

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 13/4/2010 dnia 15 lutego 2010 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu
produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach
terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu
Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku.

Uzasadnienie stanowiska

Tocilizumab (Roactemra®) jest substancją o nowym mechanizmie działania (monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi IL-6), którego wprowadzenie w programie terapeutycznym poszerzy możliwości leczenia po niepowodzeniach uprzednich terapii dla chorych cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Rada Konsultacyjna uznała za wiarygodną analizę pośrednią przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie efektywności klinicznej, jednak z powodu zbyt krótkiego czasu stosowania preparatu zaleciła monitorowanie bezpieczeństwa w okresie 2 lat.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8365-81/GB/09) z dnia 28 września 2009 r.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą zapalną chorobą stawów dotyczącą wg ostatnich szacunków 136 tys. 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.^{1,2}

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, infliksymab i etanercept oraz przeciwciała skierowane przeciwko limfocytom B (rytuksymab).⁵

Opis świadczenia

Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6. Zwiększone stężenia IL-6 wykryto w różnych przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak RZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca i choroba Crohna. Interleukina 6 jest pleiotropową cytokiną syntetyzowaną przez różne komórki organizmu. Jej najważniejsze funkcje to aktywacja wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, udział w regulacji ostrych i przewlekłych procesów zapalnych i stymulowanie hematopoezy. W przebiegu ostrego zapalenia stanowi główny czynnik regulujący zakres miejscowej i układowej ostrej reakcji zapalnej, zwłaszcza na poziomie syntezy cytokin prozapalnych. Ponadto, u osób zdrowych, indukowana w trakcie ostrego zapalenia IL-6 pełni funkcję ochronną, ponieważ ogranicza zakres i czas trwania zapalenia poprzez hamowanie syntezy cytokin pozapalnych i stymulację syntezy czynników przeciwzapalnych. W przewlekłych procesach zapalnych IL-6 nie tylko aktywuje reakcję ostrej fazy, ale także reguluje komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną. Stanowi czynnik, który powoduje przejście ostrego procesu zapalnego w przewlekły. Następuje to poprzez zastąpienie reakcji neutrofilowej przez monocyty-makrofagi, stymulację syntezy przeciwciał przez limfocyty B oraz dojrzewania i różnicowania limfocytów T. IL-6 pełni więc istotną funkcję regulacyjną w procesie zapalnym, wpływając na rekrutację różnych komórek zapalnych (neutrofile, monocyty, limfocyty) oraz ich usuwanie w procesie apoptozy. W ostrym zapaleniu rola IL-6 polega na ograniczaniu reakcji zapalnej, w przewlekłym zapaleniu ma zaś głównie działanie prozapalne.^{2,5}

Efektywność kliniczna

W analizie efektywności klinicznej przeprowadzono porównanie bezpośrednie (head-to-head) tocilizumabu z placebo, metotreksatem oraz tocilizumabu z metotreksatem w porównaniu do metotreksatu w monoterapii. Ocenianymi punktami końcowymi były wartości odsetka uzyskania poprawy wg. skali ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70) oraz wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów DAS 28. W zakresie punktu końcowego ACR 20, ACR 50, ACR 70 tocilizumab był skuteczniejszy od metotreksatu odpowiednio (RR 2,22; 2,45; 2,07), placebo (RR 6,91; 21,2; 18,32). Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem był skuteczniejszy od metotreksatu odpowiednio (RR 2,31; 3,44; 5,38). W zakresie punktu końcowego – remisja wg DAS28, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem był skuteczniejszy od metotreksatu w monoterapii. RR 9,7 (6,78; 13,88). Nie przedstawiono informacji, czy zmiany istotne statystycznie, były również istotne klinicznie. Przedstawiono porównanie pośrednie efektywności tocilizumabu w stosunku do infliksimabu i etanerceptu. Wyniki porównań pośrednich wskazują, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest bardziej skuteczny od infliksymabu w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie punktów końcowych: ACR50, ACR70 i DAS28 oraz że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest bardziej skuteczny od etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie punktu końcowego DAS28. Nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy tocilizumabem w monoterapii i etanerceptem w monoterapii w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych.⁵

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często występujących działań niepożądanych u chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) należą zakażenia górnych dróg oddechowych, natomiast do często występujących – zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, świąd, ból, głowy, zawroty głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, neutropenia, hipercholesterolemia i zapalenie spojówek.

Z uwagi na większe ryzyko infekcji u chorych stosujących tocilizumab oraz nie w pełni poznany potencjał karcinogeny Rada Konsultacyjna wymaga przedstawienia po okresie dwóch lat danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.^{1,5}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza kosztów użyteczności wykazała, że inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) dla tocilizumabu wynosi ok. ■ tys. zł w przypadku porównania do etanerceptu w monoterapii i ok. ■ tys. zł w przypadku porównania do etanerceptu w terapii skojarzonej z metotreksatem. Wyniki porównania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem z infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem wskazują, że inkrementalny współczynnik kosztów efektywności wynosi ok. ■ tys. zł.⁵

Analiza wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia tocilizumabu do terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów wykazała, iż wydatki NFZ wzrosną w 5 kolejnych latach programu o kwotę od ok. 53,7 tys. zł w pierwszym roku do ok. 342 tys. zł w roku piątym.⁵

Za aktualną terapię inicjującą w „*Leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*” został uznany przez Ministra Zdrowia etanercept.

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 tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ"
3. Pismo MZ znak MZ-PLE-460-9735-28/BRB/10 dnia 22.01.2010
4. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study Norihiro Nishimoto et al. Ann Rheum Dis 2008
5. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny