

Revma liga v ČR
ve spolupráci s Ústavem lékového průvodce, z.ú.

POHLED PACIENTŮ NA

LÉČBU

REVMATOIDNÍ ARTRITIDY V ČR

2015

OBSAH

1. SOUHRN SDĚLENÍ.....	2
2. ÚVOD	3
3. REVMATOIDNÍ ARTRITIDA.....	4
4. VÝSKYT REVMATOIDNÍ ARTRITIDY	5
5. LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	6
6. BIOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	8
7. DOSTUPNOST BIOLOGICKÉ LÉČBY V EVROPĚ.....	9
8. REVMATOIDNÍ ARTRITIDA JAKO BŘEMENO PRO SPOLEČNOST	9
9. BIOSIMILARS.....	12
10. PŘÍLOHY	13

1. SOUHRN SDĚLENÍ

Cílem tohoto dokumentu je poskytnout srozumitelné a odborně vyvážené informace nejen samotným nemocným a jejich blízkým, ale všem, kteří mohou přispět k racionálnímu nastavení podmínek pro diagnostiku a léčbu revmatoidní artritidy, v jejímž centru bude stát pacient. Pacient aktivní a dobře informovaný, jenž bude mít právo i reálnou možnost plně porozumět a rozhodnout s pomocí lékaře o své léčbě. Základním požadavkem na jakoukoli léčbu revmatoidní artritidy (dále RA), včetně té biologické, je, aby byla nasazena včas, a aby bylo dosaženo jejího primárního cíle, tedy remise (bezpříznakového období) či alespoň nízké aktivity nemocnění.

Biologická léčba by měla být hrazena z veřejného zdravotního pojištění, a to v souladu s evropskými a českými odbornými doporučeními také pro pacienty ve střední aktivitě onemocnění (udávané parametrem *Disease Activity Score - DAS 28* 3,2 – 5,1), což prokazatelně vede ke zlepšení prognózy nemoci, zlepšení kvality života pacienta, ale také ke snížení celkových nákladů společnosti.

Léčba RA prodělala v posledních letech obrovský pokrok, k dispozici jsou nové a velice účinné léčivé přípravky. Zájemem nemocných je mít přístup ke skutečně k nejmodernějším lékům, při zachování bezpečnosti jejich použití a to bez jakékoliv sociální (finanční) diskriminace. Pacienti s RA si uvědomují, že se jim v České republice dostává špičkové péče za podmínek široce pojaté solidarity. Mají však také za to, že je nezbytné reagovat na nové léčebné možnosti promyšleným a transparentním způsobem tak, aby to odpovídalo

trendům vyspělých evropských zemí a přitom nebylo v rozporu s požadavkem na udržitelnost financování zdravotní péče. Pacientská organizace proto vyzývá k vytvoření regulačního rámce pro používání biologických léčivých přípravků, včetně biologicky podobných léčivých přípravků (tzv. *biosimilars*) tak, aby mohly být používány účinně a bezpečně. Pacient musí být dopředu informován o jakékoli změně v léčbě, tedy také o tom, jaká varianta biologického léku je mu podána. Rozhodnutí o převedení pacienta z jednoho biologického léku na jiný, včetně *biosimilars*, by mělo být výhradně na odborném posouzení a rozhodnutí lékaře a nikoli na základě ekonomických tlaků. Informace pacientovi o takové změně musí být samozřejmostí, včetně sdělení důvodů proč ke změně došlo.

2. ÚVOD

V Evropské unii dnes žije více než 120 miliónů lidí s revmatickým a muskuloskeletálním onemocněním (onemocnění svalové a kosterní soustavy). V České republice žije kolem 85 tisíc pacientů s revmatoidní artritidou. Revmatická onemocnění jsou onemocnění chronická a často bolestivá, jejichž negativní dopad se na pacientech projevuje nejen po zdravotní stránce, včetně značného snížení kvality života, ale také po stránce sociální. Studie¹ ukazují, že revmatická onemocnění mohou zvyšovat riziko propadu nemocných do chudoby.

Pro pacienty s revmatickými chorobami je proto velmi důležitý přístup k informacím a k léčbě. Tento informativní dokument je určen členům pacientské organizace Revma Liga, jejich příbuzným a přátelům, stejně tak jako lékařům a ostatním zdravotníkům v oboru revmatických nemocí, zástupcům regulačních úřadů, plátcům zdravotní péče (zdravotním pojišťovněm), politikům a zástupcům farmaceutických společností.

Účelem tohoto dokumentu je popsat základní principy stanovení diagnózy a léčby revmatoidní artritidy, analyzovat současnou situaci v oblasti léčby a informovat o zvláštní problematice léčby biologické. Zároveň hledáme a navrhuje řešení.

Autory tohoto dokumentu jsou Revma liga v ČR ve spolupráci s Ústavem lékového průvodce, z.ú, Role odborného garanta se ujala Česká revmatologická společnost (ČRS JEP), za jejíž cenné odborné rady autoři děkují.

Tento dokument vznikl v rámci projektu Revma Výzva 2015, který je realizován v ČR v letech 2015/2016 a který byl také podpořen z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR. Revma Výzva 2015 má za cíl upozornit laickou i odbornou veřejnost na aktuální výzvy v oblasti revmatoidní artritidy, zejména na možnost zlepšení dostupnosti moderní léčby a na nový pozitivní přístup odborníků akcentující kritický význam včasného stanovení diagnózy a včasného zahájení léčby pro pacienty, s ohledem na lepší kvalitu jejich života.

