Inklisiran získal úhradu a vstoupil do klinické praxe

Inclisiran receives reimbursement and enters clinical practice

Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu

✉ **Mgr. Kristýna Čillíková** | komunikace@athero.cz | www.athero.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 5. 5. 2023

Letos, roku 2023 na apríla, v 1. den měsíce dubna, oficiálně vstoupil léčivý přípravek LEQVIO (inklisiran) do české klinické praxe. A to není apríl!

Relativně brzy od data registrace přípravku v Evropské unii (EU) byly se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) vyjednány úhradové podmínky, které oborníci považují za vstřícné, a Česká republika (ČR) se tak stala teprve třetí zemí na světě s tak širokou možností preskripce inklisiranu.

U příležitosti vstupu inklisiranu na český trh proběhlo na přelomu března a dubna v Praze dvoudenní odborné sympozium

Program prvního dne byl vyhrazen zásadám hypolipidemické léčby, multioborovému pohledu na kardiologického pacienta v bloku kazuistik a optimalizaci adherence pacienta k léčbě pomocí digitalizace a telemedicíny.

Druhý den byl program věnován účinné látce inklisiran – v první části byl detailně popsán mechanizmus jeho účinku a byly shrnuty výsledky robustního klinického programu ORION, druhá část byla zaměřena na vysvětlení praktických aspektů „režimu zvlášť účtovaného lékařského přípravku (ZÚLP)“, ve kterém bude inklisiran předepisován a hrazen.

Poté byl zařazen blok zabývající se psychologickými aspekty přístupu pacienta ke své nemoci a její léčbě – prof. MUDr. **Hana Rosolová**, DrSc., a klinická psycholožka PhDr. **Šárka Slabá**, Ph.D., odpovídaly na zásadní otázku, jak nemocné motivovat k dlouhodobé léčbě a k dosahování cílových hodnot krevních lipidů, krevního tlaku a dalších parametrů kompenzace.

Prostor na sympoziu dostala i Česká aliance pro kardiovaskulární onemocnění, z.s. (ČAKO), pacientská organizace pro nemocné s chorobami srdce a cév, aby ústy své místopředsedkyně Mgr. **Kristýny Čillíkové** informovala o svých cílech a aktivitách. Na ČAKO se mohou přes webové stránky <www.ca-ko.cz> obracet pacienti nebo jejich blízcí, pokud postrádají pro sebe důležité informace týkající se diagnostiky nebo léčby onemocnění svého nebo svých bližních, pokud se potřebují poradit a pomoci ve starostech, které jim jejich nemoc přináší, nebo pokud se domnívají, že jim není poskytována nejlepší dostupná péče.

prolékaře.cz | 27.7.2025

Sympozium završil v sobotu před polednem blok shrnující rok českých zkušeností s užíváním inklisiranu – přípravek byl totiž některým českým pracovištím již předběžně k dispozici formou vzorků, které mohly být podány prvním desítkám indikovaných pacientů.

Kdo zodpovídá za hypolipidemickou léčbu?

Na tuto nelehkou otázku se snažili odpovědět předsedové České internistické společnosti ČLS JEP, České kardiologické společnosti a České společnosti pro aterosklerózu:

Má to být lékař, kterého léčba dyslipidemií zajímá, nebo ten, který dyslipidemii léčit může, případně ten, který dyslipidemii léčit musí?

Podle mínění prof. MUDr. **Richarda Češky**, CSc., hodně záleží na tom, zda problematika lékaře zajímá a zda je přesvědčen o příznivém účinku léčebných opatření, což shrnul slovy: *„Prevence sice je zprofanované slovo, ale ve skutečnosti je prevence nesmírně důležitá a měla by zajímat naprostou většinu lékařů. Starat by se měli všichni.“*

Prof. MUDr. **Aleš Linhart**, DrSc., dodal: *„Každý lékař se dokonce musí léčbě pacient s dyslipidemií věnovat, protože podle medicíny založené na důkazech má snižování koncentrace aterogenních lipidů a dosahování cílových hodnot LDL-cholestrolu úroveň důkazů 1A, tedy tu nejvyšší, a nekonání lékaře je tedy postupem non lege artis.“* Zdůraznil, že obzvlášť důležité je dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu u pacientů po infarktu myokardu, kteří se řadí do kategorie velmi vysokého kardiovaskulárního rizika a jsou obzvláště ohroženi v prvním roce po příhodě (roční mortalita činí až 17 %). Dále prof. A. Linhart zdůraznil, že: *„Cílem prevence a léčby aterosklerózy je zlepšení prognózy pacienta, tedy snížení míry morbidity a mortality. Infarkt myokardu nikdy není úplně bez následků, cílem ale je minimalizovat rizika a kontrola lipidogramu sem patří na prvním místě“*. Připomněl, že průzkum agentury IQVIA z roku 2021 ukázal, že lékaři nemají úplně jasno v tom, která specializace by se měla hypolipidemické léčbě věnovat. Kardiologové se domnívají, že by to měli být oni, internisté zase nejčastěji uvedli, že tato léčba je úkolem internistů. *„Vlastně na tom úplně nezáleží, hlavní je se navzájem dohodnout. Jisté je, že kardiologové nemají kapacitu postarat se o všechny kardiaky. Zodpovědnost by měla být sdílená, cílem je tvořit sítě spolupracujících lékařů,“* uvedl prof. Linhart, zároveň však připustil, že sdílené péči příliš nenahrává nízká úroveň digitalizace českého zdravotnictví – je prakticky nemožné sdílet data o pacientech a výsledky jejich vyšetření mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními.

Prof. **R. Češka** poznamenal, že by hlavní úlohu v péči měli hrát praktičtí lékaři. Internisté by se pak měli dělit s kardiology zejména o pacienty v sekundární prevenci a o složitější pacienty v primární prevenci, např. o pacienty s familiární hypercholesterolemií (FH) nebo metabolickým syndromem. Svůj pohled na problém shrnuje takto: *„Spolupráce s kardiology je naprosto nezbytná. Z logiky věci bude mít kardiolog v péči pacienty po infarktu, ale internista je může převzít po delší době, kdy již není potřeba specializovanější kardiologické péče.“*

Podobný půdorys péče v reálných podmínkách odrážejí i data Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) z let 2010–2020. Podle nich měli více než 40 % dyslipidemiků v péči praktici, o zbylé se dělili kardiologové a internisté.

Inovace, digitalizace a optimalizace léčebné spolupráce pacientů se zdravotníky

Prof. MUDr. **Miloš Táborský**, CSc., zdůraznil, že digitalizace zlepšuje dostupnost péče včetně inovativních terapií a že v dlouhodobějším horizontu by digitalizace měla rovněž při-

proLékaře.cz | 27.7.2025

nést úspory díky včasné diagnostice a adekvátní léčbě závažných onemocnění, čímž potvrdil slova prof. A. Linharta. Cílem digitalizace medicíny je, aby byla zdravotní data k dispozici nejen lékaři, ale i pacientovi. V oblasti léčby lipidů je důležité sdílení laboratorních dat – v procesu příprav je projekt ÚZIS ČR s názvem e-Lab, který by měl obsahovat základní set laboratorních parametrů (např. celkový a LDL-cholesterol, glykovaný hemoglobin, eGFR, základní krevní obraz, jaterní testy, PSA u mužů starších 50 let) a být k dispozici všem lékařům a zdravotnickým profesionálům. Základním předpokladem funkčního digitálního sdílení dat na národní úrovni je interoperabilní informační systém, který by měl mj. obsahovat elektronickou dokumentaci pacienta včetně zpráv a již zmíněné „e-laboratoře“.

Dosud neuspokojivý stav digitalizace českého zdravotnictví by mohla akcelerovat aktivita Evropské komise nazvaná European Health Data Space (EHDS), která má za úkol sdílení zdravotních dat v rámci zemí EU podle předem daných pravidel. EHDS by měl jako ucelený balík dat (včetně registrových) posílit možnosti výzkumu, ale měl by sloužit také pacientům a plátcům zdravotní péče. Digitalizace zdravotnictví je komplexní problematika, v ČR k ní postupně vzniká také příslušná legislativa.

Prof. MUDr. **Petr Ošťádal**, Ph.D., se zamýšlel nad tím, jak optimalizovat léčebnou spolupráci mezi zdravotníky a pacienty po akutním infarktu myokardu. Cílem péče o tyto nemocné je prevence rekurence akutního koronárního syndromu, který v současnosti postihuje do 3 let až 10 % pacientů. Další 2 % prodělají cévní mozkovou příhodu a 5 % zemře na kardiovaskulární příhodu.

Průzkum agentury IQVIA (2022) mapoval na vzorku 301 pacientů způsob, jakým se dostávali po prodělaném infarktu myokardu k informacím důležitým pro prevenci rekurence – celých 93 % uvedlo, že absolvovalo rozhovor s lékařem a celkem 31 % pacientů uvedlo, že byli informováni také pomocí letáků a edukačních brožur. Důležitým zjištěním bylo, že pro více než 95 % pacientů byly podané informace a pokyny „rozhodně srozumitelné“ a „dostačující“. Průzkum také zjišťoval, jakou medikaci pacienti po infarktu myokardu dostali. Ukázalo se, že necelých 77 % statin, 6 % kombinaci statinu s ezetimibem a jen mizivé procento pacientů dostalo inhibitor PCSK9. *„Bohužel, 13 % pacientů nedostalo žádnou hypolipidemickou léčbu,“* upozornil prof. P. Ošťádal.

Další alarmující zprávou je, že více než polovina (55 %) pacientů po infarktu myokardu neznala své cílové hodnoty LDL-cholesterolu a ti, kteří řekli, že je znají, uváděli nesprávné cílové hodnoty – v průměru 2,2 mmol/l, nejčastěji pak 1,5–1,8 mmol/l. *„Ty výsledky jsou děsivé, a dokládají, že se pořád málo snažíme edukovat své pacienty,“* vyjádřil svůj názor prof. P. Ošťádal.

Jak tedy optimalizovat léčebnou spolupráci mezi zdravotníky a pacienty po akutním infarktu?

Pomyslný dům úspěšné sekundární prevence má podle prof. P. Ošťádala čtyři pilíře – organizaci péče, poskytovatele péče (lékaře), plátce péče a pacienta. Každý pilíř stojí na základu a základem dobré organizace péče je spolupráce mezi nemocnicí a ambulantním specialistou, u lékaře to je optimální léčba založená na důkazech (EBM) a dle aktuálních doporučených postupů.

Plátce by měl poskytnout úhradu optimální léčby a pacient by měl přijmout účast na léčbě za svou, měl usilovat o to, aby si zajistil ve spolupráci se zdravotníky dostatek potřebných informací o svém onemocnění a jeho léčbě, a především dodržovat léčebný režim.

Podle nastávajícího předsedy ČKS je rozhodující, aby dobře fungovat síť tvořená kardiocentrem, regionální nemocnicí, praktickým lékařem a ambulantním specialistou, která umožní správné předávání informací o pacientovi a referování ve chvíli potřeby, ideálně pomocí jednotné propouštěcí nebo překladové zprávy, která bude obsahovat náležitosti pro zahájení efektivní sekundární prevence. Důležité je zajistit, aby kardiologové a internisté měli pro tyto pacienty volnou kapacitu.

Ambulantní kardiolog MUDr. **Jiří Veselý** má v tomto ohledu jasno: *„Měli bychom v první řadě překonat bariéry v našich hlavách a mít vyhrazená volná místa v ambulancích, do kterých můžeme zařadit pacienty po akutním infarktu myokardu. Koho jiného, než tyto nemocné bychom měli léčit? Pokud chceme být jako kardiologové platní a mít i nějakou míru uznání ve společnosti, tak tuto péči musíme poskytovat, a to bez zbytečných odkladů.“*

Prof. **M. Táborský** doplnil, že řešení se dá vždy najít: *„Naše klinika ve Fakultní nemocnici Olomouc si sjednala síť spolupracujících kardiologických ambulancí, do kterých můžeme bez obav z odmítnutí posílat naše pacienty. Jedná se přibližně o 20 pracovišť v regionu.“*

