

# Nákladová efektivita léčby revmatoidní artritidy inhibitory TNF- $\alpha$

V časopise Hospital Pharmacy Europe byl publikován článek, který se zabývá využitím inhibitorů TNF alfa u revmatoidní artritidy a jejich nákladovostí (Kennedy T et al. Cost effectiveness of TNF alfa inhibitors in RA. Hospital Pharmacy Europe 2012; 62:57-58. [www.hospitalpharmacyeurope.com](http://www.hospitalpharmacyeurope.com))

*V současné době je k dispozici celá řada biologických léčivých přípravků k terapii revmatoidní artritidy (RA) a prováděné observační studie pomohou informovat klinické lékaře o optimálním používání léku s ohledem na maximalizaci vložených ekonomických prostředků.*

## „Prozánětlivý cytokin TNF- $\alpha$ hraje klíčovou roli v rozvoji revmatoidní artritidy.“

S prevalencí přibližně 1% představuje RA výraznou zátěž pro společnost. Může postihnout člověka téměř v každém věku, ale především v období rozkvětu života, kdy by měla být intenzita práce i domácí produktivita nejvyšší. RA nezasahuje pouze klouby – často velmi agresivně – ale postihuje celé tělo včetně vnitřních orgánů, což nakonec vede k výraznému zkrácení jejich životnosti, pokud není onemocnění účinně léčeno.<sup>1</sup> U takové závažné systémové a progresivní choroby je frustrující, že se dlouhodobě projevuje neúčinnost léčby. Nejvýznamnější příčinou bylo pravděpodobně nepochopení základním patofyziologickým procesům, které vedou k rozvoji tohoto onemocnění.

## Inhibitory TNF

Vědecký pokrok vedoucí poznání hlavních mechanismů, které zprostředkovávají zánět při RA, vedl k objevení klíčové úlohy prozánětlivého cytokinu, tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), který se podílí na rozvoji RA. Identifikace tohoto cytokinu jako potenciálního terapeutického cíle vedla k rychlému rozvoji biologických léků, které by jej mohly potlačit. V současné době je pro použití v této indikaci k dispozici pět schválených inhibitorů TNF- $\alpha$ : etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliximab (Remicade), golimumab (Simponi) a certolizumab (Cimzia). Není pochyb o tom, že tyto látky jsou vysoce účinné, a to především v kombinaci s methotrexátem. Mnoho klinických studií přesvědčivě prokázalo jejich účinnost jak u pacientů, kteří neodpověděli na standardní chorobu modifikující antirevmatické

léky (DMARDs – disease-modifying antirheumatic drugs), tak u nově diagnostikovaných pacientů v rámci úvodní léčby, u kterých byl prokázán vyšší účinek těchto léčiv.<sup>2</sup>

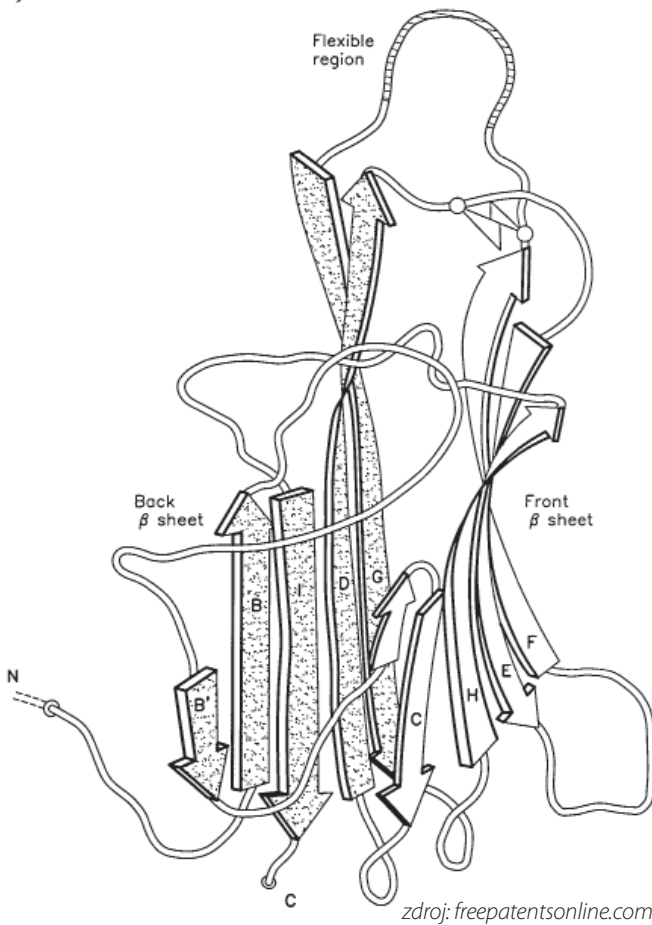
Rovněž není pochyb o tom, že tyto látky vyvolávají možné nežádoucí účinky. Termín „tumor nekrotizující faktor“ byl zvolen proto, že v laboratorních podmínkách je tento cytokin schopen spontánně zabít některé nádorové buňky. Chronická inhibice TNF tak může vést k rozvoji nového nebo návratu původního nádorového onemocnění. Podobně u zdravých jedinců je TNF- $\alpha$  produkován v odpověď na infekci a není

pochyb o tom, že chronická inhibice tohoto cytokinu vede k nadměrnému výskytu infekcí.<sup>3</sup> I když se ve většině případů jedná o snadno léčitelné bakteriální infekce, jsou pacienti užívající monoklonální protilátky TNFi (například infliximab) zvláště ohroženi reaktivací latentní tuberkulózy.

Klinické studie jsou pro schválení látky nezbytné z hlediska porozumění potenciální účinnosti nové látky a rovněž z hlediska hodnocení četnosti výskytu častých nežádoucích účinků. Pacienti zařazení do klinické studie nemusí svými charakteristikami vždy odpovídat typickým pacien-



Crystal Structure of TNF



tům, kteří navštěvují zdravotnická zařízení. Proto je nutné lépe porozumět používání nových léků v „reálném životě“. S ohledem na tuto skutečnost byly v mnoha zemích vytvořeny registry pro inhibitory TNF- $\alpha$  (TNFi) (a samozřejmě další biologické látky) používané v léčbě revmatických onemocnění. Dobrým příkladem toho je Britská společnost pro registr biologických látek v revmatologii.<sup>3</sup> Tento rozsáhlý registr pacientů s RA nezahrnuje pouze pacienty užívající TNFi, ale rovněž kontrolní skupinu pacientů se závažným onemocněním, kteří z různých důvodů užívají nadále standardní léčbu bez biologických látek. Jedná se o výraznou pomoc z hlediska posouzení potenciální úlohy léku, spíše než nemoci samotné. Takové registry mohou rovněž poskytnout důležité klíče k hodnocení efektivity nákladů přípravku v reálném životě.

### Efektivita nákladů

Jako lékaři zvažujeme hodnotu z hlediska proporcionality nákladů a přínosu. Není pochyb o tom, že pořizovací cena TNFi je vysoká, ale musíme pamatovat na to, že jejich přínos u závažných systémových onemocnění jako RA je rovněž mimořádně velký. V potaz se musí brát i výskyt nežádoucích účinků. V kontextu jakékoliv zdravotnické ekonomiky, kde nejsou zdroje neomezené, je často nutné učinit obtížné rozhodnutí – kdo může užívat jaký lék? Národní institut pro kvalitu zdravotnické péče Spojeného království (NICE) se snaží činit tato obtížná rozhodnutí na základě detailního postupu nezávislého na farmaceutickém průmyslu, který se snaží stanovit efektivitu nákladů v přepočtu na roky kvalitního života (QALY – quality-adjusted life years).<sup>4</sup> Institut NICE zvážil TNFi v léčbě RA v mnoha případech s ohledem na skutečnost, že se jedná o efektivní léčbu z hlediska nákladů, a doporučil jejich použití u pacientů se závažnou aktivitou onemocnění, kteří neodpověděli na standardní DMARDs, jako je methotrexát.<sup>5</sup>

## Komentář odborné redakce Edukafarmu

Bezpečnost biologické léčby je tématem v současnosti a také jedním z parametřů, které musíme brát v úvahu při racionálním využívání této ekonomicky velmi náročné léčby. SPC přípravků obsahujících protilátky proti TNF- $\alpha$  obsahují výčet těchto nežádoucích účinků: infekce a infestace, novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy), poruchy krve a lymfatického systému, poruchy imunitního systému, psychiatrické poruchy, poruchy nervového systému, poruchy oka, srdeční poruchy, cévní poruchy, respirační, hrudní a mediastinální poruchy, gastrointestinální poruchy, poruchy jater a žlučových cest, poruchy kůže a podkožní tkáň, poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň, poruchy ledvin a močových cest, poruchy reprodukčního systému a prsu. Tento velký výčet nežádoucích účinků vyplývá z vyvážení tohoto důležitého cytokinu z organismu prostřednictvím protilátek. Vyhodnocení přínosu léčby anti-TNF- $\alpha$  léků by tedy mělo vycházet jak z přímých nákladů na vlastní léčbu, tak by mělo zohledňovat incidenci popsanych nežádoucích účinků a alokaci finančních zdrojů na jejich řešení.

Optimálním řešením jak z hlediska farmakoekonomického, tak hlavně z hlediska medicínského je částečná blokáda TNF- $\alpha$ , respektive kvantitativní modulace tohoto cytokinu. Tato představa vychází z faktu, že TNF- $\alpha$  je cytokin se svými fyziologickými a pro organismus obrannými mechanismy (obrana před nádory, infekcemi atd) a jeho plná blokáda je logicky doprovázena nežádoucími účinky. Modulací účinku tohoto cytokinu v rozpětí fyziologických koncentrací bychom docílili jeho příznivé působení na úrovni fyziologické obranné reakce a zároveň bychom dosáhli snížení jeho nadměrné produkce, pozorované při některých autoimunitních onemocněních. Fyziologická koncentrace TNF- $\alpha$  má příznivý účinek pro organismus a zároveň není zatěžující. Těchto fyziologických koncentrací je možné docílit jemnou regulací pomocí nanogramových koncentrací cytokinů interleukinu 10 a protilátky v nanokonzentracích anti-interleukinu 1. Podávání těchto látek vede k regulaci produkce TNF- $\alpha$  a zároveň není doprovázeno nežádoucími účinky, jelikož se jedná o modulaci, nikoliv blokádu produkce.