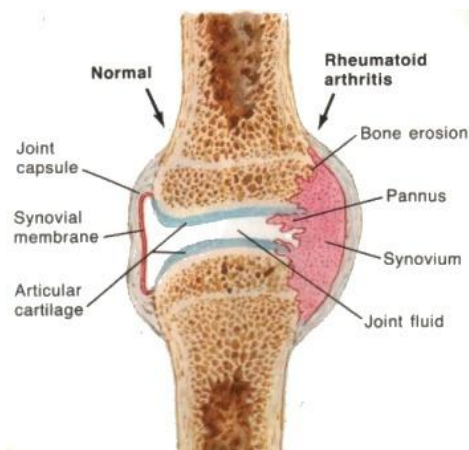
Revma Liga v ČR je pacientská organizace, která sdružuje lidi s revmatismem, jejich rodinné příslušníky a přátele. Cílem společnosti je již více než 20 let zvyšování povědomí o revmatických chorobách. Členové Revma Ligy bojují za plnohodnotný a rovnoprávný život zdravotně postižených a vytvářejí pro ně regionální kluby po celé České republice. Revma Liga spolupracuje s mezinárodními organizacemi stejného zaměření v zahraničí (jako jsou například Evropská liga proti revmatismu – EULAR či Liga proti reumatismu na Slovensku) a její činnost podporují lékaři a zdravotníci.

¹ Časopis Arthritis&Rheumatology (Zdrav. deník 2015/09 Zánětlivé revmatické choroby mohou uvrhnout ženy do chudoby)

Ústav lékového průvodce je nezávislá nezisková organizace, která vznikla na základě potřeby pacientů, lékařů a dalších aktérů ve zdravotnictví. Hlavním cílem Ústavu lékového průvodce je komunikovat problémy spojené s bezpečným užíváním léků, prosazovat zlepšení lékové politiky a dostupnost léčby pro pacienty.

3. REVMATOIDNÍ ARTRITIDA

Revmatoidní artritida je jedna z mnoha zánětlivých (autoimunitních) revmatických nemocí. Jedná se o chronické systémové onemocnění postihující klouby a mimokloubní struktury, které je v podstatě nevyléčitelné. Trpí jí přibližně 0,5-1% obyvatel, tedy přibližně až 85 tisíc osob v ČR. Onemocnění značně snižuje funkční schopnosti a kvalitu života pacienta a průměrně zkracuje život nemocných o 5-10 let.



Pro revmatoidní artritidu je charakteristické prosakování kloubního prostředí zánětlivými buňkami a zbytnění membrány kloubní výstelky (synovium), progresivní eroze kostí a chrupavky a celkové projevy zahrnující výraznou tvorbu proteinů akutní fáze a produkci protilátek. Spouštěcí motiv onemocnění není doposud znám, roli však hrají dědičné faktory i vnější faktory (např. virová či bakteriální infekce, která může způsobit počáteční aktivaci imunitního systému). V postiženém kloubu dochází ke kumulaci zánětlivých buněk, synoviální tkáň je infiltrována T a B lymfocyty, plazmocyty, žírnými buňkami a makrofágy a probíhá v ní novotvorba cév. Výsledkem je prokrvená granulační tkáň, která přerůstá chrupavku a eroduje ji. Postiženy jsou zvláště končetinové klouby (zápěstí a nožní klouby, postupně kolena a kyčel). V oblasti páteře může být postihnut krční úsek.

Celkovými příznaky jsou teplota, únava, úbytek na váze či nechutenství, pacienti často pozorují ranní ztuhlost. Kloubními projevy jsou zduření a zvýšení teploty postiženého kloubu, bolestivost v okolí kloubu, záněty šlach (tendinitidy) a záněty mazových váčků v oblasti kloubů (burzitidy). Při postupující destrukci kloubů přibývají deformity a omezení hybnosti nemocného.

Při diagnostice a další péči o pacienta lékař stanovuje stádium nemoci podle stupně postižení kloubů a okolních tkání na základě rentgenového snímku takto:

- **1. stádium** – poškození měkkých tkání kolem kloubu a osteoporóza kostí v blízkosti kloubu. Struktura kloubu zatím není porušena.
- **2. stádium** – osteoporóza kostí v blízkosti kloubu, na kloubu se

Hodnocení DAS 28 skóre

DAS 28	aktivita RA
5,1	vysoká
3,2	střední
2,6	nízká
	remise

již objevují eroze (porušení struktury kloubní plochy kosti), ale kloub dosud není deformován.

- **3. stádium** – eroze jsou přítomny a na kloubu se objevují deformity.
- **4. stádium** – úplná ztuhlost kloubu bez možnosti pohybu.

Dále lékař hodnotí průběh a závažnost onemocnění dle různých parametrů, např. aktivitu revmatoidní artritidy (zánětu), a to dle tzv. skóre **DAS 28**² (z anglického *Disease Activity Score*, při kterém se hodnotí 28 kloubů). Dle stanovených kritérií, do kterých patří také počet oteklých kloubů či počet citlivých kloubů, lze aktivitu onemocnění rozdělit do tří resp. čtyř stádií, a to:

- Vysoká aktivita: DAS 28 $\geq 5,1$
- Střední aktivita: DAS 28 3,2 – 5,0
- Nízká aktivita: DAS 28 2,6 – 3,1
- Remise – DAS < 2,6 - zánět se neprojevuje

Kromě škály DAS 28 jsou nověji používány i další škály hodnocení jako je SDAI a CDAI, které vždy kombinují různá vyšetření a hodnocení lékaře spolu s hodnocením aktivity onemocnění pacientem, a jsou zároveň schopné určitým způsobem predikovat vývoj onemocnění. Tyto škály hodnotí nejen aktivitu onemocnění, ale jsou klíčové (např. SDAI) také pro definování remise onemocnění.

4. VÝSKYT REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Rozšíření onemocnění (prevalence) se udává v rozmezí 0,5 – 1% dospělé populace. V České republice lze tedy předpokládat výskyt 45.000 – 90.000 nemocných. Odhadovaný počet nově nemocných (incidence) se pohybuje mezi 25 až 40 nemocnými na 100 000 obyvatel ročně (což činí v České republice celkem 2 600 – 4 200 nových pacientů ročně). Nejvíce - až 80% - nemocných je mezi 35. až 50. rokem věku (35 – 70 000 osob), tedy v produktivním věku. Nemoc však postihuje všechny generace. Ženy jsou postiženy 2-3krát častěji než muži.

I přes poměrně vysoký počet RA pacientů v ČR ukazují data z reálné klinické praxe, že těch s těžkým průběhem onemocnění, kteří byli v roce 2015 léčeni biologickými léčivými přípravky, je pouze 2 210 (registr ATTRa). Odhaduje se, že podíl pacientů se středně těžkým průběhem onemocnění na celkovém počtu nemocných je 41,4%, přičemž 15,8% pacientů má těžký průběh onemocnění.³

² Pavelka, K. & Vencovský, J., 2010. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes. Reumatol.*, 18(4), pp. 182-191.

³ Leeb BF, Andel I, Sautner J et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb 15;53(1):56-60.

5. LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

V České republice vydala v roce 2010 odborná společnost **Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy**⁴, která se opírá o **Doporučené postupy EULAR**⁵ **pro léčbu revmatoidní artritidy pomocí DMARD (chorobu modifikující léky) z roku 2010**⁶. Dle těchto doporučení je primárním cílem léčby RA dosažení remise (definované jakožto DAS28 < 2,6 nebo podle nových kritérií ACR viz níže) nebo alespoň nízké aktivity onemocnění (LDA – *Low Disease Activity*; definované jakožto DAS28 < 3,2).

V souladu s novějšími evropskými doporučenými postupy EULAR pro léčbu a management pacientů s RA z roku 2013 by mělo být dosaženo léčebného cíle v co nejkratším časovém období tak, aby bylo zamezeno strukturální progresi (zhoršení) onemocnění směrem k nevratným postižením kloubů (eroze a zúžení kloubních štěrbin) – tomuto principu se také říká tzv. **treat to target** (léčba k cíli). Česká reumatologická společnost ČLS JEP (ČRS) si klade za cíl v roce 2016 aktualizovat své české doporučené postupy tak, aby byly plně v souladu s těmito novými doporučeními EULAR z roku 2013⁷.

Americkou společností reumatologů (ACR) spolu s evropským EULAR byla nově definována kritéria pro remisi onemocnění⁸, která je jednak jedním z cílů léčby, ale také rozhodující pro výběr efektivní léčby či pro klinické studie nových léků. V každé určité chvíli musí pacient splnit všechna následující kritéria, která jednak obsahují objektivní nález lékaře, jednak také hodnocení stavu samotným pacientem:

Definice podle Boolea hodnotí:

Počet bolestivých kloubů ≤ 1

Počet oteklých kloubů ≤ 1

C reaktivní protein ≤ 1 mg/dl (≤ 10 mg/l)

Globální hodnocení pacientem/pacientkou ≤ 1 (na škále 0–10 cm)

Definice podle indexu přidává hodnocení podle skóre SDAI, které v každé určité chvíli musí pacient/pacientka mít v hodnotě $\leq 3,3$.

⁴ Pavelka, K. & Vencovský, J., 2010. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Čes. Reumatol., 18(4), pp. 182-191.

⁵ EULAR: European League Against Rheumatism - Mezinárodní (evropská) odborná společnost reumatologů. Kromě jiných činností vydává i doporučené postupy léčby v oboru reumatologie

⁶ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. *Ann Rheum Dis* (2010). doi: 10.1136/ard.2009.126532 Smolen J.S. et al, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update,

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on June 29, 2015 - Published by group.bmj.com

⁷ Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

⁸ Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Maticci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13. doi:10.1136/ard.2011.149765. PubMed PMID: 21292833.

V současné době lze možnosti léčby rozdělit na tři hlavní skupiny:

- **Léčba nefarmakologická** (edukace, režimová opatření, rehabilitace, léčba prací a sociální readaptace -vyrovnávání se se sociálními dopady způsobenými nemocí-, motivace k pravidelnému cvičení)
- **Léčba chirurgická** (artroskopické výkony, odstranění kloubní výstelky (synovektomie), umělé náhrady (aloplastiky), chirurgické znehybnění kloubu (artrodézy), operace šlach)
- **Léčba farmakologická** (léčba farmakologická je léčba léčivými přípravky. V rámci komplexní léčby revmatoidní artritidy se mohou podávat nesteroidní antirevmatika, analgetika (neopioidní, opioidní, slabá, silná), glukokortikoidy, syntetické choroby modifikující léky (DMARD), biologické léky, pomocné léky (antipyretika, antidepresiva, vitamíny).

V rámci principu „*treat to target*“ jsou nejdůležitějšími skupinami léků syntetické DMARD a biologické léky.

Dle aktuálních doporučených postupů ČRS se v reálné klinické praxi používají následující syntetické (chemické) přípravky ze skupiny DMARD:

Lék	Čas nástupu účinku	Obvyklá udržovací dávka
hydroxychlorochin	2 – 6 měsíců	200 mg 1–2x denně
chlorochin	1 – 3 měsíce	250 mg 1x denně
sulfasalazin	1 – 3 měsíce	1000 mg 2–3x denně
metotrexát	1 – 2 měsíce	per os, i.m. nebo s.c., 10–30 mg/týdně
leflunomid	4 – 12 týdnů	20 mg denně, jestliže je tolerován jinak 10 mg denně
azathioprin	2 – 3 měsíce	50 – 150 mg denně
cyklofosfamid	2 – 3 měsíce	50 – 100 mg denně
soli zlata i.m.	3 – 7 měsíců	25 – 50 mg za 2 – 4 týdny
cyklosporin	2 – 4 měsíce	2,5 – 5 mg/kg hmotnosti/den
D-penicilamin	3 – 6 měsíců	250 – 750 mg denně

Dle aktuálních doporučených postupů ČRS se v reálné klinické praxi používají následující přípravky ze skupiny biologických léků:

Biologické léky	Složení	Obvyklé dávkování
adalimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF	40 mg á 2. týdnů, s.c.
etanercept	solubilní konstrukt TNF receptoru	50 mg á 1 týden, s.c.
infiximab	chimerická monoklonální protilátka proti TNF	3 – 7,5 mg i.v. á 8 týdnů, i.v.
golimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF	50 mg s.c. 1x měsíčně
certolizumab	humánní monoklonální protilátka bez Fc fragmentu proti TNF	400 mg s.c. v týdnech 0, 2, 4 a pak 200 mg á 2 týdny
rituximab	monoklonální anti CD20 protilátka další léčba při vzplanutí	1000 mg i.v. celkem 2x, v den 1 a za 2 týdny
abatacept	fúzovaný protein CTLA-4 s imunoglobulinem	10 mg/kg/4 týdny, i.v.
tocilizumab	humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6	8 mg/kg/4 týdny

Biologická léčba se v souladu s odbornými doporučeními nasazuje až při nedostatečném efektu, nebo nesnášenlivosti předchozí léčby zahrnující nesteroidní antirevmatika, DMARD a glukokortikoidy.

6. BIOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Biologickou léčbou se označuje léčba léčivými přípravky, které jsou vyrobeny speciálními biotechnologickými postupy z buněk živých organismů. V poslední dekádě se staly nepominutelnou součástí léčby revmatických pacientů. První biologický lék k léčbě revmatoidní artritidy, konkrétně monoklonální protilátka blokující tumor nekrotizující faktor (TNF), byl v Evropské unii schválen již v roce 1999, přičemž v České republice byl dostupný od roku 2001. Obecně se biologické léky v léčbě revmatoidní artritidy nazývají „anti-TNF“ léky, kvůli mechanismu svého působení v lidské buňce.

Biologická léčba v posledních letech výrazně přispěla ke zlepšení výsledků léčby některých onemocnění a výrazně zvýšila kvalitu života mnoha lidem s revmatickými a muskuloskeletálními onemocněními (onemocnění svalového a kosterního aparátu)⁹. Mezi její výhody patří to, že nepoškozuje ostatní buňky a orgány těla, protože její účinek je přesně cílen na imunitní systém, kde blokuje činnost určitých prozánětlivých buněk.

Ačkoli biologické léky prokazatelně výrazně zlepšují léčbu autoimunitních onemocnění u vhodných pacientů, jejich nákladnost představuje překážku jejich širokému uplatnění. V ČR činí náklady na léčbu pacienta přibližně 200-300 tisíc korun ročně. Tyto náklady je však nutné vnímat v kontextu přímých úspor (tj. úspory, které účinná léčba přinese zdravotnímu systému tím, že udrží pacienta déle bez potřeby další zdravotní péče) a také úspor nepřímých (tj. úspor generovaných v rámci sociálního systému, tím že udrží pacienta déle práce schopného). Více o nepřímých úsporách v kapitole 8.

Dostupnost biologické léčby by mohla být v ČR lepší. Například v 15 nejvyspělejších státech EU se léčí biologickou léčbou mezi 8-30 % revmatiků, průměr pro tyto země je 19,1 %, zatímco v ČR pouze 5 %. I na Slovensku a v Maďarsku je podíl pacientů na biologické léčbě vyšší než v ČR. Také Euro Health Consumer Index 2015 každoročně vydávaný respektovanou švédskou institucí Health Consumer Power House v indikátoru Pharmaceuticals hodnotí přístup českých pacientů k moderní léčbě revmatických chorob jako nedostatečný. Tato situace je způsobena několika faktory, avšak z odborného hlediska je zřejmě nejdůležitějším faktorem rozpor mezi současnými doporučeními odborníků k léčbě a faktickým stavem úhrady biologické léčby u RA.

ČRS totiž doporučuje léčit vhodné pacienty biologickou léčbou již při střední aktivitě onemocnění, tedy při DAS28 větším než 3,9. Mezinárodní doporučení EULAR dokonce doporučují léčit vhodné pacienty již od skóre DAS 28 větším než 3,2 (střední aktivita onemocnění).

V ČR je dosud platné rozhodnutí dnes již zrušené Lékové komise z roku 2001, podle kterého je biologická léčba v ČR hrazena pouze pacientům, kteří již dosáhli vysokého stupně aktivity onemocnění, tedy nejtěžšího stádia onemocnění. Tento faktický rozpor mezi doporučeními odborníků a podmínkami úhrady způsobuje nedostatečný přístup k léčbě těm pacientům, kteří terapeuticky neprospívají na syntetické léčbě DMARD (neúčinnost, nežádoucí účinky),

⁹ EULAR poziční dokument "Biosimilars – co by měli pacienti zvážit?", 2015

⁹ Laires PA, Exposto F, Mesquita R, et al. Patients' access to biologics in rheumatoid arthritis: a comparison between Portugal and other European countries. *Eur J Health Econ.* 2013 Dec;14(6):875-85.

⁹ Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, et al. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.

⁹ Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, et al. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.

avšak doposud nedosáhli nejtěžšího stupně onemocnění. Tito pacienti bohužel musí v podstatě čekat na zhoršení svého onemocnění, rovnající se skóre DAS 28 větším než 5,1. Čas přitom hraje v léčbě RA velmi významnou roli, což potvrzují mnohé odborné studie^{10,11} a zejména současná odborná doporučení (v rámci principu „*treat to target*“)¹².

Tento přístup považuje Revma Liga v ČR nejen za zastaralý, neoborný a neetický vůči pacientům, ale také ekonomicky nevýhodný pro celou společnost. Při zhoršování zdravotního stavu pacienta totiž musí stát vynaložit velké částky jak na zdravotní péči, tak i na důsledky pracovní neschopnosti takového pacienta, tedy na jeho sociální podporu.

7. DOSTUPNOST BIOLOGICKÉ LÉČBY V EVROPĚ

Dostupnost biologické léčby pro pacienty se v různých evropských zemích značně liší. Studie o dostupnosti ukazují, že Česká republika má obecně velmi dobrou až nadprůměrnou dostupnost biologické léčby, přesto lze nalézt rezervy v jednotlivých diagnostických skupinách, například právě v případě léčby revmatoidní artritidy.

Pokud se však blíže zaměříme na dostupnost biologické léčby pacientům ve střední závažnosti v jiných státech, zjistíme, že pouze 9 ze 46 evropských zemí hradí biologickou léčbu pouze v nejzávažnějším stádiu onemocnění (DAS28>5,1) a nikoli také ve středním stádiu. Česká republika se v tomto zařazuje do skupiny zemí, jako jsou Bulharsko, Chorvatsko, Lotyšsko, Černá Hora, Rumunsko, Srbsko, Turecko či Velká Británie (která je však známá svým omezujícím přístupem pacientů k nákladné moderní léčbě). Další 24 zemí EU hradí pacientům biologickou léčbu již při střední závažnosti onemocnění, přičemž tři z nich (Francie či Polsko) při splnění určitých podmínek. V této oblasti lze tudíž dostupnost biologické léčby v ČR hodnotit jako nízkou a podprůměrnou, a to právě pro tuto skupinu pacientů.

8. REVMATOIDNÍ ARTRITIDA JAKO BŘEMENO PRO SPOLEČNOST

Celospolečenské dopady chronických svalových a kosterních onemocnění, mezi jejichž časté zástupce revmatoidní artritida patří, jsou významné a často podceňované. Revmatoidní artritida je onemocnění, které představuje vysokou zátěž jak pro pacienta, tak pro celou společnost. Protože v oblasti nákladů je veřejná diskuse zúžena na diskusi o rozpočtech zdravotnických zařízení na nákladnou léčbu, je opomíjen fakt, že revmatoidní artritida je významným břemenem také pro ekonomický a sociální systém.

Pacient, který má bolestivé onemocnění, které ho významně omezuje, není schopen vykonávat běžné denní aktivity a postupně ztrácí průceschopnost. Onemocnění postupně narušuje schopnost pracovat a nejdříve se začne projevovat snížením pracovního výkonu

¹⁰ Combe B, et al. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):724-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204178.

¹¹ Keystone E, et al Patients with moderate rheumatoid arthritis (RA) achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe RA. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):522-31. doi:10.3899/jrheum.080663. Epub 2009 Feb 17

¹² Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

oproti předchozí úrovni (hovoříme o tzv. prezentismu). S postupující nemocí, pokud není včas nasazená účinná léčba, nastupuje občasná pracovní neschopnost (tzv. absentismus). Krátkodobá pracovní neschopnost je postupně nahrazována pracovní neschopností dlouhodobou a pacient se ocitá na hraně invalidity. Pokud v takové chvíli nedostane účinnou léčbu, nejlépe společně s pracovní psychosociální podporou, může být pro pracovní trh navždy ztracen. Je známo, že návrat z invalidity do běžného pracovního výkonu je u pacientů s revmatickými chorobami obtížný a velmi nepravděpodobný.

Z pohledu společnosti můžeme hovořit o ekonomických ztrátách produktivity a nákladech na sociální systém. Revmatický pacient, který již dospěl do fáze permanentního absentismu nebo invalidity, nepracuje a nepodílí se svou produkcí na hrubém domácím produktu, nevytváří ekonomickou hodnotu a neplatí daně. Tím dochází k výpadku na straně příjmu. Zároveň se postupně stává závislým na sociálním systému, protože čerpá dávky v nezaměstnanosti, invalidní důchod a různé sociální příspěvky (např. různě vysoký příspěvek na péči). Longitudinální (dlouhodobé) epidemiologické studie ukazují, že již v prvním roce po stanovení diagnózy revmatoidní artritidy je pracovní neschopnost přítomna u 20 % pacientů, po 10 letech u 50 % a 90 % po 30 letech od stanovení diagnózy¹³.

Nepřímé náklady, které jsou ekonomickým vyjádřením ztráty pracovní schopnosti a náklady sociálního systému, rostou postupně se zhoršováním se revmatoidní artritidy v čase, jak ukazují zahraniční¹⁴ i české¹⁵ ekonomické studie. Ztrátu pracovní aktivity je možné ekonomicky vyjádřit a tvoří statisíce korun na jednoho pacienta s revmatoidní artritidou v rámci jeho produktivního věku¹⁶. Zahájení biologické léčby je následováno vzestupem pracovní produktivity a to zejména u pacientů, u kterých je schopnost pracovat alespoň částečně zachována. Vedle zmírnění příznaků onemocnění roste také kvalita života a snižuje se pracovní neschopnost. V nedávné ekonomické studii vypracované v České republice bylo zahájení biologické léčby u pacientů s revmatickými chorobami provázeno poklesem pracovní neschopnosti z 19,4 % na 5,6 % již po třech měsících léčby. Průměrná délka pracovní neschopnosti poklesla z 22,7 dnů na 10 a zvýšila se také pracovní produktivita ve smyslu prezentismu¹⁷.

Podíl pacientů v ekonomicky aktivním věku byl podle dat Českého statistického úřadu odhadnut na 50,3 % ze všech pacientů trpících středně těžkou revmatoidní artritidou. Tento výpočet vychází z průměrného věku pacienta při diagnóze, průměrného věku odchodu do důchodu a očekávané délky života. Vstupní věk byl uvažován ve výši 42 let (vychází z analýzy registru ATTRa), průměrný věk odchodu do důchodu byl uvažován ve výši 62 let.

Do výpočtů byla zahrnuta průměrná měsíční mzda v ČR ve výši 27 200 Kč (ČSÚ). V ČR bylo v roce 2014 vyplaceno celkem 417 186 invalidních důchodů (statistika ČSSZ). Bylo odhadnuto, že revmatoidní artritida může být příčinou invalidních důchodů u 1 465 pacientů¹⁷. Tito pacienti v ekonomicky aktivním věku jsou příjemci invalidního důchodu prvního,

¹³ Lacaille D. *J Rheumatol* 2005;32: 42-45, Puolakka K. *Arthritis Rheum* 2005;52:36-41

¹⁴ Kobelt G et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2310-9.

¹⁵ Klimeš J, Vocelka M, Šedová L, Doležal T, Mlčoch T, Petříková A, Vlček J. *Value in Health Regional Issues* 2014;4C:75-81.

¹⁶ Mlčoch T, Jirčiková J, Mandelíková M, Kruntoradova K, Doležal T. *THE IMPACT OF ANTI-TNF (ETANERCEPT) THERAPY ON WORK PRODUCTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, PSORIATIC ARTHRITIS AND PSORIASIS IN THE CZECH REPUBLIC*. ISPOR 18th Annual European Congress. November 2015

¹⁷ Zastoupení diagnóz ze skupiny XIII klasifikace MKN-10 v invalidních důchodech je 39 % (Bruthansová & Jeřábková, 2010), celkem tedy 163 tisíc osob. Zastoupení diagnóz M05-M14 (kam patří i revmatoidní artritida) ve skupině XIII je 3% (Bruthansová & Jeřábková, 2010), tedy 4881 osob. Z důvodu, že podrobnější data na úrovni jednotlivých diagnóz nejsou k dispozici, bylo předpokládáno, že 30 % těchto pacientů mohou mít diagnózu revmatoidní artritida. 1465 pacientů z celkového počtu

druhého nebo třetího stupně. Dále byla uvažována míra nezaměstnanosti ve výši 6 % a roční náklady na státního pojištěnce ve výši 10 140 Kč.

Výsledkem analýzy o ztrátě produktivity u pacientů s RA v ČR je, že průměrná výše ročních odvodů z příjmů pacientů s těžkou formou RA je 8 828 Kč, přičemž od státu takový pacient čerpá 43 219 Kč ve formě invalidního důchodu. Naopak pacient se středně těžkou RA odvádí průměrně 52 455 Kč a čerpá 17 375 Kč.