Teorie a praxe siRNA

Inklisiran je první terapie RNA, která se dostává do širokého klinického použití. Důležitá je specificita jeho tkáňového působení, tedy přímo v jaterní buňce. Subkutánní léčba inklisiranem se vyznačuje dosud unikátním dávkovacím schématem: po úvodní dávce následuje druhá dávka za 3 měsíce a třetí a každá další dávka se již aplikují jen 1krát za 6 měsíců. *„Takto dlouhé působení je zajištěno komplexní chemickou úpravou sekvence RNA, která umožní nejen průnik do jaterní buňky, ale i to, že substance dokáže neporušeně absolvovat cestu ze subkutánního kompartmentu až k jaterní buňce. Přesněji řečeno, chemické modifikace zvyšují stabilitu inklisiranu tím, že snižují jeho náchylnost k degradaci exo- a endonukleázami. Inklisiran je pomalu uvolňován do cytoplazmy z jaterních endosomů,“* vysvětlil prof. MUDr. **Michal Vrablík**, Ph.D., a dodal, že plazmatický biologický poločas inklisiranu je zhruba 10 hodin a do nedetekovatelných koncentrací klesá u všech pacientů (i s renální nebo jaterní insuficiencí) do 24 hodin. *„Biologický poločas ale zdaleka nevystihuje to, s čím budeme v oblasti RNA-terapií zacházet. Modifikace siRNA vedly i k tomu, že klesla imunogenicita. Mělo by platit, zatím ovšem pouze teoreticky, že u pacientů, u nichž se v místě vpichu vyvine imunitní reakce, bude mít tato reakce spíše tendenci k vymizení.“*

prolékaře.cz | 27.7.2025

Inklisiran byl testován v robustním klinickém programu ORION, který zahrnul v prvních fázích i pacienty s různými komorbiditami, např. s poklesem renálních nebo jaterních funkcí. Data ukazují, že poškození těchto orgánů účinky inklisiranu nemodifikují. Do programu ORION je zapojena řada českých center, a tak hraje Česko významnou roli v těchto klinických hodnoceních. Podobně významně se Česko zapojuje do probíhajících outcomových studií VICTORION – zajímavé cíle má např. studie VICTORION-1 PREVENT, která bude mapovat efektivitu inklisiranu v primární prevenci. Očekávané jsou i výsledky studie ORION 16 s pediatrickou populací heterozygotů FH.

To, že inklisiran snižuje koncentrace aterogenních lipidů, zejména LDL-cholesterolu v průměru o dalších 50 % nad rámec konvenční terapie, je ze studií známo. Zájem se nyní upírá především na dlouhodobou bezpečnost a účinnost. Dlouhodobá data zatím nejsou k dispozici, nicméně alespoň něco je známo ze studie ORION 3, která je extenzí studie ORION 1 s délkou trvání až o 4 roky.

„Průměrná redukce LDL-C ve srovnání se vstupní hodnotou v ORION 3 po změně léčby z evolokumabu na inklisiran byla po 4 letech 45 %. Léčebný efekt byl stabilní, nezmenšoval se,“ popsal prof. M. Vrablík. Dodal, že pokud se jedná o bezpečnost, zatím se neobjevují signály systematických a nových nežádoucích účinků. Studie, nikoli outcomové, ale zaměřené na bezpečnost, přinášejí také první informace o vlivu léčby inklisiranem na MACE, tj. velké kardiovaskulární příhody. Ray K. K. a spoluautoři [1] hodnotili výskyt MACE u populace 3 500 pacientů studií ORION 9–11 (necelé 2 000 užívaly inklisiran). Ukázalo se, že výskyt MACE byl v placebové větvi přibližně o čtvrtinu vyšší než u pacientů užívajících inklisiran. Koncentrace LDL-cholesterolu byly sníženy na hodnotu < 1,4 mmol/l. Zajímavá jsou i nejnovější data – poolovaná analýza 7 studií programu ORION, o níž referuje Wright se spoluautory [2], zahrnula více než 3 500 pacientů a 10 000 paciento-roků léčby. *„V této studii jsou pacienti exponovaní léčbě i déle než 5 let a vypadá to dobře – bezpečnost byla srovnatelná s placebem, křivky se překrývají, a to i u jaterních, renálních nebo svalových nežádoucích příhod. Bezpečnostní analýza MACE pak ukázala, že nůžky mezi placebem a inklisiranovou větví se hodně brzy a výrazně rozevírají ve prospěch inklisiranu. Věřím, že outcomové studie budou tyto nálezy kopírovat,“* poznamenal prof. M. Vrablík.

