



**Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
w terapeutycznym programie zdrowotnym
„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów”
etanerceptu (Enbrel®), adalimumabu (Humira®),
infliksimabu (Remicade®) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.

Uzasadnienie rekomendacji

Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNF α jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wobec tego stosowanie leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie najmniej kosztowną terapią jest infliksimab.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7106-1/JO/08) z dnia 25.08.2008 r., na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

RZS jest przewlekłą, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej, o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem błony maziowej, a także zmianami pozastawowymi oraz powikłaniami ze strony innych narządów. RZS prowadzi do uszkodzenia integralności strukturalnej i funkcjonalnej narządu ruchu, czego konsekwencjami są niepełnosprawność, kalectwo i przedwczesna śmierć chorych.

Choroba dotyczy 0.8% – 2% ogólnej populacji, zachorowalność wynosi 60 – 80 przypadków na 100.000. W Polsce RZS jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Po 5 latach choroby 50 % chorych na RZS traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

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



Obecna standardowa terapia

Obecnie w leczeniu RZS stosuje się fizjoterapię oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne i analgetyki. U niektórych chorych, w przypadku zapalenia błony maziowej trwającego ponad 6 tygodni, można stosować depot metyloprednisolon dostawowo. W przypadkach opornych na wymienione leczenie, stosuje się sulfasalazynę lub metotreksat, natomiast przy braku poprawy przez 6-12 tygodni, podaje się kombinację obu ww. leków. Można również stosować złoto, d-penicylaminę, glikokortykosteroidy lub leflunomid. Obecnie rzadko są stosowane są leki antymalaryczne (chlorochina), które wywołują retinopatię oraz azatiopryna i cyklosporyna. Coraz częściej stosuje się metotreksat w połączeniu z inhibitorami TNF α (etanercept, infliksimab i adalimumab), które hamują powstawanie nadżerek u 70% chorych z RZS, a u części mogą spowodować cofanie się istniejących nadżerek. Trwają próby stosowania rekombinowanego przeciwciała blokującego receptor IL-1 i blokowania antygeny 4 związanego z cytotoksycznymi limfocytami T (anty CTLA-4) i rytuksymabu (anty CD 20).

Proponowana terapia

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego. Wiąże się on swoiście z TNF, neutralizując go i blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również inne odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF α , w tym stężenie cząsteczek adhezji międzykomórkowej, które odpowiadają za migrację leukocytów. Infliksimab jest wytwarzanym za pomocą rekombinacji DNA chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, blokującym działanie zarówno rozpuszczalnej, jak i transbłonowej formy TNF α .

Skuteczność proponowanej terapii

Z rekomendacji NICE², American College of Rheumatology [2] oraz British Society of Rheumatology (BSR) [1] wynika, że wszystkie trzy wnioskowane preparaty wykazywały podobną, dużą skuteczność w porównaniu do placebo w leczeniu RZS. Inhibitory TNF α stosowane w RZS poprawiają jakość życia, hamują aktywność choroby i zmniejszają postęp zmian radiologicznych oraz mogą powodować ustępowanie obecnych nadżerek. W rejestrze BSR, po 6 miesiącach terapii dobrą odpowiedź na leczenie uzyskano u 18% leczonych, u 49% umiarkowaną i u 32% słabą. Po roku wyniki leczenia wynosiły odpowiednio 17%, 38% i 44% [1].

Bezpieczeństwo terapii

Wymienione leki są mało przebadane w dobrze zaprojektowanych randomizowanych badaniach klinicznych. Do częstych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem etanerceptu należą infekcje, reakcje alergiczne oraz gorączka. Notowano również wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Lek może także powodować zmiany demielinizacyjne, drgawki, apłazję szpiku, objawy toczniopodobne, infekcje oportunistyczne i gruźlicę [3].

U pacjentów przyjmujących adalimumab najczęściej występowały bóle i zawroty głowy, infekcje, kaszel, biegunki, wysypki, rzadziej wzrost aktywności enzymów wątrobowych [4].

Do najczęściej wykazywanych działań niepożądanych infliksimabu należały reakcje związane z infuzją leku (duszność, pokrzywka i ból głowy), a także infekcje, zaburzenia układu immunologicznego, biegunki oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych [5].

² National Institute for Health and Clinical Excellence

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Wszystkie trzy preparaty przeciwciał anty TNF są obecnie finansowane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Obecnie w Polsce koszty stosowania (koszt leku i jego podanie) przez 2 lata adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu wynoszą odpowiednio około 114 , 117 i 87,4 mln zł.

Amerykańska agencja AHRQ przygotowała dla Medicare analizę dotyczącą finansowania innych inhibitorów TNF α niż obecnie refundowany infliksimab. W przeciwieństwie do NICE, posługiwano się wynikami badań klinicznych trwających co najmniej rok i na ich podstawie obliczano wartość QALY. Okazało się, że infliksimab pozostawał najbardziej opłacalnym z trzech analizowanych substancji [6].

Piśmiennictwo

1. *NICE TA 130: Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis.*
2. *American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis.*
3. *EMA Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel.*
4. *EMA Charakterystyka produktu leczniczego Humira.*
5. *EMA Charakterystyka produktu leczniczego Remicade.*
6. *Etanercept, Adalimumab And Anakinra Compared To Infliximab In The Treatment Of Patients With Rheumatoid Arthritis In The Medicare Program. AHRQ 2006.*