

Urologie v loňském roce: po delší době průlom ve farmakoterapii a hned trojnásobný!

Společnost Astellas je dlouhodobě jasným lídrem ve výzkumu a vývoji nových, inovativních léčiv pro oblast urologie a na českém trhu působí už více než 20 let. Loňský rok přinesl v tomto smyslu nečekané žně – na světový trh (český nevyjímaje) vstoupily v jeho průběhu hned tři (!) nové molekuly z její dílny, což je ve světě originálního farmaceutického průmyslu něco výjimečného. Pojdme se spolu s komentářem medicínského ředitele Astellas Pavla Macháčka podívat na nejvýznamnější úspěchy a milníky posledních dvou dekad.

Urol. praxi, 2015; 16(3): 130–132

Astellas patří mezi 20 největších společností ve farmaceutickém průmyslu, s nemalým podílem investic do výzkumu a vývoje (20% celkového ročního obrátu). Zajímavé je v tomto kontextu porovnání se společnostmi, obecně považovanými za vysoce inovativní – například firma Google takto investuje 13% a opěvovaný Apple dokonce paradoxně jen 2,2%.

Fujisawa plus Yamanouchi rovná se...

Astellas vznikla v roce 2005, fúzí 2 tradičních japonských farmaceutických koncernů: Fujisawy, jejíž „vlajkovou loď“ byl v roce 1995 uvedený tacrolimus, klíčové imunosupresivum pro transplantaci solidních orgánů, a Yamanouchi, která ve stejném roce představila tamsulosin (Omnic), budoucí zlatý standard pro léčbu syndromu dolních močových cest u mužů (mLUTS) na podkladě benigní hyperplazie prostaty (BPH).

Astellas zaměřuje svoje úsilí a investice do několika strategicky vybraných terapeutických oblastí. „Základním stavebním kamenem našeho produktového portfolia je urologie – po Omnicu přišel Omnic Tocas s prodlouženým uvolňováním, poté velmi úspěšný solifenacin (Vesicare) k terapii hyperaktivního močového měchýře (OAB) a leuprorelin (Eligard) určený k léčbě hormonálně-dependentního pokročilého karcinomu prostaty (CaP). Loňský rok byl vskutku mimořádně úrodný, na trh jsme postupně uvedli vůbec prvního agonistu beta-3-adrenergických receptorů mirabegron (Betmiga) k léčbě OAB, dále Xtandi (enzalutamid – pro metastatický, kastrací rezistentní CaP) a konečně Urizii (tamsulosin/solifenacin), fixně-kombinační přípravek k terapii mLUTS,“ vypočítává P. Macháček a dále vyzdvihuje význam druhé, pro Astellas zásadní terapeutické oblasti – transplantační medicíny, kde je zmiňovaný tacrolimus obsažen v přípravcích Prograf (ledviny/játra/srdce) a Advagraf (ledviny/játra). Třetí prioritní sférou zájmu je potom onkologie (zmiňované Xtandi a Eligard). Z firemního pohledu menšími oblastmi, kam je pozornost upřena, jsou dermatologie (opět s tacrolimem; Protopic),

léčba infekčních onemocnění a bolesti (Qutenza na periferní neuropatickou bolest).

Unikátní rok 2014

Jak bylo popsáno výše, v loňském roce uvedla společnost Astellas unikátně 3 nové, originální léčivé přípravky, což je v současném prostředí originálních farmaceutických výrobců naprosto výjimečný počín: „V lednu přišla na řadu vysoce inovativní Betmiga, Xtandi inhibuje signalizaci androgenního receptoru a Urizia fixně kombinuje dvě vysoce účinné a bezpečné molekuly užívané v terapii urologických obtíží. Dlouhodobě nastavená spolupráce v urologii je oboustranně velmi výhodná, což asi nejlépe charakterizuje pojem „mutualismus“,“ míní P. Macháček a dále se zabývá důležitými milníky v této oblasti.

Jak šel čas

* V roce 1997 byl uveden na náš trh zmiňovaný Omnic (tamsulosin). Již v této době mělo několik pracovišť v České republice možnost účastnit se klinických studií, které posléze potvrdily bezpečnost tamsulosinu v dávkách 0,4 a 0,8 mg u nemocných s neurogenním močovým měchýřem po suprasakrální míšní lézi. „Druhá studie byla ročním sledováním pacientů z kratšího, prvního klinického sledování. Provedli jsme i poměrně experimentální studii, zaměřenou na hypertrofii detruzoru, kterou jsme u pacientů užívajících tamsulosin (n = 54*) v dávce 0,4 mg měřili pomocí metody Ultrasound Estimated Bladder Weight (UEBW),“ vzpomíná P. Macháček.

* Na Omnic navázal Omnic Tocas, jež byl u nás uveden v roce 2005 a u nemocných s LUTS/BPH hodnocen ve studii fáze II a následně III (n = 172*). Na tyto studie, prováděné českými centry, navázalo sledování jeho účinnosti a bezpečnosti u pacientů s OAB (fáze III) a nykturií (fáze IV).

* Uvedení stěžejní molekuly Vesicare (solifenacin) ve stejném roce rovněž předcházelo rozsáhlý klinický program, kterého se účastnila řada českých urologických a gynekologických pracovišť, efekt zvýšení dávky během terapie například hodnotila studie SUNRISE, studie SHRINK se zase zabývala

efektem solifenacinu v dávce 5 a 10 mg na tloušťku stěny močového měchýře u pacientek s OAB a hyperaktivitou detruzoru. „Vesicare je mimořádně úspěšným a dominantním přípravkem na trhu OAB – i po příchodu generik činí jeho celkový tržní podíl více než 53%, zatímco podíl všech jeho kopií necelých 9%,“ podotýká P. Macháček.

* Dva roky poté přichází Eligard a čeští lékaři měli možnost podílet se na mezinárodní klinické studii ICELAND (n = 91*), která hodnotila intermitentní vs. kontinuální androgenní deprivaci u nemocných s lokálně pokročilým CaP, a v rámci Astellas byla vůbec nejdelším klinickým sledováním (2006–2014).

* V roce 2014 přichází Betmiga – Česká republika měla možnost participovat na studiích fází IIa i IIb (BLOSSOM a DRAGON) i fáze III (SCORPIO, CAPRICORN).

Co znamená příchod léku Urizia?

„V České republice jsme na poli klinických studií obecně velmi aktivní – do sledování řízených společností Astellas zde bylo v posledních dvou dekadách zařazeno celkem 2462 nemocných (nejvíce 733 pro Betmigu) ze 131 pracovišť. Studie jsou samozřejmě velmi prospěšné pro farmaceutickou firmu, která si v přísně kontrolovaných podmínkách klinického hodnocení ověřuje účinnost a bezpečnost vybraných dávek účinných přípravků s cílem získat jejich registraci. Naopak – lékaři, kteří participují na klinických studiích, mají možnost „osahat“ si konkrétní léčivo dlouho před jeho uvedením na trh, mají také příležitost spolupublikovat v prestižních, impaktovaných odborných médiích,“ uvažuje P. Macháček.

Koncem října loňského roku byla na český trh uvedena fixní kombinace Urizia. Jak už je dobrým zvykem – také u tohoto přípravku se čeští odborníci zúčastnili extenzivního klinického programu. Např. studie fáze II SATURN (n = 113*) sledovala efekt fixní kombinace 0,4 mg tamsulosinu se 3 dávkami solifenacinu (3, 6 a 9 mg), do klinické studie fáze III (NEPTUN) byly poté vybrány dávky 6 a 9 mg.

Příznaky mLUTS lze obecně rozdělit do tří kategorií a ve většině případů se vyskytují

společně v různých kombinacích. Tzv. „čistých“ forem mLUTS je podle P. Macháčka poměrně málo – podle některých autorů (Sexton et al. 2009) trpí jen mikčními symptomy (BPH) necelých 14 % a pouze jímacími 12,7 % nemocných (OAB), příznaky ostatních pacientů trpících mLUTS vykazují smíšený charakter: „Autoři jiné publikace (Kaplan et al. 2007) poukazují na fakt, že 61% pacientů s čistými symptomy OAB není vůbec léčeno, 22 % dostává buď alfa-blokátor (sympatolytikum) či inhibitor 5-alfa

reduktázy, pouhých 11 % užívá anticholinergika, což je zarážející, a konečně 6 % je léčeno kombinací alfa-blokátor/anticholinergikum. Nemocní se smíšenými symptomy (OAB + BPH) nejsou ve 47 % případů léčeni vůbec, 36 % z nich má buď alfa-blokátor nebo inhibitor 5-alfa reduktázy, 9 % dostává anticholinergikum a o procento méně užívá sympatolytikum s anticholinergikem. Přidání anticholinergika k alfa-blokátoru zlepšuje jímací symptomy přetrvávající po předchozí monoterapii alfa-blokátorem a ve všech reportova-

ných studiích je tento výsledek statisticky lepší ve prospěch kombinované léčby.“

Co z uvedeného vyplývá? Aktuální příchod přípravku Urizia je bezpochyby logickým krokem v léčbě mLUTS, který odpovídá potřebě správné terapie těchto pacientů a má i podporu v doporučených postupech a publikovaných datech. Nové léčivo je účinné na všechny příznaky LUTS/BPH, jeho efektivita a bezpečnost byla ověřena velkými, randomizovanými klinickými studiemi a potvrzena hlavními regulačními autoritami (EMA, SÚKL).