Od 1. dubna 2023 je léčba inklisiranem hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, a to i pro specializace ambulantní kardiolog/angiolog/internista.

Úhradové podmínky jsou následující:

- sekundární prevence: pacienti s LDL-C 2,0 mmol/l (nefamiliární hypercholesterolemie či smíšená DLP ve velmi vysokém KV-riziku s manifestním ASKVO) a pacienti s LDL-C 2,5 mmol/l (heFH s KVO)
- primární prevence: pacienti s heFH s hodnotami LDL-C 3,1 mmol/l heFH

heFH – hereditární familiární hypercholesterolemie **KVO** – kardiovaskulární onemocnění **LDL-C** – LDL-cholesterol

Úhrada je přiznána u pacientů, kteří mají nasazenu vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, adherují k dietě a stávající léčbě, nebo kteří mají statiny nebo ezetimib kontraindikovány nebo tuto léčbu netolerují.

Důležitá je **kontrola efektu léčby inklisiranem**. Efekt musí být prvně zaznamenán v klinické dokumentaci při druhé aplikaci a následně je nutné provést kontrolu striktně ve 24. týdnu od zahájení medikace. Úhrada je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta nebo při neúčinnosti léčby – když nedojde ke snížení LDL-C aspoň o 40 % ve 24. týdnu při současném nedosažení cílových hodnot LDL-C.

Jak na režim ZULP?

Jak si poradit s režimem zvlášť účtovaných léčivých přípravků (ZULP), ve kterém bude léčba inklisiranem administrována, poradil MUDr. **Jiří Veselý** z EDUMED s.r.o., Broumov.

Lékař musí vypsat žádanku, kterou pošle do lékárny. Důležité je sladit co nejlépe lhůtu splatnosti faktury lékárně a termín úhrady od zdravotní pojišťovny. *„Uvedu příklad – v pondělí lék objednám, v úterý je lék doručen do lékárny. Hned na druhou půlku týdne si objednám pacienty na aplikaci, která se vykáže pojišťovně společně s kódem subkutánního podání,“* popsal MUDr. J. Veselý a zdůraznil, že pacient, jemuž je indikován inklisiran, spadá automaticky do kategorie tzv. mimořádně nákladných pojištěnců (tj. těch, kteří spotřebují více než 5násobek průměrné péče), na které se nevztahují regulace. *„Nehrozí tedy, že bychom za takového pacienta nedostali zaplaceno. Ano, musíme si vyčlenit peníze, lék nakoupit, jednat s pojišťovnou, aby včas zaplatila, jednat s lékárnou, aby nechtěla zaplatit příliš brzo, ale na druhou stranu získáváme účinný nástroj léčby pro naše pacienty. Uvědomme si, že stále jen asi 20 % našich rizikových pacientů dosahuje cílových hodnot LDL-cholesterolu,“* apeloval na přítomné i nepřítomné MUDr. Veselý. Dodal, že mezi inhibitory PCSK9 a inklisiranem se různí indikační kritéria, proto mohou v praxi nastat dvě situace – pacientům, kteří nesplní úhradová kritéria pro monoklonální protilátky, může být indikován inklisiran, a mohou tak profitovat z jeho účinků. Pacienti, kteří se kvalifikují pro léčbu oběma skupinami, mohou spolu s lékařem vybírat pro sebe nejlepší variantu léčby. Při výběru lze přihlížet k ochotě nebo možnostem pacienta cestovat do centra, schopnosti si aplikovat injekce apod.

Citované literární zdroje

1. Ray KK, Kallend D, Leiter LA et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. Eur Heart J 2022; 43(48): 5047–5057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac615>.

2. Wright RS, Ray KK et al. Impact of Inclisiran on LDL-C Over 18 months in Patients With ASCVD or Risk-Equivalent - ORION-11. American College of Cardiology. Dostupné z WWW: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/09/01/12/22/orion-11>.