

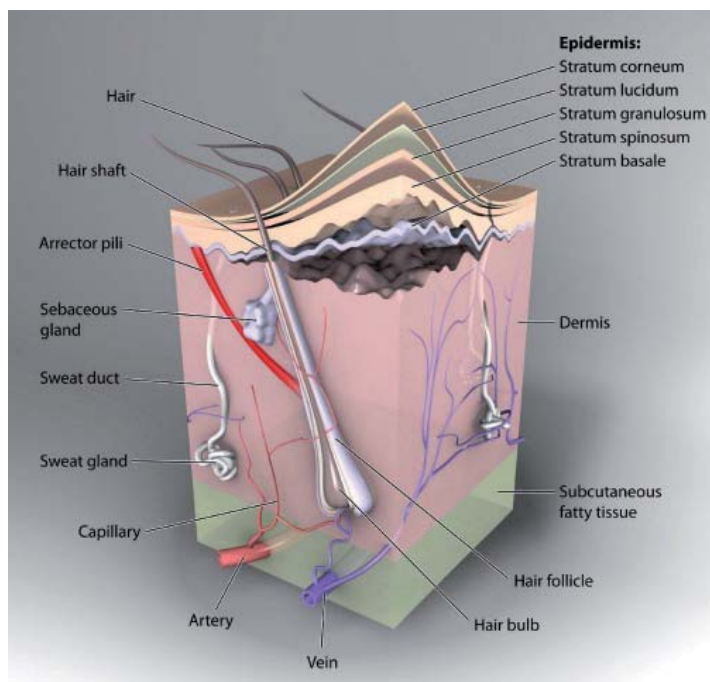
NOVÉ NÁPLAŠŤOVÉ FORMY ANALGETIK NA ČESKÉM TRHU



MUDR. JANA SKOUPÁ

ČESKÁ FARMAKOEKONOMICKÁ SPOLEČNOST

Nedávno vstoupila na český trh dvě nová analgetika v lékové formě náplasti. Zatímco na opiáty v náplasti jsme si již zvykli, tyto dva přípravky představují revoluční novinku v léčbě neuropatické bolesti po infekci způsobené herpes zoster.



Zdroj: zhistologyolm.stevegallik.org

Versatis® (5% lidokain) je indikován k symptomatické léčbě neuropatické bolesti po prodělané infekci virem herpes zoster (postherpetická neuralgie – PHN). Náplast se aplikuje na bolestivé místo jednou denně po dobu až 12 hodin v průběhu 24 hodin. Celkově se na jednu lépi maximálně 3 náplasti.¹

Qutenza® (8% kapsaicin) slouží k léčbě periferní neuropatické bolesti u dospělých bez diabetu, a to buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu bolesti. Náplast je u postherpetické neuralgie aplikována na nejbolestivější oblast pokožky po dobu 60 minut, poté se odlepí a její účinek přetrvává po dobu 90 dní. Celkově se na jednu nalepi maximálně 4 náplasti.¹

Účinnost přípravku Versatis® byla hodnocena oproti placebu v dvojité zaslepené studii se zkráceným uspořádáním a v otevřené osmítýdenní studii u pacientů s PHN. Primárním výstupem v otevřené studii byla doba do vyřazení pro nedostatečnou účinnost ve dvou po sobě následujících dnech. Obě studie prokázaly účinnost 5% lidokainu v porovnání s kontrolou.^{1,2} Jedna ze studií porovnávala účinnost 5% lidokainu s pregabalinem u pacientů s PHN během 4 týdnů léčby v non-inferiorním uspořádání.³ Průměrný počet náplastí byl 1,7 během 24 hodin, pregabalín byl postupně titrován k cílové dávce 300 mg/den s možností zvýšení při nedostatečné účinnosti. Primárním výstupem bylo dosažení léčebné odpovědi (response-rate). Ta byla definována jako pokles o nejméně 2 body na škále bolesti (NRS – Numerical Rating Scale) přetrvávající

3 dny na konci sledování a/nebo absolutní hodnota na NRS ≤ 4 . Podíl responderů byl vyšší pro 5% lidokain (62,2% vs. 46,5%). U vyššího procenta pacientů, jimž byla aplikována náplast, bylo dosaženo zmírnění bolesti o $\geq 30\%$ (57,8% vs. 48,8%) i zmírnění o $\geq 50\%$ (35,6% vs. 20,9%). Pacienti s dobrou odpovědí na léčbu mohli přejít do další navazující studie, trvající 12 týdnů, která potvrdila přetrvávání léčebného účinku náplasti s 5% lidokainem.⁴ Pokud se týče snášenlivosti, vyskytují se lokální reakce v místě aplikace, které jsou však hodnoceny jako mírné nebo středně závažné.^{1,2}

Účinnost 8% kapsaicinu u PHN byla prokázána v poměrně rozsáhlém klinickém programu, zahrnujícím dvě studie III. fáze (s více než 600 pacienty) a tři podpůrné studie II./III. fáze. Všechny studie porovnávaly účinek 8% kapsaicinu s účinkem náplasti o nižší koncentraci kapsaicinu (0,04%). Studie relativně konzistentně prokázaly vyšší účinnost 8% kapsaicinu v porovnání s 0,04%, a to v parametrech snížení bolesti o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$.^{1,5} Také v případě kapsaicinu lze u některých pacientů očekávat rozvoj kožních reakcí, zejména erytému a bolesti v místě aplikace náplasti. I proto je doporučeno ošetřit před nalepením náplasti postiženou oblast topickým anestetikem.¹ Ve studiích byl výskyt lokálních reakcí poměrně častý, častější u 8% kapsaicinu v porovnání s kontrolami, dle SPC však vedl k přerušení léčby pouze u velmi malého podílu pacientů (do 1%).

Držitelé registrace obou přípravků požádali v České republice o stanovení ceny a úhrady v indikaci PHN a oba získali tzv. „statut vysoké inovativnosti“, což představuje časově omezenou úhradu na dobu 12 měsíců a následně je nutno předložit lokální data o klinické účinnosti, bezpečnosti a nákladové efektivitě. Oba přípravky mají porovnatelné limity, může je předepisovat pouze lékař s odborností algeziologie ve třetí linii terapie. V případě přípravku Versatis® je hrazena pouze jedna náplast za den. Přípravek Qutenza® je hrazen až od druhé dávky (aplikace), první náplast je poskytována výrobcem bezplatně.^{6,7}

V zahraničí předložili oba výrobci ekonomické porovnání (modelování) s pregabalinem – v případě 5% lidokainu na základě přímého srovnání, v případě 8% kapsaicinu se jednalo o nepřímou komparaci. Výstupem modelování byly náklady/QALY (rok života v plné kvalitě).^{2,5} Výsledky základního scénáře hodnocené renomovanou skotskou institucí prokazují, že lidokainová náplast je lepší (méně nákladná a účinnější) než 300 mg a generuje inkrementální náklady ve výši 507 £/QALY při srovnání s pregabalinem v dávce 600 mg. Kapsaicin generoval inkrementální náklady na QALY ve výši 11 204 £, přičemž je zajímavé, že uvažovaná klinická účinnost (podíl responderů) pregabalínu v analýze byla významně vyšší než kapsaicinu (52% vs. 29%).⁵ V obou případech se náklady na QALY pohybovaly pod hranicí nákladové efektivitě akceptované skotskou institucí.

V České republice předložili oba žadatelé Ústavu pro kontrolu léčiv rovněž analýzu nákladové efektivitě. V případě přípravku Versatis® se jednalo o srovnání s pregabalinem, které prokázalo dominanci (účinnější a méně nákladná intervence) 1 náplasti lidokainu vs. pregabalínu 600 mg a in-

krementální náklady/QALY 42 000 Kč, byla-li porovnávána jedna náplast lidokainu a 300 mg pregabalínu. Výsledky byly tedy konsistentní se zahraničním hodnocením.⁶ V žádosti pro přípravek Qutenza[®] byla náplast rovněž srovnávána s pregabalínem, hodnoceným parametrem byla léčebná odpověď (snížení intenzity bolesti o $\geq 30\%$ a $\geq 50\%$). Poněkud překvapivě je klinická účinnost kapsaicinu a pregabalínu v české analýze uváděna jako srovnatelná (26% Qutenza a 27% pregabalín), zatímco v modelu prezentovaném skotské instituci je účinnost pregabalínu významně vyšší (29% kapsaicin a 52% pregabalín). Výstupem analýzy je potom kompozitní parametr účinnosti a míry přerušení (hodnocený pro snížení bolesti o $\geq 30\%$), na základě kterého vychází kapsaicin jako nákladově efektivní v porovnání s pregabalínem.

Státní ústav pro kontrolu léčiv si následně vyžádal srovnání účinnosti obou náplastí z pohledu ekonomického. V reakci na jeho požadavek byla předložena relativně jednoduchá kalkulace (**tabulka 1**), ve které se lidokain jeví jako ekonomicky efektivnější intervence.

Tabulka 1. Náklady na snížení intenzity bolesti o $\geq 30\%$ (upraveno podle aktuální výše úhrady)

	Versatis [®]	Qutenza [®]
Náklady/12 týdnů léčby	7 886,89 Kč	7 325,52 Kč
Pravděpodobnost snížení intenzity o $\geq 30\%$	13 645,13	16 648,91

Není pochyb o tom, že oba přípravky mají své místo v léčbě PHN. Výhodou kapsaicinu je jednorázové podání jednou za 3 měsíce, otázkou je lokální snášenlivost, a mezi nevýhody je třeba zahrnout monitorování pa-

cienta během aplikace a „premedikace“ topickým analgetikem. Naopak 5% lidokain prokázal účinnost v přímém porovnání s pregabalínem. I v tomto případě se však mohou vyskytnout lokální reakce a určitou nepohodlnost je třeba spatřovat v každodenní aplikaci náplasti na dobu 12 hodin. Obě náplasti lze považovat za relativně nákladnou léčbu. Jedna lidokainová náplast má úhradu z veřejných prostředků na úrovni téměř 94 Kč, kapsaicinová náplast je hrazena ve výši 7 325,52 Kč, což je v přepočtu 81 Kč na den. Rozdíl oproti úhradě pregabalínu za den však není významný.

Naprostě nepochopitelné je ale omezení předepisování náplastí na specializaci algeziologie a opomenutí neurologů, v jejichž péči se většina nemocných s PHN nachází. Tato skutečnost nepotěší pacienty, kteří v případě indikace k léčbě náplastí absolvují další vyšetření. V konečném důsledku ale nepotěší ani zdravotní pojišťovny, které budou muset hradit zbytečné vyšetření. Je třeba doufat, že při přehodnocení výše úhrady dojde i k revizi preskripčních limitací.

Literatura

1. SPC Versatis a Qutenza
2. Lidocaine 5% medicated plaster (Versatis); Scottish Medicines Consortium 2008; No 334/06.
3. Baron R et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1663–1676.
4. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1677–1687.
5. Capsaicin, 179mg, cutaneous patch (Qutenza). Scottish Medicines Consortium 2011; No 673/11.
6. SŘ SUKLS110233/2010 – Versatis
7. SŘ SUKLS138921/2010 – Qutenza

Vybrali jsme pro vás z webových stránek edukafarm.cz

DVA NOVÉ LÉKY PRO TERAPII POKROČILÉHO MELANOMU: VEMURAFENIB A IPIILIMUMAB

Maligní melanom je nebezpečné kožní onkologické onemocnění, má největší mortalitu ze všech dermatologických chorob. Léčba pokročilého melanomu představuje velký problém. Významným přínosem jsou dvě nová léčiva, která během roku 2011 zaregistrovala americká léková agentura FDA: vemurafenib a ipilimumab.

Výskyt melanomu je relativně častý, například v roce 2010 byl v USA diagnostikován nový výskyt u 68 130 osob, z toho 8 700 z postižených na toto onemocnění v průběhu roku zemřelo. Oba nově zaregistrované léky prodlužují podle dosavadních studií přežití pacientů. První z nich je **vemurafenib** (Zelboraf, Roche). Jeho užití je indikováno u maligního melanomu v pozdním stadiu (neresekovatelného, s metastázami).

Vemurafenib je indikován specificky u pacientů s melanomem s genovou mutací označovanou jako BRAF V600E. Proto se schválením této indikace FDA zároveň schválila i test na stanovení této mutace (4800 BRAF V600 Mutation Test, Roche), který umožňuje určit, zda je konkrétní pacient s melanomem vhodný pro léčbu vemurafenibem. Protein označovaný jako BRAF je zapojen do regulace buněčného růstu. U přibližně poloviny pacientů s melanomem v pokročilém stadiu se objevuje zmíněná mutace. Vemurafenib je inhibitorem mutovaného proteinu BRAF (s mutací V600E).

Registrace vemurafenibu byla založena na mezinárodní studii, do které bylo zařazeno 675 pacientů s pokročilým melanomem, jehož buňky exprimovaly uvedenou mutaci. Pacienti byli randomizováni na skupinu, ve které byl aplikován vemurafenib, a skupinu, v které bylo podáváno jiné protinádorové léčivo – dacarbazin. Bylo hodnoceno celkové přežití od počátku léčby. Studie prokázala ve skupině vemurafenibu delší celkové přežití pacientů.

Vemurafenib je druhým léčivem povoleným FDA v roce 2011 pro terapii maligního melanomu. Již na jaře byl zaregistrován v USA **ipilimumab** (Yervoy, Bristol-Myers Squibb). Ipilimumab je protilátka, která se váže na antigen asociovaný s cytotoxickými T-lymfocyty (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4), jenž hraje významnou roli v imunitní

odpovědi včetně protinádorové imunity. Ipilimumab blokuje CTLA-4 a tím podporuje aktivitu cytotoxických T-lymfocytů.

FDA povolila užívání ipilimumabu k léčbě metastatického neresekabilního maligního melanomu na základě dvojité zaslepené klinické studie, do níž byli zařazeni pacienti s maligním melanomem, kteří už měli za sebou jeden typ systémové léčby. Studie se zúčastnilo 676 pacientů; byli rozděleni na 3 podskupiny, v nichž byl podáván ipilimumab, kombinace ipilimumab+pokusná protinádorová vakcína, ipilimumab s vakcínovým placebem a protinádorová vakcína + placebo. Do studie nebyli zařazeni pacienti s autoimunitními chorobami a pacienti léčení po transplantaci systémovými imunopresivy. Medián věku ve studii byl 57 let.

Výsledky ukázaly, že celkové přežití ve skupině, kde byl podáván samotný ipilimumab, bylo signifikantně delší než ve skupině, ve které byla podávána samotná vakcína (rozdíl byl statisticky významný – $p=0,0026$). Studie také prokázala statisticky významné prodloužení celkového přežití při aplikaci kombinace ipilimumabu s protinádorovou vakcínou ve srovnání s aplikací samotné vakcíny (rozdíl: $p=0,0004$). Pokud jde o nežádoucí účinky ipilimumabu, souvisejí většinou s mechanismem účinku, tj. aktivací a proliferací T-lymfocytů (postižen může být např. gastrointestinální systém, kůže, endokrinní a nervový systém). K řešení těchto nežádoucích stavů patří přerušování aplikace ipilimumabu a podávání kortikosteroidů.

Registrace vemurafenibu a ipilimumabu představuje pokrok v nabídce léčiv pro terapii pacientů s nejnebezpečnějším kožním tumorem – maligním melanomem. Lze očekávat, že obě léčiva budou zaregistrována pro tuto indikaci i v Evropě.

(Připravil: MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.)

Literatura:

- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm268241.htm>
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm248478.htm>
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s00001bl.pdf

