



**Uchwała nr 26/08/2008 z dnia 9 czerwca 2008 r.  
w sprawie finansowania leflunomidu (Arava<sup>®</sup>)  
w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie leflunomidu na liście leków refundowanych, ponieważ leflunomid dostępny jest w programie lekowym, który umożliwia właściwą kontrolę kwalifikacji i prowadzenia pacjentów.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Leflunomid powinien pozostać dostępny w ramach programu lekowego. Kontrola kwalifikowania pacjentów do leczenia leflunomidem jest niezbędna, ze względu na:

- wysoką teratogenność tego leku (u wszystkich badanych zwierząt);
- długi okres (do dwóch lat) jego wypłukiwania z organizmu;
- niedostępność oznaczenia teratogennego metabolitu we krwi w polskich laboratoriach;
- znacznie częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych, zarówno przy porównaniu do placebo, jak i do alternatywnej terapii metotreksatem.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.01.2008r, w związku z wnioskiem o umieszczenie leku Arava<sup>®</sup> w wykazach leków refundowanych, złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej, o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem błony maziowej stawów, głównie rąk i stóp a także występowaniem zmian pozastawowych i powikłań narządowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, kalectwa i przedwczesnego zgonu. Najwyższa zapadalność przypada w okresie między 3. i 6. dekadą życia. Częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (3:1). Częstość występowania RZS na świecie wynosi ok. 1%. Szacuje się, że w Polsce choruje ok. 400000 osób, a co roku odnotowuje się od 8.000 do 16.000 nowych przypadków [1].

RZS jest chorobą nieuleczalną i przewlekłą. Celem leczenia jest eliminacja lub minimalizacja klinicznych objawów choroby (np. bólu, sztywności stawów), zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian w stawach (tzn. zapobieganie uszkodzeniom stawów, utracie funkcji stawów), zapobieganie niepełnosprawności oraz przywrócenie prawidłowej aktywności życiowej i zdolności do pracy, a w najlepszym przypadku uzyskaniu całkowitej remisji [2].

**Obecna, standardowa terapia**

W leczeniu RZS najczęściej stosowane są nesteroidowe leki przeciwzapalne (w terapii bólu) oraz leki modyfikujące przebieg choroby. Metotreksat, sulfasalazyna, leki antymalaryczne (chlorochina) oraz cyklosporyna stosowane są w monoterapii, jak również w terapii skojarzonej np. metotreksat z sulfasalazyną, metotreksat z sulfasalazyną i chlorochiną, czy metotreksat z cyklosporyną [3]. Stosowane są również terapie biologiczne (infliksymb, entanercept, adalimumab oraz rituksimab), które w Polsce finansowane są w ramach programów terapeutycznych.

## Proponowana terapia

Leflunomid, będący pochodną izoksazolu, jest lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, wskazanym w leczeniu u dorosłych pacjentów z aktywną postacią RZS oraz z aktywną postacią artropatii łuszczykowej.

Za działanie lecznicze odpowiedzialny jest aktywny metabolit leflunomidu - A771726, który wykazuje działanie antyproliferacyjne (zapobiega namnażaniu się limfocytów odpowiedzialnych za powstawanie stanu zapalnego poprzez zahamowanie dehydrogenazy dihydroorotanu, enzymu w szlaku syntezy pirymidyn *de novo*) i przeciwzapalne (poprzez hamowanie aktywności enzymu cyklo-oksigenazy COX-2). Po podaniu doustnym wchłania się w 82-95%. W dużym odsetku wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (wolna frakcja wynosi 0,62%) i może wypierać inne leki z połączeń z białkami osocza. Wydalanie leku jest powolne (okres połowicznego zaniku ( $t_{1/2}$ ) wynosi około 2 tyg.) i następuje równomiernie z kałem i z moczem. W razie konieczności przyspieszenia eliminacji substancji czynnej z organizmu zalecane jest stosowanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego.

Leflunomid jest lekiem podawanym doustnie. Leczenie rozpoczyna się od dawki początkowej 100 mg raz na dobę przez kolejne 3 dni. Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu RZS wynosi 20 mg raz na dobę. W uzasadnionych przypadkach (wystąpienie działań niepożądanych) dawkę podtrzymującą można obniżyć do 10 mg na dobę. Działanie leku widoczne jest zwykle 4-6 tyg. po rozpoczęciu leczenia. Stan chorego może poprawiać się przez następne 4-6 mies.

Przypuszcza się, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone, stąd też leflunomid jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. U kobiet w wieku rozrodczym wymagane jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie i do 2 lat po leczeniu (lub do 11 dni po okresie leczenia w przypadku zastosowania „procedury wymywania” cholestyraminą bądź węglem aktywowanym) [4].

## Skuteczność proponowanej terapii

Analiza skuteczności klinicznej wnioskodawcy i metaanaliza wyników badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wykazały, że leflunomid jest skuteczniejszy od placebo pod względem:

- odsetka pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 20, ACR 50 czy Paulus 20;
- poprawy jakości życia (ocenianej kwestionariuszem HAQ);
- liczby bolesnych i liczby obrzękniętych stawów;
- hamowania ogólnej aktywności RZS, redukcji poziomu wskaźników stanu zapalnego, zmniejszaniu dolegliwości bólowych, redukcji czasu trwania sztywności porannej.

Metaanaliza wyników badań RCT przedstawiona przez wnioskodawcę, bezpośrednio porównujących skuteczność leflunomidu z metotreksatem, nie wykazała znamienych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy grupami pod kątem większości analizowanych punktów końcowych. Jedynie jakość życia mierzona kwestionariuszem MHAQ była wyższa przy stosowaniu leflunomidu (WMD= -0,12; 95% CI: -0,20; -0,03; p=0,005). Tymczasem różnica jakości życia mierzonej kwestionariuszem HAQ okazała się statystycznie nieznamienna (WMD = 0,06 (-0,01; 0,12) p>0,05). Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź kliniczną wg kryterium ACR 50 i ACR 70 w pierwszym roku terapii był większy w grupie leflunomidu; jednak po drugim roku leczenia różnice skuteczności dla ACR50 i 70 przestały być znamienne statystycznie.

Ocena porównawcza leflunomidu w stosunku do sulfasalazyny oparta jest na pojedynczym badaniu klinicznym. Jakość życia, oceniana kwestionariuszem HAQ ulegała większej poprawie u otrzymujących leflunomid (WMD = -0,22 (95% CI: -0,31; -0,12); p<0,00001). W grupie leczonej leflunomidem, odsetek pacjentów osiągających poprawę wg kryteriów ACR20 jak i ACR50 po dwóch latach terapii był wyższy w porównaniu do leczonych sulfasalazyną (dla ACR 20 RR =1,37 (95% CI: 1,07; 1,75) p=0,01 a dla ACR 50 RR = 2,10 (95% CI: 1,25; 3,53) p=0,005).

## Bezpieczeństwo terapii

Leflunomid jest embriotoksyczny, teratogeny, nie wolno go stosować w ciąży, ma też ujemny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Ze względu na długi czas usuwania leku z organizmu istnieje konieczność stosowania u kobiet antykoncepcji podczas i przez dwa lata od jego stosowania.

Wyniki analizy efektywności klinicznej opartych na dostępnych badaniach RCT wskazują, że profil działań niepożądanych leflunomidu jest zbliżony do profilu działań niepożądanych metotreksatu i sulfasalazyny.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych przy stosowaniu leflunomidu, zawartych w analizie bezpieczeństwa przedstawionej przez wnioskodawcę należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty, zmiany śluzówki jamy ustnej, bóle brzucha), zaburzenia ze strony skóry i tkanki łącznej (wypadanie włosów, wyprysk, wysypka, świąd, suchość skóry). Ponadto wzrost parametrów wątrobowych (transaminaz, głównie AlAT), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny) łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, zaburzenia układu nerwowego (parastezje, ból głowy, zawroty głowy), osłabienie. W porównaniu do terapii metotreksatem, terapia leflunomidem znacznie częściej wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, nudności, objawy dyspeptyczne), przejściowym łysieniem, reakcjami na podłożu alergicznym (świąd i wysypki), wzrostem ciśnienia tętniczego. Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych częściej występowało u pacjentów leczonych metotreksatem niż leflunomidem.

EMA zwraca uwagę na rzadko występujące poważne działania niepożądane odnotowane w raportach otrzymanych po dopuszczeniu preparatu na rynek:

- poważne reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka),
- powikłania hematologiczne (w tym pancytopenia),
- reakcje ze strony wątroby (przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, zwłóknienie, niewydolność wątroby),
- reakcje ze strony układu oddechowego (śródmięszowa choroba płuc) [5,6].

## Koszty terapii

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie efektywności kosztowej wskazano, że włączenie leflunomidu do standardowej sekwencji terapeutycznej, w aktywnej postaci RZS, w perspektywie 25 lat terapii, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) kosztowałoby około 18,5 tys. zł; a uzyskanie dodatkowego roku życia z poprawą 20%, 50%, 70% według kryteriów ACR kosztowałoby odpowiednio około: 4,3 tys. zł, 7,8 tys. zł oraz 15 tys. zł.

## Wpływ na budżet płatnika

Według szacunków przedstawionych przez wnioskodawcę wprowadzenie leflunomidu na podstawową listę leków refundowanych, powinno spowodować wzrost wydatków NFZ na ten lek o nie więcej niż 15 mln zł, po ustaleniu stanu równowagi w 2010 roku oraz redukcję wydatków NFZ o 7,2 mln zł, na refundację innych leków modyfikujących przebieg choroby w RZS. Przedstawione szacunki mają ograniczoną wiarygodność.

## Piśmiennictwo

1. Poprawa Opieki nad Osobami Chorymi na Choroby Reumatyczne w Polsce poprzez zwiększenie dostępu do wczesnej diagnostyki i nowoczesnej terapii; Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Diagnostyki i Terapii Chorób Reumatycznych; sierpień 2006.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines; Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. Arthritis and Rheumatism. 2002;46:328- 46.

3. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2004;42:3-16.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava, EMEA.
5. Stanowisko EMEA (EMEA/31637/99) z dnia 25 października 1999 roku – dotyczy hematologicznych działań niepożądanych – pancytopenia.
6. Stanowisko EMEA (EMEA/31637/99) z dnia 12 marca 2001 roku – dotyczy hematologicznych działań niepożądanych – hepatotoksyczności.