



**Stanowisko nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.
w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®),
infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®)
w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF α praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7106-1/JO/08) z dnia 25 sierpnia 2008r., na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego, złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest zapalną, przewlekłą, postępującą, układową chorobą o nieznanym etiologii, która pierwotnie zajmuje stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup (postać osiowa), a u niektórych chorych również stawy obwodowe (postać obwodowa) oraz narządy wewnętrzne. Nieswoisty, przewlekły proces zapalny dotyczy początkowo przyczepów ścięgien, gdzie powstaje ziarnina podobna do ziarniny gromadzącej się w błonie maziowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W miejscach zmienionych zapalnie szybko dochodzi do sklerotyzacji i do kostnienia, co w rezultacie daje stopniowe usztywnienie objętych procesem struktur. Powoduje to ból, sztywność i obrzęk zajętych stawów. Charakterystyczne są bóle pleców spowodowane zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa oraz tworzeniem się syndesmofitów. Ze względu na mało specyficzne objawy, od wystąpienia dolegliwości do postawienia

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



diagnozy upływa zwykle około 5 lat. ZZSK dotyka głównie mężczyzn przed 30 rokiem życia, przebiega agresywnie, szybko doprowadzając do niepełnosprawności w młodym wieku.

ZZSK nie jest schorzeniem ograniczonym do narządu ruchu, wywołuje również nawracające zapalenie tętnicy mogące prowadzić do utraty wzroku, zaburzenia układu krążenia pod postacią wad zastawkowych, zajęcie układu oddechowego oraz uszkodzenie nerek, w tym wywołane amyloidozą wtórną, co prowadzi do białkomoczu i niewydolności nerek. Zwiększoną śmiertelność u chorych na ZZSK powodują wady zastawkowe serca, amyloidoza wtórna oraz częste złamania. [1]

Obecna standardowa terapia

Możliwości terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu ZZSK obejmują stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kinezyterapii i metod fizykoterapeutycznych oraz dostawowych wstrzyknięć glikokortykosteroidów.

Leki modyfikujące przebieg choroby znalazły ograniczone zastosowanie w leczeniu ZZSK, gdyż nie udowodniono skuteczności metotreksatu w postaci osiowej i obwodowej choroby, natomiast sulfasalazyna jest zalecana wyłącznie u chorych ze zmianami w stawach obwodowych. [1]

Proponowana terapia

TNF – czynnik martwicy nowotworów odgrywa istotną rolę w patogenezie ZZSK. Wykazano wyraźnie zwiększone nacieczenie komórek jednojądrzastych wykazujących obecność mRNA dla TNF α w tkance chrzęstnej stawów krzyżowo-biodrowych oraz przyczepów ścięgnistych u chorych na ZZSK. [1]

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. [2]

Infliximab 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). Infliximab podawany jest we wlewie dożylnym, początkowo w 0, 14 i 42 dniu leczenia, potem co 8 tygodni, w dawkach zależnych od masy ciała. U chorych ważących od 40 do 60 kg należy podać 3 ampułki, u chorych ważących od 61 kg do 80 kg 4 ampułki, u chorych ważących od 81 kg do 100 kg 5 ampułek. Każda ampułka zawiera 100 mg infliksymabu. [3]

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. [4]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe wskazują na klinicznie istotną przewagę inhibitorów TNF α nad placebo w ciężkim ZZSK, opornym na standardowe leczenie w zakresie kontroli objawów choroby oraz jakości życia pacjentów, zwłaszcza komponentu fizycznego. [5,6]

Ponadto, poprzez porównanie pośrednie, dowody te wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami. W zakresie efektywności klinicznej terapii omawianymi preparatami są równorzędne. Efektywność kliniczna całej grupy inhibitorów TNF α w porównaniu do placebo wynosiła RR 2,80; 95% CI (2,11 – 3,71) dla osiągnięcia kryterium ASAS20 po 24 tygodniach leczenia, co oznacza niemal trzykrotnie większą szansę na osiągnięcie najmniejszej istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej inhibitory TNF α . [5,6]

W zakresie kryterium BASDAI, gdzie wskaźnik powyżej 5 oznacza ciężką, aktywną postać choroby kwalifikującą pacjenta do leczenia w programie, będącego również podstawą oceny efektów leczenia, średnia zmiana w ciągu 12 tygodni leczenia wyniosła 1,89; 95% CI (1,55 – 2,23). [1,5]

Bezpieczeństwo terapii

Badania kliniczne przeprowadzone na pacjentach chorych na ZZSK wykazały dobry profil bezpieczeństwa, porównywalny z placebo, podobny dla wszystkich inhibitorów TNF α . [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 α na rozwój nowotworów układu immunologicznego. [2,3,4]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Leczenie inhibitorami TNF α jest bardzo kosztowne. Roczny koszt terapii jednego pacjenta oscyluje wokół 60 tysięcy złotych i jest zależny przede wszystkim od ceny stosowanego leku. W przypadku infliksymabu, w grę wchodzi również waga pacjenta, według której wyliczana jest dawka leku. [6]

Angielski NICE, uznając równoważność kliniczną trzech preparatów, rekomenduje stosowanie etanerceptu i adalimumabu ze względu na lepszą efektywność kosztową wynoszącą ok. 57 tys. GBP/QALY, wobec 109 tys. GBP/QALY dla infliksymabu. [5] Infliksymab nie jest refundowany we Francji i w Finlandii.

Dodatkowe uwagi Rady

Intensywna rehabilitacja jest integralną częścią terapii w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, więc Rada uważa, że każdy pacjent leczony inhibitorami TNF α powinien przejść odpowiedni kurs rehabilitacji, co również powinno być warunkiem stosowania kolejnych kursów leczenia anty-TNF α w ramach programu terapeutycznego.

Koszty terapii anty-TNF α w chorobach reumatycznych obecnie znacznie przekraczają poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO i Rada wskazuje na potrzebę ich obniżenia.

Piśmiennictwo:

1. Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ „Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, 2009.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®.
5. NICE TA 143 Adalimumab, etanercept, and infliximab for ankylosing spondylitis, 2008.
6. Analizy farmakoekonomiczne przedstawione przez wnioskodawców.