

ANTI-TNF- α – NOVÉ PŘÍPRAVKY A NOVÉ ÚHRADY



MUDR. JANA SKOUPÁ
ČESKÁ FARMAKOEKONOMICKÁ SPOLEČNOST

Dne 1. 5. 2011 vstoupily na český trh dvě nové léčivé látky ze skupiny anti-TNF- α a nabyla právní moci revize léčivých přípravků zařazených do této referenční skupiny. Byl tak ukončen proces trvající řadu měsíců, který přinesl kromě dvou nových přípravků i snížení úhrady ve skupině přípravků stávajících.

KLINICKÝ A EKONOMICKÝ POHLED

Nově uvedenými léčivy jsou **CIMZIA** (certolizumab) a **SIMPONI** (golimumab). Obě látky jsou dostupné v injekční formě a aplikují se subkutánně, certolizumab každé 2 týdny, golimumab 12krát ročně.

byla prokázána ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích, do nichž byli zařazeni dospělí pacienti s aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (ACR) – studiích RAPID-1 a RAPID-2. Přibližně 60 % pacientů dosáhlo po 6 měsících, resp. po roce léčby odpovědi ACR 20 (zlepšení na úrovni 20 %) při aplikaci jednotlivé dávky 200 mg. Příznivá byla rychlost nástupu účinku, která se projevila již v prvním týdnu terapie, dosáhla maxima v týdnu 12.

a přetrvávala po celou dobu sledování. Obě studie prokázaly zpomalení progresy strukturálního poškození kloubů a zlepšení parametru HAQ, který vyjadřuje zlepšenou kvalitu života u pacientů s revmatoidní artritidou. Ve studii RAPID-1 a její otevřené extenzi bylo rovněž prokázáno přetrvávání účinnosti po dobu 100 týdnů od zahájení terapie. Nebylo prokázáno, že by se účinnost snižovala v čase, např. tvorbou neutralizačních protilátek. Účinnost přitom přetrvává v základní dávce (200 mg aplikované jednou za 2 týdny) bez potřeby její eskalace. Ve studiích bylo naopak prokázáno, že zvýšení dávky certolizumabu z 200 mg (jednou za 2 týdny) na 400 mg (jednou za 2 týdny) nepřináší signifikantní zvýšení účinnosti.



ilustrační foto: www.dlwallpapersite.com

CERTOLIZUMAB

Certolizumab je registrován v indikaci středně závažná až závažná revmatoidní artritida u dospělých pacientů, u kterých selhala předchozí terapie DMARD včetně methotrexátu. Optimálně je podáván v kombinaci s methotrexátem. Účinnost a bezpečnost certolizumabu

GOLIMUMAB

Golimumab je registrován v indikaci středně těžké až těžké revmatoidní artritidy (RA) (v kombinaci s methotrexátem), psoriatické artritidy (PsA) a ankylozující spondylitidy (AS). Předplněné injekční pero obsahuje 50 mg golimumabu, který je podáván vždy jednou v měsíci (optimálně ve stejný den). Pacienti s RA a nedostatečnou odpovědí na DMARD a/nebo methotrexát zahrnovala studie GO-FORWARD. Po 24 týdnech terapie bylo dosaženo odpovědi ACR 20 u přibližně 60 % pacientů, u 20 % léčených bylo dosaženo remise. Srovnatelné úspěšnosti na úrovni 60 % bylo dosaženo u pacientů, předtím neléčených anti-TNF- α , kteří byli hodnoceni ve studii GO-BEFORE. Studie GO-

Tabulka 1. Základní doporučené dávkování jednotlivých anti-TNF- α

Pozn.: Etanercept lze podávat i v dávce 50 mg 1x týdně.

	Dávky			
	Revmatoidní artritida	Psoriáza	Crohnova nemoc	Počet aplikací za rok
Infliximab	3 mg/kg à 8 týdnů	5 mg/kg à 8 týdnů	5 mg/kg à 8 týdnů	6, 5
Etanercept	25 mg 2x/týden	25 mg 2x/týden	–	104
Adalimumab	40 mg 1x/2 týdny	40 mg 1x/2 týdny	40 mg 1x/2 týdny	26
Certolizumab	200 mg 1x/měsíc	–	–	26
Golimumab	50 mg 1x/měsíc	–	–	12

Tabulka 2. Porovnání ročních nákladů na léčbu revmatoidní artritidy, Crohnovy nemoci a psoriázy jednotlivými anti-TNF- α

	Stanoveno ve SŘ v rámci revize úhrad		Přepočet z revize	mg aplikované za rok	Kč/rok	mg aplikované za rok	Kč/rok
	ODTD (mg)	Úhrada/ODTD	Úhrada/mg látky	Revmatoidní artritida		Psoriáza a CN (mimo etanercept)	
Infliximab	5,99	895,0006	149,4158	1 365	203 952,56	2 275	339 920,93
Etanercept	7,14	895,0006	125,3502	2 600	325 910,58	2 600	325 910,58
Adalimumab	2,90	895,0006	308,6209	1 040	320 965,73	1 040	320 965,73
Certolizumab	14,96	895,0006	59,8262	5 200	311 096,47	Not available	Not available
Golimumab	1,64	895,0006	545,7321	600	327 439,24	Not available	Not available

AFTER naopak zahrnovala pacienty, u kterých předchozí léčba anti-TNF- α nepřinesla očekávané výsledky (odpovídá druhé linii terapie). Léčba byla úspěšná (hodnoceno parametrem ACR 20) u 34 % léčených. Podobně příznivých výsledků bylo golimumabem dosaženo i v dalších dvou indikacích, kde byla prokázána signifikantně vyšší účinnost v porovnání s placebem. Velkou výhodou golimumabu je podávání 1krát měsíčně sofistikovaným perem s unikátními prvky, např. robustním tělem aplikátoru uzpůsobeným pro pacienty s postižením drobných kloubů ruky.

INFLIXIMAB, ETANERCEPT A ADALIMUMAB

Státní ústav pro kontrolu léčiv rozhodoval o výši úhrady těchto dvou přípravků v rámci pravidelné revize úhrad, do které byly kromě nich zařazeny i tři další již používané látky ze skupiny anti-TNF- α , a to infliximab, etanercept a adalimumab. V dokumentu „Rozhodnutí“ (čítajícím 122 stran!) je toto zdůvodněno absencí evidence rozdílné účinnosti jednotlivých léčiv ze skupiny anti-TNF- α . Klinické studie v terapii RA toto stanovisko potvrzují. Obecně je dosaženo ACR 20 na úrovni 60 % (50–71 %) ve všech placebem kontrolovaných studiích. Značné rozdíly v dosažení ACR 20 jsou ale patrné v placebových větvích registračních studií, kde se účinnost pohybuje v rozmezí 14 % až 30 % u jednotlivých léků. Tato skutečnost může svědčit pro ne zcela srovnatelné skupiny pacientů zařazené v jednotlivých studiích, a proto je porovnání nákladové efektivity pro celou skupinu složitější.

HODNOCENÍ Z POHLEDU REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Dalším nedostatkem provedené revize je skutečnost, že čtyři z pěti léčiv jsou podávány subkutánně a dávkovány nezávisle na tělesné hmotnosti, zatímco infliximab je podáván formou infuze v dávce dle tělesné hmotnosti. Infliximab tak může šetřit náklady u pacientů

s nízkou hmotností, zatímco u osob s vyšší tělesnou hmotností může být podání jiných látek (s fixním dávkováním) ekonomicky výhodnější. Zahraniční agentury (např. britský NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence) naproti tomu rozlišují pacienty podle tělesné hmotnosti, a může tak nastat situace, že nižší dávka (určená pro pacienty do určité tělesné hmotnosti) je považována za nákladově efektivní, zatímco vyšší dávka (u pacientů s vyšší hmotností) není doporučena pro zařazení do systému úhrad vzhledem k nesplnění parametrů nákladově efektivní intervence.

Dalším nedostatkem, dle mého názoru největším, je skutečnost, že revize byla hodnocena z pohledu jedné indikace, a to revmatoidní artritidy, zatímco ostatní indikace tří etablovaných látek (psoriáza a Crohnova nemoc) nebyly hodnoceny. Je třeba podotknout, že Státní ústav pro kontrolu léčiv nemohl v rámci zákona postupovat jinak a projevil značnou dávku kreativity v modelování tzv. obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD), aby byla zachována dostupnost léčiv a zároveň došlo k efektivnímu využití finančních zdrojů. Rozdíly v dávkování jsou patrné z tabulky 1, uvažující základní doporučené dávkování v jednotlivých indikacích.

Pokud se provede modelace základního dávkování na pacienta s hmotností 70 kg, zjistíme srovnatelné náklady všech tří léčiv u CN a psoriázy, ale nižší náklady pro pacienta s RA u infliximabu. Pro zachování objektivity je však třeba zmínit, že do kalkulace u infliximabu nejsou započteny náklady na vlastní infuzi a případná eskalace dávky ze 3 mg/kg na 5 mg/kg, ke které u části léčených dochází.

ZÁVĚREM

I tyto výsledky naznačují, že rozumným postupem by bylo individuální hodnocení všech léčiv zařazených do referenční skupiny, nebo alespoň vyčlenění infliximabu s jiným dávkováním a způsobem aplikace z referenční skupiny.

Literatura u autorů.