



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 12/4/2010 dnia 15 lutego 2010r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu
produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach
terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu
Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Wniosek o poszerzenie programu terapeutycznego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o preparat abatacept (Orencia®) był już rozpatrywany przez Radę Konsultacyjną, która uznała że nie ma wystarczających podstaw do finansowania ze środków publicznych abataceptu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa. Obecnie podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych, które w ocenie Rady usuwałyby poprzednie zastrzeżenia do równoważności klinicznej abataceptu i rytuksymabu, a przedstawiona analiza pośrednia nie spełnia wszystkich wymagań krytycznych stawianych takim porównaniom. Ponadto, brak jest jeszcze pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania abataceptu i Rada Konsultacyjna uważa, że przedstawione dane, nadal nie uzasadniają rekomendowania finansowania abataceptu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8365-78/GB/09) z dnia 28 września 2009 r.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą zapalną chorobą stawów dotyczącą wg ostatnich szacunków 136 000 Polaków (0,5% populacji). Tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, sulfasalazyna), stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, pozwalają na uzyskanie zadowalającej poprawy (co najmniej niska aktywność choroby) u 70% chorych. Około 30% wymaga dodania do nich (lub zastąpienia ich w przypadku działań niepożądanych) tzw. leków biologicznych.¹

Obecny standard kliniczny

Leczenie RZS jest zależne od stadium zaawansowania choroby i jego celem jest ograniczenie i zatrzymanie procesu zapalnego, aby nie dopuścić do zmian destrukcyjnych w obrębie stawów.



Najczęściej stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz hydroksychlorochinę, sole złota i penicylaminę. Podstawą leczenia są glikokortykosteroidy w różnych postaciach, które po opanowaniu zapalenia odstawia się stopniowo, ze względu na niekorzystne działania niepożądane (osteoporoza). Najczęściej RZS leczy się sulfasalazyną, po niepowodzeniu, metotreksatem, a kolejno dodaje się biologiczne leki modyfikujące terapię, rozpoczynając od produktów „antycytokinowych”. Ponadto w terapii wykorzystuje się leki pierwszego rzutu modyfikujące chorobę: metotreksat, azatioprynę i leflunomid. Nowoczesne leczenie, przy pewnym rozpoznaniu polega na podawaniu – obok glikokortykosteroidów – biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Celem takiej „modyfikacji” jest uzyskanie długotrwałej remisji a nawet cofnięcie się objawów. Do biologicznych leków modyfikujących należą: inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF), adalimumab, infiksymbab i etanercept oraz przeciwciała skierowane przeciwko limfocytom B (rytuksymbab).^{1, 2, 3}

Opis świadczenia

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Do pełnej aktywacji limfocytów T niezbędne są dwa sygnały płynące z komórek prezentujących antygen: rozpoznanie specyficznego antygeny przez receptor komórki T (sygnał 1) oraz drugiego sygnału kostymulującego. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T (sygnał 2). Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź imfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci. Abatacept jest wskazany w skojarzeniu z metotreksatem do leczenia czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych, którzy nie odpowiadają na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby.

Należy podawać lek we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Dla pacjentów o wadze poniżej 60kg; 60-100 kg; powyżej 100 kg stosuje się odpowiednio dawki 500 mg; 750 mg oraz 1000 mg. Po podaniu dawki początkowej, produkt Orenzia należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie.⁴

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej zastała oparta o mało wiarygodne porównanie pośrednie abataceptu z rytuksymbabem. Co za tym idzie, wszystkie wynikające z niej przesłanki w analizie ekonomicznej mają charakter przybliżony. Zarówno abatacept jak i rytuksymbab okazały się istotnie statystycznie lepsze od placebo we wszystkich opisanych punktach końcowych (ACR 20; ACR 50; ACR 70; HAQ-DI; DAS 28 $\leq 3,2$; DAS 28 $\leq 2,6$; SF-36 PCS i MCS). W odniesieniu do żadnego z opisanych punktów końcowych, w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego, nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między abataceptem a rytuksymbabem.^{2, 3, 4}

Bezpieczeństwo stosowania

W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa leczenia, ocenianego jako odsetek pacjentów, u których w trakcie 6 miesięcy obserwacji wystąpił co najmniej jeden epizod działań niepożądanych, nie wykazano istotnej przewagi żadnej z ocenianych technologii. Względne ryzyko wystąpienia dowolnego epizodu działań niepożądanych dla abataceptu vs rytuksymbab wyniosło: RR=0,97; 95% CI: 0,90-1,05.

Ponadto wśród działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) na podstawie doświadczenia z kontrolowanych badań klinicznych u dorosłych pacjentów leczonych abataceptem występowały częściej (różnica $> 0,2\%$). Lek ma następujące działania niepożądane: podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz), ból głowy, nudności, kaszel, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wysypka (w tym zapalenie skóry), zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, opryszczka, zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), katar; nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy, zmęczenie, osłabienie.

Zwraca się uwagę na występowanie zakażeń, w tym ciężkich oraz reakcji po podaniu leku (ból głowy, zawroty głowy i nadciśnienie tętnicze). Dodatkowo, długofalowe potencjalne ryzyka zdrowotne obejmują: raka, białaczkę i choroby autoimmunologiczne. Z tego powodu zalecany jest rygorystyczny,

długoterminowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania leku. Abatacept jest teratogeny u zwierząt, więc zaleca się nieużywanie go w ciąży.^{8,9}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę minimalizacji kosztów, porównującą zastosowanie abataceptu i rytuksymabu w terapii skojarzonej z metotreksatem, w rozważanym wskazaniu. Rozbieżności z wytycznymi dotyczą nieprzedstawienia modelu ani jego struktury co uniemożliwia weryfikację obliczeń. W analizie kosztów bezpośrednich nie uwzględniono kosztów niemedyycznych.

Oszacowany inkrementalny koszt w horyzoncie 6 miesięcznym wyniósłby dla abataceptu ok. 9 tys. zł w stosunku do rytuksymabu, w horyzoncie 2-letnim ok. 12 tys. zł, a w horyzoncie 3-letnim ok. 12,3 tys. zł. Wzrost wydatków NFZ wyniósłby średnio w skali roku od ok. 1,1 mln zł do ok. 1,8 mln zł, w zależności od docelowej liczby pacjentów objętych programem zdrowotnym.⁴

Rada bierze pod uwagę fakt, iż abatacept nie jest rekomendowany przez NICE (w obrębie wskazania rejestracyjnego) do leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest również rekomendowany przez SMC do stosowania w ramach szkockiego systemu ochrony zdrowia (NHS) w połączeniu z metotreksatem, w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie osiągnęli zadowalającej odpowiedzi, lub nie tolerowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF-alfa.^{6,7}

Piśmiennictwo:

1. Szczeklik i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Stanowisko Konsultanta Krajowego- Witolda Tłustochowicza w dziedzinie reumatologii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych świadczenia "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ
3. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. Maria Majdan Kierownik Katedry i Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki łącznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin
4. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny
5. Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 31/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa.
6. Scottish Medicines Consortium abatacept, 250mg powder for concentrate for solution (Orencia®) No. (400/07)
7. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis NICE technology appraisal guidance 141
8. Prescrire International May 2008 28 (255)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia