11. 2015, pozn. redakce*)). Naproti tomu poskytovatelé zdravotní péče často argumentovali tím, že pacient má právo na léčbu na úrovni současných dostupných poznatků lékařské vědy, na dané léčbě profitoval, pravidla pro úhradu jsou zastaralá apod.

Během posledních necelých dvou let je plánována změna indikačního omezení, která umožní podání biologické léčby u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou (PASI > 10) (*platné pro anti-TNF preparáty od 1. 12. 2015, pozn. redakce*):

- u nichž nelze použít **dva z následujících** způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či UVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, nesnášenlivosti či kontraindikace;
- se současnou aktivní **psoriatickou artropatií**, u nichž nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, nesnášenlivosti či kontraindikace;

- u nichž by ukončení léčby daným biologikem nebo přímé převedení na další biologikum bylo indikováno, pokud by po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) úvodní léčby nedošlo ke zlepšení PASI o 50 %, nebo pokud by klesla účinnost zavedené biologické léčby (< 50% zlepšení PASI nebo 50–75% zlepšení PASI při hodnotě DLQI [Dermatology Life Quality Index] ≥ 5).

Nedostatečná účinnost konvenční systémové léčby je definována jako nedostatečný efekt léčby po 3 měsících terapie, pacient dosahuje stále PASI > 10).

Předmětem jednání je možnost současného použití biologické léčby a lokální, biologické léčby a metotrexátu, popř. další konvenční léčby (acitretinu) v souladu s doporučeními (*Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. JAMA Dermatol. 2015;151:432–438; Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, Reich K, Schmitt J, Warren RB. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28(4):438–53*) předtím, než přikročíme ke změně biologika.

Po přednášce následovala živá diskuse, jejímiž tématy byly zejména možnosti aplikace metotrexátu u pacientů s elevací jaterních testů, podávání cyklosporinu u nemocných s poruchou renálních funkcí a hypertenzí či využití acitretinu u pacientů s dyslipidemií.

V úvodu byl na obecné úrovni řešen problém kontraindikací – zatímco v indikačních omezeních jsou zohledněny pouze absolutní kontraindikace a revizní lékaři relativní kontraindikace obvykle nepřipouštějí, ošetřující lékaři se jimi cítí být limitováni (obavy z poškození pacienta, rizika napadnutí ze strany pacienta a případného soudního postihu). Zatímco přítomnost absolutní kontraindikace vylučuje nasazení daného léku, přítomnost relativní kontraindikace značí, že daný lék může být podán, je však zapotřebí zvýšené opatrnosti, tj. pečlivějšího sledování a častějších kontrol.

#### Podání metotrexátu u pacientů s elevací jaterních testů

V SPC přípravku Trexan (metotrexát) je uvedeno, že „Léčba nesmí být zahájena při jakékoliv abnormalitě funkčních jaterních testů“. Navzdory tomuto revizní lékař izolované, epizodické abnormality jaterních testů bez dalšího vyšetřování a diagnostického závěru neuznává jako kontraindikace podání metotrexátu opravňující k nasazení biologické léčby. Aby byla elevace jaterních testů akceptována jako kontraindikace metotrexátu, musí se jednat o opakovaně patologické hodnoty, a především je třeba pátrat po jejich vysvětlení, prokázat poruchu jaterních funkcí, stanovit diagnózu – optimální je připojit výsledek zobrazovacího vyšetření (UZ) a nejlépe vyjádření gastroenterologa. Možné je rovněž vyčkat, zda-li se jaterní testy neznormalizují. U pacienta se samostatnou elevací jaterních testů skutečně nelze nasadit metotrexát (to by bylo v rozporu s SPC).

Chce-li ošetřující lékař zahájení biologické léčby urychlit, a pacient nechce čekat na dovyšetření a efekt režimových, resp. terapeutických opatření, je možné nasadit pa-

cientovi metotrexát a dojde-li k dalšímu zvýšení hodnot jaterních testů, je metotrexát kontraindikován.

### Podání cyklosporinu u pacientů s poruchou renálních funkcí a hypertenzí

Cyklosporin je kontraindikován při poruše renálních funkcí, tj. u nemocných s anamnézou onemocnění ledvin, s elevací sérového kreatininu či poklesem glomerulární filtrace. Tyto případy revizní lékař akceptuje.

U hypertenze je tomu ovšem jinak. Podle revizního lékaře je možné podat cyklosporin pacientovi s arteriální hypertenzí (kompenzovanou na léčbě), je však zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz výše). Pokud je v průběhu léčby cyklosporinem zaznamenáno další zvýšení krevního tlaku, je nutné lék vysadit a cyklosporin je kontraindikován.

Aby byla přítomnost hypertenze (u pacienta na antihypertenzní léčbě) akceptována jako kontraindikace zahájení podání cyklosporinu, je třeba připojit vyjádření lékaře, který pacientovi předepsal antihypertenziva a sleduje ho (tj. praktický lékař či internista).

Podle revizního lékaře nemůže být ošetřující lékař za nasazení cyklosporinu psoriatikovi s hypertenzí postihnutý, neboť hypertenze není v SPC cyklosporinu uvedena jako kontraindikace. Ani hypertenze dobře kompenzovaná na (dvoj- či troj-) kombinaci antihypertenziv není považována podle revizního lékaře za absolutní kontraindikaci k zahájení podání cyklosporinu, pokud není potvrzeno stanoviskem lékaře, který má pacienta pro hypertenzi v péči. *Lékaři z center však tímto nesouhlasí a považují nasazení cyklosporinu u pacienta i s dobře kompenzovanou hypertenzí za extrémně rizikové s vysokou pravděpodobností dekompenzace hypertenze.*

### Fototerapie

Dostupnost fototerapie je v různých oblastech České republiky odlišná a v některých krajích je velmi špatná. Nedostupnost se však nerovná kontraindikaci – revizní lékař neakceptuje především časovou nedostupnost (např. když pacient pro pracovní vytížení není schopen docházet na fototerapii). Není-li fototerapie kontraindikovaná, avšak je nedostupná (ať již místně či časově), je možné žádat o schválení biologické léčby prostřednictvím paragrafu 16, nová indikační omezení by však tento problém měla odstranit (*platné pro anti-TNF přípravky od 1. 12. 2015*).

*Lékaři z center se domnívají, že zejména místní nedostupnost fototerapie by měla být revizním lékařem akceptována, neboť např. časté výpadky pacienta v pracovním procesu mu mohou způsobit značné negativní důsledky, např. ztrátu pracovního místa a v konečném dopadu jsou vysoce ztrátové v oblasti nepřímých nákladů léčby.*

Podmínkou pro možnost nasazení biologické léčby nemůže být selhání PUVA (jak se dosud uvádělo v indikačních omezeních), neboť tato léčebná modalita t. č. není v České republice k dispozici (dlouhodobý výpadek registrace přípravku OxSORALEN). Za její ekvivalent z hlediska účinnosti u psoriázy i bezpečnosti lze považovat fototerapii 311 nm UVB.

### Podání acitretinu u pacientů s dyslipidemií

Situace je obdobná jako v případě elevace jaterních testů a podání metotrexátu. Izolované, mírné zvýšení hodnot lipidů bez dalšího vyšetřování a interpretace revizní lékař neuznává jako kontraindikaci podání acitretinu (je totiž možné, že pokud by pacient dodržoval dietu a režimová opatření, hodnoty lipidů by se znormalizovaly a acitretin by již nebyl dále kontraindikován). K tomu je zapotřebí, aby měl pacient stanovenou diagnózu dyslipidémie a byl pro ni sledován.

*Podle lékařů z center je ovšem nasazení acitretinu u pacienta s hyperlipidemií rizikové a v SPC je kontraindikací k nasazení acitretinu „Chronicky zvýšené hodnoty krevních lipidů“, a proto by Neotigason neměl být u pacientů s hyperlipidemií podán.*

*Podle lékařů z center je nutné zdůraznit, že pacienti se závažnou psoriázou, tj. nemocní, u kterých je zvažována biologická léčba, jsou díky přítomnosti systémového zánětu ve vysokém riziku souběžných onemocnění (diabetes, hyperlipidémie, hepatopatie, hypertenze a následné možné kardiovaskulární onemocnění), a proto při zjištěném postižení (hypertenzi aj.) jsou nevhodné takové léčebné postupy, které by již existující odchylku s vysokou pravděpodobností prohloubily a ohrozily zdravotní stav pacienta. Je důležité případné změny dovyšetřit, ale rozhodnutí o nenasazení určitého preparátu by mělo být v kompetenci ošetřujícího dermatologa.*

Při záchytu zvýšených hodnot lipidů je vhodné pacienta odeslat na příslušné pracoviště a přetrvávají-li u pacienta zvýšené hodnoty navzdory léčebným opatřením, lze to považovat za kontraindikaci acitretinu. Chce-li ošetřující lékař zahájení biologické léčby urychlit, a pacient nechce čekat na dovyšetření a efekt režimových, resp. terapeutických opatření je možné nasadit pacientovi acitretin a dojde-li k dalšímu zvýšení hodnot lipidů, je acitretin kontraindikován.

### Psoriatická artritida a cyklosporin a acitretin

Pro možnost nasazení biologického léku u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou v budoucnu již nebude nutná předchozí neúspěšná léčba metotrexátem, cyklosporinem i acitretinem – biologické přípravky bude možné podat již po selhání metotrexátu (*již platné pro anti-TNF přípravky od 1.12.2015*)

### Interpretace připravovaných indikačních kritérií

Chystaná indikační kritéria byla upravena tak, že podmínkou pro možnost nasazení biologické léčby u pacientů s psoriázou je nutná předchozí neúspěšná terapie **pouze dvěma ze čtyř** léčebných modalit (metotrexát, cyklosporin, acitretin, fototerapie 311 nm UVB) – tzn. pokud selhaly dvě alternativy (např. metotrexát a fototerapie), není třeba zkoušet zbylé dvě (cyklosporin a acitretin). Pokud však jsou u dosud neléčeného pacienta například dvě léčebné modalit kontraindikovány, neznamená to ještě, že je indikována biologická terapie, protože je stále možnost začít s těmi dvěma, které kontraindikovány nejsou.

Změna za jiný biologický přípravek bude možná při poklesu účinnosti zavedené terapie pod PASI 50 (50% pokles skóre PASI) nebo v intervalu PASI 50–75 (50–75% pokles skóre PASI) při současné hodnotě DLQI  $\geq 5$ ; vychází se přitom z úvodních hodnot před nasazením biologického léku. Pokud tedy bude mít pacient např. výchozí skóre PASI = 20 a po léčbě dojde k poklesu na hodnotu  $< 10$  (pokud by bylo skóre PASI vyšší, pojišťovna by léčbu vzhledem k nedostatečné účinnosti dále nehradila), je změna za jiný lék možná pouze v případě, že skóre PASI vystoupí na  $> 10$  nebo dosáhne hodnot 5–10 při současné hodnotě DLQI  $\geq 5$  (tato hranice vychází z evropského doporučení, hodnota  $\geq 6$  značí středně závažný nebo závažný problém). Hodnocení pomocí DLQI se stalo součástí indikačních kritérií z toho důvodu, že u některých pacientů se terapií podaří výrazně zmenšit rozsah a závažnost projevů, avšak vzhledem například k přetrvávajícímu postižení dlaní/plosek/obličeje je onemocnění pro pacienta nadále velkým zdrojem stresu a psychické nepohody (tj. pokles PASI, avšak vyšší DLQI). Pro schválení převedení na jiný preparát je optimální mít k dispozici více hodnot DLQI tak, aby byl patrný jejich vývoj (tj. výchozí hodnota, zlepšení po biologické léčbě, následné zhoršení). V některých případech (postižení plosek/dlaní/obličeje)

však lze akceptovat převedení na jiný preparát, i když jsou hodnoty skóre DLQI trvale zvýšené a beze změn.

Prof. Arenberger dále zdůraznil, že interval, po kterém se hodnotí účinnost léčby (tj. zda došlo k 50% snížení skóre PASI), je pro každé biologikum specifický, je uveden v SPC a je třeba se jím řídit (účinnost etanerceptu se hodnotí za 12 týdnů, účinnost infliximabu za 14 týdnů, účinnost adalimumabu za 16 týdnů a účinnost ustekinumabu podle SPC za 28 týdnů, ale podle dosud platného indikačního omezení na stránkách SÚKLu je doporučena shodně jako u anti-TNF). Indikační omezení pro jednotlivé přípravky dosud nebyla v souladu s těmito údaji v SPC (např. adalimumab nebyl déle hrazen, pokud ve 12. týdnu nebylo zaznamenáno alespoň 50% zlepšení PASI). Připravovaná indikační kritéria tento nedostatek řeší zatím pro skupinu anti-TNF a již by měla být ve shodě s údaji v SPC (*platné pro anti-TNF přípravky od 1. 12. 2015*).

*Zpracovala: MUDr. Jana Fabiánová*

*Revidoval: prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, předseda Dermatovenerologické společnosti ČLS JEP*  
*Revidovala: MUDr. Emília Bartišková z Oddělení metodiky a regulační činnosti OKRZP Ústředí VZP ČR*