Z důvodu nedostupnosti včasné léčby biologickými přípravky jsou roční ušlé příjmy státu z odvodů pro celou cílovou populaci odhadnuty na 40,9 mil. Kč a nerealizované úspory na vyplacených invalidních důchodech 21,3 mil. Kč. Potenciální celková roční úspora celospolečenských nákladů tak představuje celkem 62,2 mil. Kč. Celková bilance přímých a nepřímých nákladů představuje 535,8 mil. Kč (598 mil. Kč – 62,2 mil. Kč), o které by se zvýšily celospolečenské náklady, což je v přepočtu na jednoho pacienta 6 600 Kč na měsíc. Tuto položku je jistě možno považovat za efektivně vynaloženou investici státu do zdraví obyvatel, neboť zajistí pacientům s tímto chronickým onemocněním dlouhodobé významné zlepšení kvality života s šancí na plnohodnotný život.

Při posuzování podmínek pro hrazení nákladné biologické léčby je také nutno brát ohled na to, zda není oddálením efektivní léčby pacientům odírána lepší kvalita života. Kvalita života pacientů v remisi se výrazně liší u remise dosáhnuté ze středně těžkého stádia a u remise dosáhnuté z těžkého stádia revmatoidní artritidy. Na škále od 0-100, kdy 100 představuje nejlepší možnou kvalitu života a 0 představuje smrt, dosahuje pacient v remisi číslo 86, zatímco v případě těžké formy pouze číslo 36.¹⁸ Pacienti v těžkém stadiu již většinou nejsou soběstační.

Studie prokazují, že pokud by byli pacienti léčeni účinnou biologickou léčbou již ve stadiu středně těžké RA, potom by 82,6 % z nich dosáhlo remise nebo nízké závažnosti onemocnění, zatímco při léčbě syntetickými DMARDs tento podíl činí pouhých 45,2 %.¹⁹

V současné době je počet pacientů se středně těžkou RA v ČR odhadován na 6 765 (Analýza registru ATTRA a klinické studie, (Leeb, et al., 2005). Pokud tito pacienti neprospívají na léčbě syntetickými DMARDs, zůstávají bez efektivní léčby do té doby, než se jejich zdravotní stav zhorší na hodnotu 5,1 v rámci skóre DAS28. Paradoxně jsou tak pacienti, u nichž bylo léčbou první linie dosaženo zlepšení stavu na úroveň střední aktivity onemocnění, avšak kteří dále progradují, ochuzeni o možnost dostat se rychleji do stádia remise díky biologické léčbě. Přitom je prokázáno, že k rentgenové progresi RA, a tím pádem k vývoji budoucí pracovní neschopnosti, dochází již ve stadiu střední aktivity onemocnění. RTG progresse (zhoršení stavu dokladované na základě rentgenového vyšetření) je v tomto případě nejvyšší u pacientů s vysokým CRP (C-reaktivní protein je protein, který se stanovuje v séru. Je zánětlivým parametrem, tzn. jeho hodnoty vyšší než 10 mg/l hovoří o přítomnosti déle probíhajícího zánětu v organismu) a pozitivním RF (vyšetření na přítomnost revmatoidního faktoru v krvi).

Odborná farmakoekonomická studie z roku 2015²⁰ potvrzuje zjištění dříve zmíněné analýzy ztráty pracovní produktivity, tedy že stávající průměrné roční přímé náklady léčby představují 57 945 Kč na pacienta. Při předpokládané dostupnosti biologické léčby pro středně těžkou

ekonomicky aktivních (50,3 % z cílové populace 6765 pacientů, tj. 3406) odpovídá podílu pacientů pobírajících invalidní důchod na ekonomicky aktivní populaci uvedeného v publikaci (Doležal, 2011), tj. 44,3 %.

¹⁸ (Smolen, a další, 2013) (ATTRA, 2015)

¹⁹ Výpočet dle publikace Smolen, a další, 2013)

²⁰ Výpočty dle dat o průměrné mzdě ČSÚ (<https://www.czso.cz/>), přehled počtu a výše invalidních důchodů dle statistik ČSSZ (<http://www.cssz.cz/>) a Bruthansová, Jeřábková. 2010. Vývoj invalidity v ČR a ve vybraných zemích v letech 2003-2008

RA by se tyto náklady zvýšily na 146 317 Kč. Pro celou populaci 6 765 pacientů by to znamenalo zvýšení nákladů ze zdravotního pojištění o 598 mil. Kč ročně. Tato částka však představuje pouze 4,8 % z celkových ročních výdajů pojišťoven na nemoci svalové, kosterní a pojivové tkáně (Výsledky zdravotnických účtů ČR 2000–2013 - (kapitola 3: Výdaje zdravotních pojišťoven). Navíc, studie PRESERVE²¹ sledující účinnost biologické léčby u pacientů se střední aktivitou onemocnění prokázala, že tito nemocní prospívají z o 50% menší dávky biologické léčby v porovnání s pacienty léčenými až ve vysoké aktivitě onemocnění. Vezmeme-li dále v úvahu kontinuální pokles ceny léčby v důsledku revizí úhrad a používání, posunutí úhrady biologické léčby do střední aktivity revmatoidní artritidy, budou faktické náklady ještě o mnoho nižší.

9. BIOSIMILARS

Evropská léková agentura (European Medicines Agency – EMA) popisuje *biosimilar* jako léčivý přípravek, který je vyvinut tak, aby byl podobný již existujícímu originálnímu biologickému léčivému přípravku („referenčnímu přípravku“). Biosimilars nejsou totéž jako generika, které mají jednodušší chemickou strukturu a považují se za totožná se svými referenčními léčivými přípravky. Účinná látka v **biosimilar** a příslušném referenčním léčivém přípravku je v zásadě stejná biologická látka, avšak mohou mezi nimi být drobné rozdíly dané jejich komplexní povahou a výrobními metodami. Podobně jako referenční léčivý přípravek má i **biosimilar** určitý stupeň přirozené variability (proměnlivosti). V případě registrace biosimilar, musí být prokázáno, že jeho variabilita a jakékoli rozdíly při porovnání s jeho referenčním léčivým přípravkem nemají vliv na jeho bezpečnost ani účinnost.

Výrobce biosimilars nemusí investovat do jejich výzkumu a vývoje takové investice jako výrobce originálních léčivých přípravků, a proto je může dodávat za zpravidla nižší cenu. Biosimilars tak vytváří určitý prostor ke zlevnění léčby a tím mohou být pro plátce atraktivní. Avšak stejně jako u jiných nových léčiv, také zavádění biosimilars vzbuzuje u pacientů celou řadu otázek. EULAR proto vypracoval stanovisko, které se vyjadřuje k některým z aktuálních otázek a uvádí další potřebné informace, aby pacienti přípravkům biosimilars lépe rozuměli a dokázali je lépe posoudit, mají-li učinit informované rozhodnutí o své léčbě²².

Pro pacienta jsou důležité následující body, které shrnují přístup české patientské organizace Revma Liga v ČR:

1. Biologické léky jsou důležitou součástí léčby revmatických pacientů. Zatímco originální biologické léky jsou v léčbě RA používány již více než 15 let, první biosimilar bylo registrováno v roce 2015. Biosimilars prokázaly svou podobnost a tedy podobnou účinnost i bezpečnostní profil s referenčním léčivým přípravkem v průběhu registrace před odbornými a regulačními orgány. Teprve nyní však mohou tyto výsledky potvrdit v reálné klinické praxi.
2. Rozhodnutí o převedení pacienta z jednoho biologického léku na jiný (tzv. switch), včetně biosimilars, by mělo být výhradně na odborném posouzení a rozhodnutí

²¹ Smolen JS, Nash P, Durez P et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918-29.

²² PARE position paper on biosimilars (EULAR 2015) BIOSIMILARS: WHAT DO PATIENTS NEED TO CONSIDER? Diana Skingle Chair EULAR Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism April 2015

ošetřujícího lékaře a nikoli na základě ekonomických tlaků plátců. Pokud ke změně léčby dojde, musí pacient obdržet informace o takové změně, včetně sdělení důvodů, proč ke změně došlo (nejlépe formou informovaného souhlasu).

3. Biologické léky by neměly podléhat substituci (záměně) v lékárně. O používání konkrétního biologického léku by měl rozhodovat pouze ošetřující lékař, nikoli lékárník.
4. Vzhledem k tomu, že biosimilars nejsou generika, je potřeba pro ně vytvořit zvláštní regulační rámec. Pacientská organizace podporuje vytvoření legislativy definující biologické léky a biosimilars.

Výše uvedená pozice je v souladu s přístupem evropské organizace EULAR a IAPO (International Alliance of Patients' Organizations).

10. PŘÍLOHY

Příloha 1

Léčivá látka	Náklady / rok	Počet pacientů / rok
Adalimumab	275 074 Kč	563
Certolizumab pegol	310 601 Kč	165
Etanercept	279 311 Kč	411
Golimumab	304 006 Kč	169
Infliximab	275 074 Kč	170
1. linie celkem	289 308 Kč	1 478
Tocilizumab	373 257 Kč	152
Abatacept	381 075 Kč	123
Rituximab	124 956 Kč	238
Další linie celkem	259 935 Kč	513

Náklady na jednotlivé typy léčeb RA (počty pacientů z ATTRA slouží jako váhy pro výpočet průměrných nákladů)

skupina pacientů	% z cílové populace	náklady léčby/rok
v remisi na DMARDs	45,2%	20 071,70 Kč
% pacientů neléčených BL	38,4%	20 071,70 Kč
v remisi na 1. BL	11,0%	305 076,40 Kč
dropout na další BL	0,3%	16 449,99 Kč
v remisi na další BL	2,6%	275 703,48 Kč
bez odpovědi na další BL	2,6%	16 449,99 Kč
průměrný pacient		57 945,27 Kč

Analýzy nákladů RA - stávající stav léčby

skupina pacientů	% z cílové populace	náklady léčby/rok
v remisi na DMARDs	45,2%	20 071,70 Kč
% pacientů neléčených BL	0,0%	20 071,70 Kč
v remisi na 1. BL	36,6%	305 076,40 Kč
dropout na další BL	0,9%	16 449,99 Kč
v remisi na další BL	8,8%	275 703,48 Kč
bez odpovědi na další BL	8,6%	16 449,99 Kč
průměrný pacient		146 316,94 Kč

Analýzy nákladů RA - optimální modelovaný stav – pacienti se středně závažnou RA mohou být léčeni biologickou léčbou