

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej
(plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept
(Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®)
i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu
zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia
gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:

- a. kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;
- b. kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;
- c. zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;
- d. objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym.

Uzasadnienie stanowiska

Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28 września 2009r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-78/GB/09), przekazanego do Agencji Oceny Technologii Medycznych w dniu 29 września 2009r.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest przewlekłym, nawrotowym schorzeniem skóry którego istotą jest zwiększona proliferacja naskórka, prowadząca do powstania złuszczających się wykwitów grudkowych, które następnie ustępują bez pozostawienia śladu. Klinicznie, schorzenie manifestuje się czerwonobrunatnymi, złuszczającymi się zmianami, początkowo drobnymi, ale z czasem zlewającymi się w blaszki, szerzącymi się obwodowo. Zmiany mogą być umiejscowione w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, uogólniać się na tułów, pokrywać znaczne obszary skóry oraz utrzymywać się wiele lat. W patomechanizmie choroby podnosi się rolę procesów immunologicznych

i autoimmunologicznych, przebiegających z aktywacją limfocytów T i udziałem wielu prozapalnych cytokin. Ponadto, w patogenezie łuszczycy pewną rolę może też odgrywać układ nerwowy.¹

Zachorowalność na łuszczycę określana jest na 2-4%. Częstość postaci umiarkowanej i ciężkiej w populacji (chorobowość) to ok. 25–30% pacjentów z łuszczycą, a zapadalność szacuje się na ok. 1000-1500 przypadków rocznie.²

Obecny standard kliniczny

Celem leczenia łuszczycy jest usunięcie łusek, a następnie zahamowanie proliferacji naskórka. W tym celu miejscowo stosuje się dziegieć, antralinę, kortykosteroidy o stopniowo zwiększanej mocy, pochodne witaminy D3 (kalcipotriol, takalcitol), retinoidy. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego, stosuje się terapie ogólne: fotochemioterapię (kąpiel lub podanie doustne psoralenu (fotouczulacz) wraz z naświetlaniem UVA lub UVB (PUVA, PUVB) lub retinoidy (ew. łączone z PUVA).¹

W wybranych przypadkach, można zastosować leki immunosupresyjne, głównie metotreksatu lub cyklosporynę.¹

Opis świadczenia

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.³

Inflixymab 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). Inflixymab podawany jest we wlewie dożylnym, początkowo w 0, 14 i 42 dniu leczenia, potem co 8 tygodni, w dawce 5mg/kg mc.⁴

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 w dawce 40 mg we wstrzyknięciach podskórnych co dwa tygodnie.⁵

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje ich aktywność, zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego, co zapobiega ich aktywacji i wydzielaniu cytokin zapalnych. Ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Ustekinumab podaje się w dawce początkowej 45 mg, podskórnie, a następnie w tej samej dawce w tygodniu 4, potem co 12 tygodni.⁶

Do programu terapeutycznego będą się kwalifikować dorośli pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (cyklosporyna, metotreksat, neotigason, PUVA) ze wskaźnikiem PASI (The Psoriasis Area and Severity Index - ocena zajęcia powierzchni skórnych przez łuszczycę oraz jej ciężkość) 20 i powyżej. W uzasadnionych przypadkach (zmiany w miejscach widocznych, niemożliwych do ukrycia pod odzieżą) do leczenia mogą być zakwalifikowani pacjenci z PASI 10 i powyżej.⁷

Efektywność kliniczna

Przedstawiono dowody naukowe w postaci prawidłowo zaprojektowanych badań RCT, trwających 10-16 tyg., porównujących wnioskowane preparaty z placebo w zakresie kontroli łuszczycy wyrażonej wskaźnikiem PASI. Brak jest badań porównujących bezpośrednio wnioskowane preparaty między sobą.⁸

Wnioskowane preparaty okazały się istotnie skuteczniejsze od placebo we wszystkich analizowanych punktach końcowych oraz wykazały się dużą efektywnością kliniczną (NNT 2-5).⁸

Porównanie pośrednie pomiędzy inhibitorami TNF alfa nie wykazało istotnych różnic pomiędzy tymi terapiami.⁸

Jakość życia pacjentów, oceniana kwestionariuszem DLQI, była istotnie wyższa w grupach leczonych wnioskowanymi preparatami niż w grupie placebo.⁸

Istnieją dowody, że inhibitory TNF alfa są najbardziej efektywną grupą leczniczą stosowaną w terapii ogólnej łuszczycy. Ustekinumab, nie był uwzględniony w tym porównaniu.⁹

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie badań klinicznych oceniających skuteczność terapii, etanercept i adalimumab nie wywoływały działań niepożądanych istotnie częściej od placebo, natomiast infliksymab zwiększał ryzyko wystąpienia działań niepożądanych średnio o 20% – RR=1,21 (95% CI: 1,10-1,33) NNH=8.⁸

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 alfa na rozwój nowotworów układu immunologicznego.^{3,4,5}

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego, co w połączeniu z dożylną drogą podania wymaga podawania leku w czasie hospitalizacji w odpowiednio przygotowanym ośrodku.⁴

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ustekinumabu, leku relatywnie nowego, są niepełne, gdyż najdłuższe obserwacje wynoszą 72 tyg. Wydaje się, że jest to lek bezpieczny, wywołujący działania niepożądane nieznacznie częściej od placebo, głównie w postaci odczynów miejscowych. Nasilenie działań niepożądanych nie było zależne od dawki.⁸

Dane rejestracyjne wskazują jednak na bardzo częste występowanie infekcji górnych dróg oddechowych oraz częste działania niepożądane ze strony układu nerwowego (ból i zawroty głowy, depresja), pokarmowego i objawy ogólne (ból mięśni i kości, ogólne rozbitcie).⁶

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Przedstawione analizy ekonomiczne i wpływu na budżet miały wartość jedynie orientacyjną, ponieważ oparte były na różnych założeniach, miały różny poziom wiarygodności i różne wyniki. Sugerowały one ICUR w granicach 20 tys. złotych/QALY.

Podobnie, analizy wpływu na budżet nie brały pod uwagę założeń programu leczniczego i sugerowały wzrost wydatków płatnika publicznego o 11-57 milionów złotych, zależny głównie od wielkości populacji objętej leczeniem.⁸

NFZ założył leczenie 1000 pacjentów w pierwszym roku działania programu i wyasygnował na ten cel 36 mln złotych.¹⁰

Piśmiennictwo:

1. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
2. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Kaszuby, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara

7. Placek W, Kaszuba A, Adamski Z. Terapeutyczny program zdrowotny NFZ „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej”
8. Materiały dostarczone przez Wnioskodawców
9. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2009;219(3):209-18. Epub 2009 Aug 5.
10. Pismo znak NFZ/CF/DGL/2009/073/0339/W/19123/PIM z dn. 13.10.2009 r.