



**Stanowisko nr 39/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.
w sprawie wyłonienia terapii inicjującej
w terapeutycznym programie zdrowotnym
„Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną
postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje stosowanie jako terapii inicjującej u chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), adalimumabu lub etanerceptu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Analiza efektywności klinicznej, omówiona w stanowisku Rady Konsultacyjnej 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r., wskazuje, że inhibitory TNF alfa mają podobną efektywność i profil bezpieczeństwa w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt terapii adalimumabem i etanerceptem jest porównywalny i znacząco niższy od terapii infliksymabem. Analiza wrażliwości wykazała stałość tych wyników w szerokich granicach zmienności parametrów wejściowych modelu. Ponieważ różnice w kosztach terapii etanerceptem i adalimumabem są niewielkie, każdy z tych leków mógłby być stosowany w terapii inicjującej u chorych z ZZSK.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-288/JO/09) z dnia 8 kwietnia 2009 roku, na podstawie wniosku NFZ o wyłonienie terapii inicjującej w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Problem zdrowotny

ZZSK jest zapalną, przewlekłą, postępującą, układową chorobą o nieznannej etiologii, która pierwotnie zajmuje stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup (postać osiowa), a u niektórych chorych również stawy obwodowe (postać obwodowa) oraz narządy wewnętrzne. Nieswoisty, przewlekły proces zapalny dotyczy początkowo przyczepów ścięgien, gdzie powstaje ziarnina podobna do ziarniny gromadzącej się w błonie maziowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W miejscach zmienionych zapalnie szybko dochodzi do sklerotyzacji i do kostnienia, co w rezultacie daje stopniowe usztywnienie objętych procesem struktur. Powoduje to ból, sztywność i obrzęk zajętych stawów. Charakterystyczne są bóle pleców spowodowane zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa oraz tworzeniem się syndesmofitów. Ze względu na mało specyficzne objawy, od wystąpienia dolegliwości do postawienia diagnozy upływa zwykle ok. 5 lat.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



ZZSK dotyka głównie mężczyzn przed 30 rokiem życia, przebiega agresywnie, szybko doprowadzając do niepełnosprawności w młodym wieku.¹

ZZSK nie jest schorzeniem ograniczonym do narządu ruchu, wywołuje również nawracające zapalenie tętnicy mogące prowadzić do utraty wzroku, zaburzenia układu krążenia pod postacią wad zastawkowych, zajęcie układu oddechowego oraz uszkodzenie nerek, w tym wywołane amyloidozą wtórną, co prowadzi do białkomoczu i niewydolności nerek. Zwiększoną śmiertelność u chorych na ZZSK powodują wady zastawkowe serca, amyloidoza wtórna oraz częste złamania.¹

Obecna standardowa terapia

Możliwości terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu ZZSK obejmują stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kinezyterapii i metod fizyoterapeutycznych oraz dostawowych wstrzyknięć glikokortykosteroidów.¹

Leki modyfikujące przebieg choroby znalazły ograniczone zastosowanie w leczeniu ZZSK, gdyż nie udowodniono skuteczności metotreksatu w postaci osiowej i obwodowej choroby, natomiast sulfasalazyna jest zalecana wyłącznie u chorych ze zmianami w stawach obwodowych.¹

Proponowana terapia

TNF – czynnik martwicy nowotworów odgrywa istotną rolę w patogenezie ZZSK. Wykazano wyraźnie zwiększone nacieczenie komórek jednojądrzastych wykazujących obecność mRNA dla TNF α w tkance chrzęstnej stawów krzyżowo-biodrowych oraz przyczepów ścięgniastych u chorych na ZZSK.¹

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, które biologicznie jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych co tydzień w dawce 50mg.¹

Infliximab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF- β). Infliximab podawany jest we wlewie dożylnym, początkowo w 0, 14 i 42 dniu leczenia, potem co 8 tygodni, w dawkach zależnych od masy ciała. U chorych ważących od 40 do 60 kg należy podać 3 ampułki, u chorych ważących od 61 kg do 80 kg 4 ampułki, u chorych ważących od 81 kg do 100 kg 5 ampułek. Każda ampułka zawiera 100 mg infliksymabu.¹

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z TNF i neutralizującym biologiczną czynność TNF poprzez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów. Lek podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych co dwa tygodnie, w dawce 40 mg.¹

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe wskazują na klinicznie istotną przewagę inhibitorów TNF α nad placebo w ciężkim ZZSK, opornym na standardowe leczenie w zakresie kontroli objawów choroby oraz jakości życia pacjentów, zwłaszcza komponentu fizycznego.¹

Ponadto, poprzez porównanie pośrednie, dowody te wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami. W zakresie efektywności klinicznej terapii omawianymi preparatami są równorzędne. Efektywność kliniczna całej grupy inhibitorów TNF α w porównaniu do placebo wynosiła RR 2,80 (95% CI 2,11 – 3,71) dla osiągnięcia kryterium ASAS20 po 24 tygodniach leczenia, co oznacza niemal trzykrotnie większą szansę na osiągnięcie najmniejszej istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej inhibitory TNF α .¹

W zakresie kryterium BASDAI, gdzie wskaźnik powyżej 5 oznacza ciężką, aktywną postać choroby kwalifikującą pacjenta do leczenia w programie, będącego również podstawą oceny efektów leczenia, średnia zmiana w ciągu 12 tygodni leczenia wyniosła 1,89 (95% CI 1,55 – 2,23).¹

Bezpieczeństwo terapii

Badania kliniczne przeprowadzone na pacjentach chorych na ZZSK wykazały dobry profil bezpieczeństwa, porównywalny z placebo, podobny dla wszystkich inhibitorów TNF α .¹

Dokumenty rejestracyjne podają jednak, że częstymi działaniami niepożądanymi w tej grupie leków we wszystkich wskazaniach są infekcje, gorączka oraz reakcje alergiczne, głównie w miejscu podania. Wskazywano również na poważniejsze działania niepożądane, obejmujące zespoły demielinizacyjne, kardiotoksyczność i niewydolność wątroby. Ponadto nadal brak jasnych danych na temat możliwego wpływu inhibitorów TNF α na rozwój nowotworów układu immunologicznego.¹

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Opierając się na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównując wydatki płatnika publicznego w zależności od wyboru jako terapii inicjującej adalimumabu albo etanerceptu, albo infliksymabu.²

Analizę przeprowadzono z perspektywy terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, w horyzoncie od II połowy 2009 do 2011 roku. Dane dotyczące schematów dawkowania oraz efektywności klinicznej zaczerpnięto z wcześniej ocenianych analiz efektywności klinicznej.¹ Po stronie kosztów włączono koszty substancji czynnych, ich podania oraz koszty monitorowania pacjenta.² Zgodnie z deklaracjami producentów adalimumabu oraz etanerceptu, w modelu założono współpłacenie producentów tych substancji do czasu wizyty monitorującej, podczas której oceniano po raz pierwszy efektywność terapii i zasadność dalszego leczenia.²

Dane wejściowe oraz założenia modelu były konsultowane z NFZ oraz badane w szerokim zakresie w ramach analizy wrażliwości.²

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że adalimumab i etanercept są porównywalnymi kosztowo terapiami (odpowiednio 140 i 136 tys. zł w perspektywie do 2011 roku), znacznie tańszymi od infliksymabu (ok. 254 tys. zł w tym porównaniu). W analizie wrażliwości, adalimumab i etanercept nadal generują porównywalny w stosunku do siebie koszt dla płatnika publicznego i są tańszą opcją terapeutyczną od infliksymabu. Nie odnaleziono scenariusza w którym infliksymab byłby najtańszą opcją terapeutyczną.²

Angielski NICE, uznając równoważność kliniczną trzech preparatów, rekomenduje stosowanie etanerceptu i adalimumabu ze względu na lepszą efektywność kosztową wynoszącą ok. 57 tys. GBP/QALY, wobec 109 tys. GBP/QALY dla infliksymabu.³

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna postanowiła rekomendować stosowanie adalimumabu lub etanerceptu jako terapii inicjującej u chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa.
2. Analiza minimalizacji kosztów przygotowana przez AOTM
3. NICE TA 143 Adalimumab, etanercept, and infliximab for ankylosing spondylitis, 2008.