



**Stanowisko nr 50/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
leflunomidu (Arava) w drugim rzucie leczenia aktywnej postaci
reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych,
w ramach wykazu leków refundowanych**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leflunomidu (Arava) w drugim rzucie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Leflunomid jest lekiem o udowodnionej skuteczności w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), stosowanym przed włączeniem terapii biologicznej. Nowe dane wskazujące na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania oraz potrzeba zwiększenia dostępności zróżnicowanych terapii dla pacjentów z RZS wskazują na celowość finansowania tego leku poprzez umieszczenie go na liście leków refundowanych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7662-56/CK/09 z dnia 25 maja 2009r.), na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet dokumentów został dostarczony do AOTM 14 lipca 2009r.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem stawów (głównie dłoni i stóp), występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.¹

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej (w Europie 0,8% w populacji dorosłych). Szacuje się że w Polsce na RZS choruje ok. 400 000 osób, a co roku odnotowuje się od 8000 do 16000 nowych przypadków. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni a szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia.¹

Rozpoznanie RZS ustala się na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych American College of Rheumatology (ACR) z 1987 r., które obejmują pięć kryteriów klinicznych, jedno immunologiczne i jedno radiologiczne.¹

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

Uzyskanie całkowitej remisji jest rzadkie, stąd przede wszystkim dąży się do zmniejszenia dolegliwości, spowolnienia postępu zmian destrukcyjnych w stawach, utrzymania jak najlepszej sprawności i zdolności do pracy. Leczenie RZS obejmuje edukację pacjenta, leczenie farmakologiczne, rehabilitację oraz leczenie ortopedyczne (ortezy, operacje ortopedyczne).¹

Podstawą leczenia farmakologicznego są immunomodulujące leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. DMARDs) wśród których najważniejsze to metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna. W razie ciężkiego, aktywnego RZS niereagującego na DMARDs, stosuje się leczenie biologiczne: adalimumab, etanercept lub infliksymab, a w ostatnim rzucie leczenia rituksymab lub abatacept. Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz glikokortykosteroidy są leczeniem nastawionym na doraźne opanowanie objawów.¹

Proponowana terapia

Leflunomid jest preparatem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby o właściwościach antyproliferacyjnych, immunomodulujących, immunosupresyjnych oraz przeciwzapalnych. *In vivo* jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do substancji A771726, która jest aktywna *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialna za działanie terapeutyczne poprzez hamowanie aktywności występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu.²

Leflunomid wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią RZS oraz z aktywną postacią artropatii łuszczykowej. Rozpatrywany wniosek dotyczy wyłącznie RZS.^{2,3}

Leczenie leflunomidem rozpoczyna się od dawki początkowej 100 mg podawanej raz dziennie przez 3 doby. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 10 do 20 mg jeden raz na dobę.²

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe porównujące leflunomid do placebo, metotreksatu, sulfasalazyny oraz terapii skojarzonej leflunomidem z metotreksatem były badaniami RCT o wysokiej wiarygodności. W porównaniu do placebo, leflunomid wykazał wyższą skuteczność w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.³

W porównaniu do metotreksatu, leflunomid wykazywał podobną skuteczność mierzoną kryteriami ACR 20 w 1. i 2. roku stosowania. Dla kryteriów ACR 50 i 70, leflunomid wykazywał istotnie wyższą skuteczność w 1. roku stosowania, ale różnice te nie były istotne w 2. roku stosowania. Nie wykazano też różnic między tymi lekami w zakresie hamowania postępu zmian radiologicznych u pacjentów z RZS.³

Leflunomid wykazywał się podobną skutecznością do sulfasalazyny mierzoną kryteriami ACR oraz stopniem progresji zmian radiologicznych.³

Terapia skojarzona leflunomidem i metotreksatem okazała się być bardziej skuteczna od metotreksatu w monoterapii w zakresie kryteriów ACR 20, 50 i 70.³

W jednym otwartym badaniu RCT porównywano leflunomid do cyklosporyny, nie wykazując istotnej różnicy w skuteczności tych terapii.³

Badania jakości życia za pomocą kwestionariusza HAQ Score przeważnie wskazują na niewielką, statystycznie istotną, przewagę leflunomidu nad komparatorami, ale waga kliniczna tej różnicy jest niejasna.³

Wyniki analizy efektywności klinicznej potwierdzają doniesienia wtórne.⁴

Bezpieczeństwo terapii

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leflunomidu należą objawy ze strony układu pokarmowego, zmiany skórne oraz łysienie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze oraz leukopenia.²

Przypuszcza się, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia lub do 11 dni po okresie leczenia przypadku zastosowania procedury wyłukiwania za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego. Jeżeli wyniki stężenia metabolitu w dwóch pomiarach w ciągu 2 tygodni są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem leku.²

W Polsce brak jest możliwości oznaczania metabolitu A771726, ale jest to problem sporadyczny, rozwiązany przez producenta poprzez zakontraktowanie laboratorium za granicą.^{3,5}

Przedstawione w postaci obszernego raportu dane dotyczące porównania bezpieczeństwa stosowania leflunomidu sugerują akceptowalny, podobny do innych substancji z grupy DMARDs profil bezpieczeństwa. Głównym powikłaniem stosowania leflunomidu w ciąży jest poronienie, natomiast obserwowane wady wrodzone nie układają się w powtarzający się wzór ani nie odpowiadają wadom obserwowanym w modelach zwierzęcych.³

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Uaktualniona analiza ekonomiczna, zawierająca między innymi nową, niższą cenę leflunomidu w przypadku finansowania w ramach otwartej refundacji, wskazywała na koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) ok. 22 tys. zł, zależny przede wszystkim od efektywności klinicznej leflunomidu oraz sekwencji DMARDs stosowanej w terapii RZS.³

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że finansowanie leflunomidu na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi kosztami rządu 9,5 mln zł w pierwszym roku refundacji, ok. 16 mln w drugim oraz 18,5 mln zł w trzecim roku refundacji, ale pozwoliłoby to zwiększyć liczbę pacjentów leczonych leflunomidem z ok. 2 tys. do ok. 10 tys.³ Obecnie brak analiz, na ile zmniejszy to zapotrzebowanie na terapię biologiczną w RZS, co mogłoby przyczynić się do istotnego zmniejszenia kosztów terapii RZS.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim nowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leflunomidu oraz potrzebę poprawy dostępności do leczenia DMARD, Rada Konsultacyjna stwierdziła, że celowa jest zmiana finansowania leflunomidu z terapeutycznego programu zdrowotnego na umieszczenie na liście leków refundowanych.

Piśmiennictwo:

1. Szczeklik A. red.: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava
3. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
4. Osiri M. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 2
5. Stanowisko Prof. Witolda Tlustochowicza, Prezesa Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego