

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

Posouzení farmakoterapeutické skupiny při pravidelné revizi úhrad

Dokument popisuje přístup Ústavu k předmětné farmakoterapeutické skupině při plánované revizi úhrad. Na základě tohoto rozboru budou zahájena správní řízení z moci úřední. V průběhu správních řízení zahájených na základě tohoto rozboru se mohou projevit další faktory rozhodné pro stanovení základní úhrady/bonifikace/druhé zvýšené úhrady apod., jejichž důsledek není v předkládaném návrhu předvídan.

Popis situace:

Posuzovaná skupina léčivých látek – blokátorů kalciových kanálů (Calcium Channel Blockers – CCB) představuje heterogenní skupinu látek jak z hlediska chemického tak z hlediska farmakodynamického, farmakokinetického a tím i klinického. Z chemického hlediska dělíme CCB na deriváty fenylalkylaminu (verapamil), benzothiazepinu (diltiazem) a nejpočetnější skupinu dihydropyridinů, kam řadíme níže uvedené ostatní léčivé látky určené pro per os podání. Klinická použitelnost CCB koresponduje se stávajícím členěním na jednotlivé RS 24/1 a 24/3 dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. Dihydropyridiny s krátkodobým účinkem (RS 24/2) mají nepříznivou prognózu při dlouhodobé léčbě a nejsou doporučeny (ČSH – 2007; www.kardio-cz.cz).

CCB svým farmako-terapeutickým rozsahem v souvislosti s incidencí a progresí kardiovaskulárních onemocnění představují jednu z významných částí jak z hlediska indikačního tak z hlediska finančních nákladů. Všechny registrované léčivé látky ze skupiny blokátorů kalciových kanálů p.o. jsou začleněny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. do níže uvedených referenčních skupin. Dle Ústavu je spotřeba jednotlivých CCB vyjádřená v CZK za uvedené období následující a je konstantní. Je třeba uvést, že nifedipin v neretardované lékové formě není obchodován. Uvedené náklady jsou realizovány dostatečně (CORDIPIN XL, NIFECARD XL – 24/1) a nedostatečně retardovanými lékovými formami podávaných 2x denně (CORDIPIN RETARD, CORINFAR RETARD – tyto přípravky jsou zařazeny do RS 24/2). Na základě klinických poznatků jsou doporučeny pouze dostatečně retardované lékové formy nifedipinu. Obdobná situace je i u isradipinu, který je rovněž obchodován v neretardovaných (LOMIR – RS 24/2) a retardovaných lékových formách (LOMIR SRO – RS 24/1), přičemž na základě klinických poznatků je doporučena pouze forma retardovaná.

ATC		I-III/2008	IV-VI/2008	VII-IX/2008
C08CA01	amlodipin	154 325 742,00	167 993 524,00	151 945 067,00
C08CA02	felodipin	35 243 268,00	40 453 620,00	36 635 413,00
C08CA03	isradipin	22 909 448,00	28 037 940,00	26 616 602,00
C08CA05	nifedipin	1 658 826,00	2 027 089,00	1 845 476,00
C08CA08	nitrendipin	42 884 791,00	50 921 160,00	47 721 861,00
C08CA09	lacidipin	6 120 994,00	7 113 408,00	6 491 917,00
C08CA10	nilvadipin	0,00	0,00	0,00
C08CA12	barnidipin	7 804 593,00	9 132 408,00	8 258 750,00
C08CA13	lerkanidipin	0,00	0,00	0,00
C08DA01	verapamil	23 937 138,00	28 105 128,00	26 204 843,00
C08DB01	diltiazem	8 024 206,00	9 285 871,00	8 490 080,00

V současné době je prokazatelný opětovný rostoucí zájem, podložený nově publikovanými údaji, o skupinu dlouhodobě působících dihydropyridinových kalciových blokátorů vzhledem ke svému antihypertenznímu

účinku, metabolické indiferentnosti a vhodnosti ke kombináční léčbě. Snížení zájmu odborné veřejnosti o CCB v 90. letech 20. století bylo způsobeno zejména z důvodu neuspokojivých klinických zkušeností u krátkodobých CCB.

Referenční skupina	Číslo referenční skupiny	ATC	Účinná látka
blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu, dlouhodobě působící; p.o.	24/1	C08CA01	amlodipin
		C08CA02	felodipin
		C08CA03	isradipin ret
		C08CA05	nifedipin ret – dávkování 1 x denně
		C08CA08	nitrendipin
		C05CA09	ladipidin
		C08CA10	nilvadipin
		C08CA12	barnidipin
		C08CA13	lerkanidipin
blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu, krátkodobě působící; p.o.	24/2	C08CA03	isradipin
		C08CA05	nifedipin – dávkování 2-3 x denně
blokátory kalciových kanálů fenylalkylaminového a benzothiazepinového typu; p.o.	24/3	C08DA01	verapamil
		C08DB01	dilthiazem

Arteriální hypertenze je dle České společnosti pro hypertenzi – verze 2007 definována jako opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mm Hg zjištěné při minimálně při dvou různých měřeních je závažným zdravotním problémem, který spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů morbidity a mortality.

Názory na vhodnou farmakologickou léčbu hypertenze se mění v závislosti na nově zjištěných skutečnostech. Pozornost je zaměřena na všechny reverzibilní rizikové faktory hypertenze, přidružená onemocnění a samotný zvýšený TK. Cílová hodnota TK u všech hypertoniků je $<140/90$ mm Hg a $<130/90$ mm Hg u diabetiků, metabolického syndromu, SCORE $>5\%$, renální dysfunkce, proteinurie, po IM a po CMP.

CCB dihydropyridinového typu jsou dle NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; www.nice.org.uk) antihypertenzivem 1. linie v monoterapii u pacientů ≥ 55 let a doporučené pro kombinaci s inhibitory ACE a thiazidovými diuretiky. Jsou doporučeny u hypertoniků s diabetem (CCB jsou indiferentní ve smyslu ovlivnění hladiny inzulínu, krevních lipidů, kyseliny močové apod.), gravidních žen a transplantovaných pacientů. CCB zejména verapamil a dilthiazem jsou indikovány zejména v oblasti stabilní a variantní anginy pectoris i když nově publikované údaje podporují i jejich antihypertenzivní efekt jako u všech ostatních sledovaných CCB. CCB mají srovnatelnou antihypertenzivní účinnost jako thiazidová diuretika a inhibitory ACE (Wysong et al, 2008).

Farmakologický profil blokátorů kalciových kanálů:

Je nutné konstatovat, že dostupná data v této oblasti jsou značně nejednotná což vyplývá zejména z použitých analytických metod a jejich citlivosti. Nicméně základem pro hodnocení těchto látek jsou SPC schválená Ústavem v České republice.

Farmakodynamické parametry:

Blokátory kalciových kanálů (Calcium Channel Blockers – CCB) interferují se vstupem kalciových iontů do buňky. Přestup kalcia je zprostředkován napěťově řízenými kanály a receptorově řízenými kanály. Z hlediska účinku CCB jsou to napěťově řízené kanály typu L, které jsou tvořeny řadou podjednotek – dominantní je α_1 a jejich strukturální propojení podmiňuje jejich funkci. Selektivita CCB je dána mimo jiné místem vazby v kanálu – je odlišná pro dihydropyridiny, verapamil i diltiazem, dále vlastnostmi daného kanálu a jeho funkčním stavem. Verapamil a méně diltiazem mají přímý kardiální efekt. Dihydropyridinové CCB vykazují větší vaskulární selektivitu, nejnižší vykazuje nifedipin. Farmakodynamický účinek CCB je vázán na přítomnost účinných hladin v krvi.

Farmakokinetické parametry:

Podmínkou žádoucích i nežádoucích vlastností CCB je přítomnost účinných hladin v krvi a zejména jejich časový průběh. Z toho důvodu je nezbytné podrobně charakterizovat jednotlivé látky z hlediska farmakokinetiky. Klinicky důležitá je zejména rychlost nástupu účinku (t_{max}) a doba trvání účinku ($t_{1/2}$). Příliš rychlé navození vazodilatace vede k rychlému poklesu tlaku krve a k nežádoucí aktivaci sympatiku. Rovněž příliš krátká doba účinku vede k oslabení či vymizení efektu před podáním další dávky a výrazně se uplatní negativní dopad opakovaného zvýšení tonu sympatiku. Základním požadavkem tedy je navodit vyrovnaný pokles krevního tlaku po celou dobu opakovaného dávkovacího intervalu; tento požadavek je v případě CCB splněn buď základními vlastnostmi molekuly léčivé látky (amlodipin, felodipin) nebo úpravou v použité lékové formě (verapamil, nifedipin).

		t_{max} (h)	biologická dostupnost (%)	vazba na plazmatické bílkoviny (%)	$t_{1/2}$
C08CA01	amlodipin	6 - 12	64 - 90	93	30 - 50
C08CA02	felodipin	2,50 - 5	20	99 a více	11 - 16
C08CA03	isradipin	1,50 IR	90 - 95	95	8
		7 - 18 ER	15 - 24		nejzjištěno
C08CA05	nifedipin	0,50	86	92 - 98	6 - 11 ER 28 GITS
C08CA08	nitrendipin	1 - 3	10 - 30	96 - 98	10 - 22
C08CA09	lacidipin	0,5 - 2,5	2 - 9 (nebo 18,5)	95% a více	13 - 19
C08CA10	nilvadipin	40 min	14 - 19	98 - 99	15 - 20
C08CA12	barnidipin	5 - 6	1,10	89 - 95	20
C08CA13	lercanidipin	1,5 - 3	10	98 a více	2 - 5 (8 - 10)
C08DA01	verapamil	1 - 2 IR	22	90	12 - 17
		4 - 5 ER			
C08DB01	diltiazem	4 - 6 IR	40	70 - 80	3 - 4,5
		10 - 18 ER	93 - 95		4 - 9,5

Ad nitrendipin: V závislosti na použité metodě; údaj kolísá mezi 2 - 4 resp. 10 - 22 hodinami.

Ad lacidipin: v závislosti na použité metodě; údaj kolísá v rámci uvedených hodnot.

Ad lercanidipin: v závislosti na použité metodě je eliminační poločas stanoven na 8 - 10 hodin.

GITS – gastrointestinal therapeutic system

ER – extended-release tablets

IR – immediate-release tablets tzv. standardní p.o. forma

Farmakokinetické parametry jednoznačně potvrzují fakt nutnosti podávání per os forem isradipinu a nifedipinu s řízeným uvolňováním z důvodu zajištění konstantních hladin léčivé látky v organismu.

Indikace:

Základní schválenou indikací inhibitorů kalciových kanálů je hypertenze a za referenční látku lze považovat amlodipin. Tato indikace jako jedna z hlavních faktorů rozvoje kardiovaskulárních chorob je považována za referenční z hlediska celkového posouzení. Z hlediska léčby hypertenze lze CCB považovat za v zásadě terapeuticky zaměnitelné v rámci jednotlivých referenčních skupin. V přehledu jsou uvedeny schválené indikace uvedené v platných SPC registrovaných látek.

Referenční skupina	účinná látka	hypertenze	angina pectoris	arytmie	hypertrofická kardiomyopatie	sekundární prevence reinfarktu
24/1	amlodipin	S	S			
	felodipin	S	S			
	isradipin ret	S				
	nifedipin ret	S	S			
	nitrendipin	S				
	lacidipin	S				
	nilvadipin	S				
	barnidipin	S				
	lerkanidipin	S				
24/2	isradipin	S*				
	nifedipin	není doporučen (www.kardio-cz.cz)				
24/3	verapamil	S	S	S	S	S
	diltiazem	S	S	S		

* registrován a obchodován, ale nedoporučen ve formě standardní per os formy (www.kardio-cz.cz)

Je publikována řada důkazů prokazující klinickou nevýhodnost neretardovaných nebo nedostatečně retardovaných lékových forem nifedipinu a neretardované formy isradipinu:

- Muller JE et al, 1984 skupina pacientů po infarktu myokardu léčená nifedipinem 20,00 mg každé 4 hodiny oproti placebo nevykazuje signifikantní rozdíl v mortalitě oproti placebo (10,1 vs. 8,5% u placebo) ovšem po 2 týdnech po randomizaci byla mortalita ve skupině nifedipinu signifikantně vyšší oproti placebo (0% pro placebo vs. 7,9% u nifedipinu; p=0,018)
- studie SPRINT, 1998 hodnotí účinnost nifedipinu v prevenci morbidity a mortality po infarktu myokardu na souboru 2 276 pacientů. Subjekty byly randomizovány na nifedipin 30,00 mg 1x denně a placebo v časně fázi po akutní příhodě (7-21. den). Mortalita po 10 měsících byla 5,7% ve skupině placebo a 5,8% ve skupině nifedipinu a nefatální IM se projevily u 4,8% pacientů léčených placebem a 4,4% pacientů léčených nifedipinem. Ze studie vyplývá, že terapie nifedipinem nevykazuje žádný klinický efekt pro pacienty po IM.
- studie TRENT, 1986 skupina 4 491 pacientů po IM byla randomizována na nifedipin 10,00 mg 4x denně a placebo. Studie nepotvrdila signifikantní rozdíl v četnosti příhod po 1 měsíci léčby v obou skupinách.
- Goldbourt U et al., 1993 hodnotí na souboru 1 358 pacientů nifedipin titrovaný do 60,00 mg/den oproti placebo v sekundární prevenci reinfarktu. Mortalita po 6 měsících léčby byla 18,7% ve

skupině nifedipinu a 15,6% ve skupině placebo. Časné podání nifedipinu může být rizikové vyjma pacientů přímo indikovaných (např. Prinzmetalova angina).

- o studie MIDAS, 1992 hodnotí isradipin 2,5 nebo 5,00 2x denně a hydrochlorothiazid 12,5 nebo 25,00 mg 2x denně v sekundární prevenci. Skupina léčená isradipinem vykazovala více KV příhod než skupina hydrochlorothiazidu (5,65% vs. 3,17%)

Na základě výše uvedených důkazů Ústav navrhuje přiznat úhradu pouze dihydropyridinovým CCB dlouhodobě působícím a v případě nifedipinu pouze lékovým formám dostatečně retardovaným*, tedy podávaným 1x denně (CORDIPIN XL, NIFECARD XL). Ústav nepřiznává úhradu dihydropyridinovým derivátům krátkodobě působícím a nifedipinu v lékových formách nedostatečně retardovaných (CORDIPIN RETARD, CORINFAR RETARD, LOMIR) – tedy přípravkům zařazeným do referenční skupiny 24/2.

* dostatečnou retardaci (dávkování 1 x denně) má i přípravek ADALAT OROS. Tento přípravek je registrován v ČR, ale v současné době není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Byla prokázána účinnost a bezpečnost amlodipinu (PRAISE) a felopipinu (V-HEFT III) u hypertoniků s chronickým srdečním selháním. Dále amlodipin redukuje progresi aterosklerózy v karotidách a má pozitivní trend na rozvoj velkých cévních příhod, které rezultují ve snížení mortality (PREVENT, ASCOT-BPLA).

- o Studie PREVENT, multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá na souboru 825 normotenzních pacientů s ICHS signifikantně snižuje potřebu opakovaných revaskularizací o 43% oproti placebo a o 33% nutnost hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris na podkladu zástavy progresse ztlušťování karotické intimy-medie.
- o Studie ASCOT-BPLA randomizovala soubor 19 257 pacientů na amlodipin +/- perindopril dle potřeby a atenolol +/- bendroflumethiazid dle potřeby. Studie byla ukončena předčasně pro významný rozdíl v celkové mortalitě ve prospěch amlodipinu +/- perindoprilu; celková mortalita byla v této skupině o 11% nižší a KV mortalita dokonce o 24% nižší.

Ústav proto bonifikuje amlodipin pro zvýšenou účinnost u CHSS - snížení mortality.

Verapamil (DAVIT I a II, INVEST) a diltiazem (MDPIT, INTERCEPT) prokázal snížení mortality u pacientů po IM bez známek chronického srdečního selhání:

- o Studie DAVID I na souboru 1 436 pacientů s ICHS prokázala trend snížené mortality ve skupině léčené verapamilem oproti placebové skupině (12,8% vs 13,8%; ns)
- o Studie DAVID II na souboru 1 775 pacientů s ICHS prokázala trend snížení celkové mortality na 11,1% ve skupině léčené verapamilem oproti 8,3% ve skupině placebové
- o Studie INVEST je multicentrická, randomizovaná dvojitě slepá srovnávající atenolol +/- diuretikum oproti amlodipinu +/- trandolapril s primárními a sekundárními cíli. Ve skupině léčené verapamilem byl významně nižší počet nově vzniklého diabetu event. CMP u nemocných s diabetem při srovnatelné antihypertenzní účinnosti i mortalitních parametrech v obou základních ramenech.

CCB lze aktuálně indikovat a preskribovat bez omezení.

Terapeutická zaměnitelnost:

Všechny CCB jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné v rámci jednotlivých referenčních skupin.

Dávkování a obvyklé denní terapeutické dávky:

Denní dávky doporučené schválenými SPC a doporučené dávkování dle České společnosti pro hypertenzi (ČHS) jsou základem pro stanovení obvyklých denních terapeutických dávek jednotlivých léčivých látek.

Obvyklé denní terapeutické dávky léčiv RS 24/1 a 24/2 jsou stanoveny pro terapii hypertenze. Obvyklé denní terapeutické dávky léčiv RS jsou stanoveny pro terapii arytmií (odpovídají i dávkování v jiných indikacích).

Referenční skupina	Účinná látka	DDD (mg/den)	ODTD (mg/den)	SPC (mg/den)	Dmax	Doporučení ČSH
24/1	amlodipin	5,00	5,00	5,00 – 10,00	10,00	5,00 – 10,00
	felodipin	5,00	5,00	2,50 – 20,00	20,00	5,00 – 10,00
	isradipin ret	5,00	5,00	5,00 – 10,00	20,00	5,00 – 10,00
	nifedipin ret	30,00	40,00	30,00 – 90,00	120,00	30,00 – 80,00
	nitrendipin	20,00	20,00	20,00 – 40,00	40,00	10,00 – 40,00
	lacidipin	4,00	4,00	2,00 – 6,00	6,00	2,00 – 6,00
	nilvadipin	8,00	8,00	8,00 – 16,00	16,00	8,00 – 16,00
	barnidipin	10,00	10,00	10,00 – 20,00	20,00	10,00 – 20,00
24/2	lerkanidipin	10,00	10,00	10,00 – 20,00	20,00	10,00 – 20,00
	isradipin	5,00	5,00	2,50 – 10,00	20,00	není doporučen
24/3	nifedipin	30,00	40,00	40,00 – 80,00		není doporučen
	verapamil	240,00	240,00	180,00 – 360,00	480,00	120,00 – 480,00
	diltiazem	240,00	240,00	180,00 – 240,00	540,00	180,00 – 360,00

Bonifikace:

Ústav navrhuje bonifikaci amlodipinu o 10% dle §8 odst.1 písm. a) oproti základní úhradě pro snížení mortality na podkladu studie ASCOT-BPLA.

Ústav navrhuje bonifikaci verapamilu o 10 % dle §8 odst.1 písm. a) a c) pro snížení úmrtnosti pacientů a snížení nemocnosti a výskytu závažných komplikací onemocnění na podkladu studií DAVID I, DAVID II a INVEST.

Bonifikace pro ostatní léčivé látky ze skupin CCB není Ústavem navržena.

Zvýšená úhrada:

Ústav navrhuje zvýšenou úhradu verapamilu a diltiazemu v retardovaných lékových formách v indikaci hypertenze, ICHS a sekundární prevence.

Zvýšená úhrada pro ostatní látky hodnocené v rámci této revizní zprávy není Ústavem navržena.

Indikační omezení:

Verapamil a diltiazem v retardovaných lékových formách je indikován u pacientů s hypertenzí, ICHS a v rámci sekundární prevence.

Indikační omezení pro ostatní léčivé látky hodnocené v rámci této revizní zprávy není Ústavem navrženo.

Preskripční omezení:

Preskripční omezení pro léčivé látky skupiny CCB není Ústavem navrženo.

Shrnutí a navrhovaná opatření:

Na základě výše uvedených skutečností lze navrhnout

- Referenční indikací pro stanovení základní úhrady dihydropyridinů je hypertenze – Pro tuto indikaci byly stanoveny ODTD
- Referenční indikací pro stanovení základní úhrady RS 24/3 je terapie arytmií – pro tuto indikaci byly stanoveny ODTD
- Bonifikaci amlodipinu a verapamilu pro zvýšenou účinnost resp. snížení mortality
- Zvýšenou úhradu verapamilu a diltiazemu v retardovaných lékových formách v indikaci hypertenze, ICHS a sekundární prevence s indikačním omezením a bez preskripčního omezení
- Nestanovit úhradu RS 24/2

Vypracovala:

Dr. Lenka Paráková