



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycowego
zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych
etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade)
w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego
Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego**

Stanowisko

Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego

Uzasadnienie

Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności 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

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą chorobą zapalną, zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii, odznaczającą się występowaniem zapalenia stawów u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Przyczyna choroby nie jest znana, stwierdza się natomiast komponent genetyczny w patogenezie choroby. Istotną rolę w patogenezie zmian odgrywiają cytokiny pozapalne, w tym TNF-alfa.¹

Przebieg choroby jest zróżnicowany. Początek może być ostry i przypominać napad dny moczanowej lub rzut gorączki reumatycznej. Częściej jednak objawy rozwijają się stopniowo. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i okresami słabo wyrażonych objawów. Prognoza choroby różni się: od łagodnej postaci jednostawowej o korzystnym rokowaniu do formy wielostawowej przebiegającej z nadżerkami i zniszczeniem układu kostno-stawowego, co wymaga szybkiego intensywnego leczenia dla zapobieżenia trwałej niesprawności i zwiększonej umieralności.¹



Obecny standard postępowania

Podstawą terapii są ŁZS są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs): metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna A. Ponadto, zależnie od sytuacji klinicznej, stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy podawane dostawowo, sole złota, leki antymalaryczne, pochodne witaminy A (retinoidy), azatioprynę, PUVA.²

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

Do leczenia w ramach programu zdrowotnego będą włączani chorzy z aktywną i ciężką postacią ŁZS (rozpoznanie ŁZS powinno być postawione na podstawie kryteriów Beneta lub CASPAR) oraz z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej 2 leki (w tym metotreksat oraz sulfasalazynę lub leflunomid lub cyklosporynę) oraz chorzy już leczeni lekami anty TNF alfa, u których wykazano skuteczność leczenia trwającego co najmniej 12 tygodni. NFZ przewiduje populację chorych leczonych w programie na około 1000 osób.¹

Efektywność kliniczna

Przedstawione dowody naukowe, w postaci metaanaliz badań RCT, analizowały efektywność kliniczną poszczególnych leków anty TNF alfa oraz porównywały je między sobą pośrednio, poprzez wspólny komparator, jakim było placebo. Badania RCT trwały 12-24 tyg., natomiast obserwacje otwarte sięgały 2 lat dla adalimumabu i inflixymabu. Analizowano punkty końcowe w postaci osiągnięcia kryterium PsARC (główna miara efektywności klinicznej stosowana w terapeutycznym programie zdrowotnym) oraz kryteria ACR 20, 50 i 70. Badano również jakość życia za pomocą kwestionariuszy HAQ i SF-36.⁶

Nie ma badań bezpośrednio porównujących wnioskowane technologie.

Wszystkie inhibitory TNF alfa wykazywały statystycznie i klinicznie lepszą efektywność kliniczną dla wszystkich punktów końcowych w porównaniu do placebo. Także badania jakości życia wskazywały na przewagę skuteczności wnioskowanych leków nad placebo.⁶

W porównaniach pośrednich, inflixymab okazał się nieco skuteczniejszy od adalimumabu oraz porównywalny z etanerceptem w zakresie nie osiągnięcia kryterium PsARC. Należy jednak zauważyć, że dla kryteriów ACR nie odnaleziono statystycznie istotnych różnic między wnioskowanymi technologiami, a jednocześnie okres obserwacji był dłuższy o 2-4 tyg. w badaniach nad inflixymabem.⁶

Dostępne wtórne dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność kliniczną inhibitorów TNF alfa.⁷

Bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne przeprowadzone na pacjentach chorych na ŁZS wykazały dobry profil bezpieczeństwa, porównywalny z placebo, podobny dla wszystkich inhibitorów TNF alfa.⁶

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

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Przedstawione analizy ekonomiczne były przygotowane przy różnych założeniach oraz bazowały na nieaktualnych danych kosztowych a ich wyniki różniły się znacząco. Poza analizą dla etanerceptu, wnioskodawcy przygotowali analizy minimalizacji kosztów, zawierające w ramach analizy wrażliwości również zestawienia użyteczności kosztów. Uzyskane współczynniki kosztowej użyteczności wahały się w granicach 270-400 tys. zł/QALY pomiędzy inhibitorami TNF alfa, oraz 150-280 tys. zł/QALY w porównaniu do DMARDs.⁶

Analizy wpływu na budżet, również oparte na różnych założeniach, wskazują na olbrzymie koszty stosowania tych terapii: 4-71 mln zł w 1 roku, 15-105 mln. w 2 i 33-140 mln. złotych w 3 roku refundacji. Wyniki te są najbardziej wrażliwe na oszacowania populacji docelowej leczonych pacjentów.⁶

Wiele organizacji, w tym NICE^{8,9} oraz PBAC¹⁰, rekomendują stosowanie inhibitorów TNF alfa w leczeniu ciężkiego ŁZS u pacjentów niereagujących na DMARDs.

Piśmiennictwo:

1. Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ "Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym", 2009
2. Stanowisko eksperckie Prof. Piotra Wilanda, p.o. Krajowego Konsultanta w dziedzinie Reumatologii
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira
6. Materiały dostarczone przez Wnioskodawców
7. Saad et al. Risks and Benefits of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis: Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol* 2008;35:883-90
8. National Institute for Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 104 Etanercept and infliximab for the treatment of adults with psoriatic arthritis. July 2006
9. National Institute for Clinical Excellence. Adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. 2008
10. PBS drug listings extended for the treatment of psoriatic arthritis, 2006