

A sclerosis multiplex kezelésében alkalmazott immunmoduláns szerek technológiai értékelése

Dr. Vittay Pál, Péter Tünde
ESKI Technológiai-értékelő Iroda

1051 Budapest,
Arany János utca 6-8.
Tel.: 354-5326
354-5327
Fax: 354-5337
Honlap: www.eski.hu

Háttér

- A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer gyulladáshoz vezető demyelinizációs betegsége
- SM léziók: perivaszkuláris monocita és limfocita infiltráció – szklerotikus plakkok
- Az SM dinamikus betegség, csaknem folyamatosan keletkeznek léziók
- Magyarországi prevalencia: 60-80 per 100 000 fő, incidencia: évente kb. 3-5 per 100 000 fő

Az SM klinikai formái

[Klinikailag izolált szindróma (CIS) / egyetlen demyelinizációs epizód]

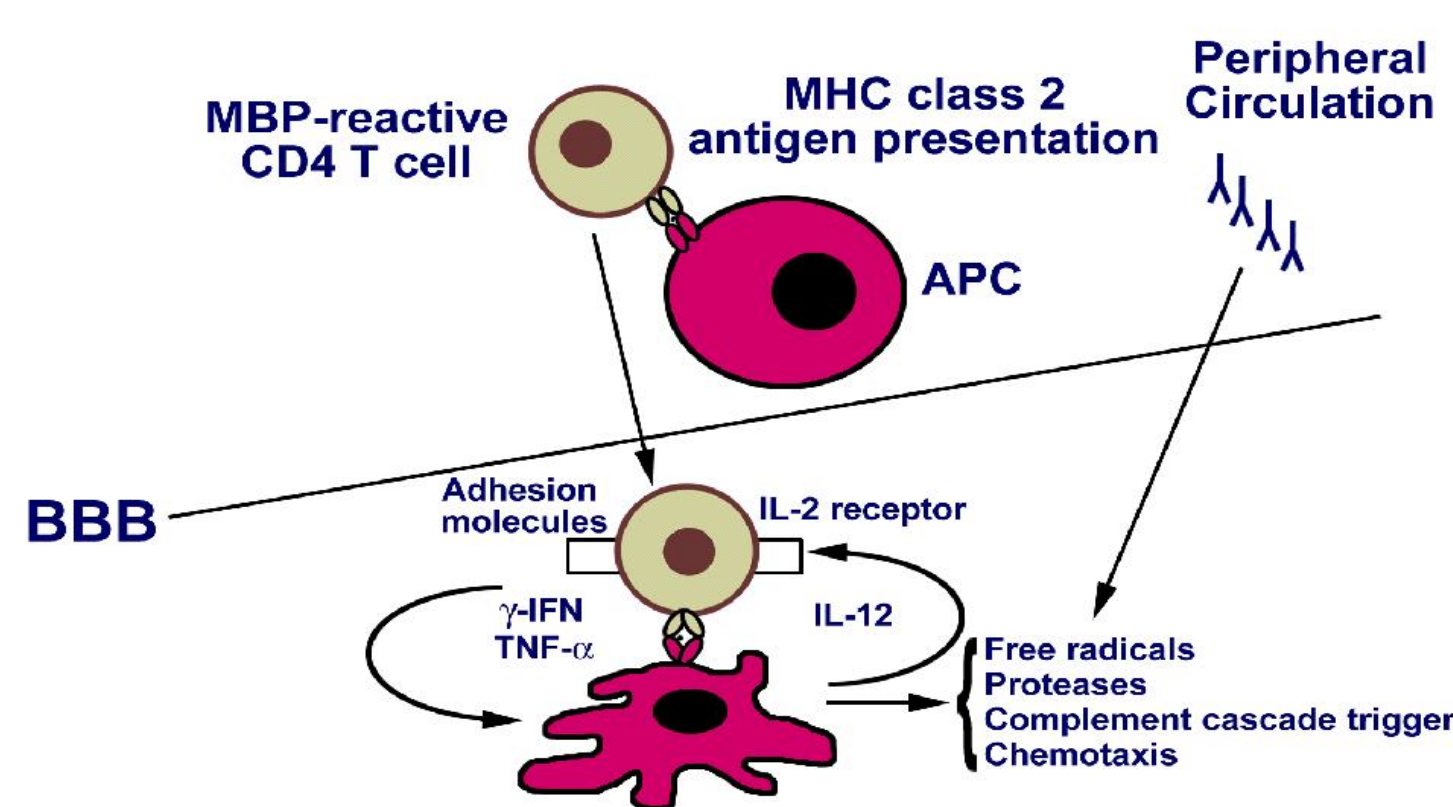
- elapszáló-remittáló (RRMS)
- Szekunder progresszív (SPMS)
- Progresszív-relapszáló (PRMS)
- Primer progresszív (PPMS)

A típusosan korai felnőtt korú betegek többsége (80-85%) egy monofázisos periódust (CIS) követően relapszáló-remittáló (RRMS) kórlefozással jellemzett szakaszba lép át, amelyet mintegy 10-15 év múlva követ az SPMS kialakulása. A PPMS a betegek kb. 10-20%-át, a PRMS <5%-át érinti. A PPMS indikációra jelenleg még nincsen engedélyezett gyógyszeres terápia.

Patomechanizmus

A betegség pontos kiváltó oka nem ismert, jóllehet valószínűsíthető, hogy egyfajta genetikai fogékonyság, valamint valamely környezeti kiváltó tényező (trigger) kombinációjáról lehet szó, amely egy már önmagát fenntartani képes olyan autoimmun folyamatot eredményez, ami a központi idegrendszer ellen irányuló rekurrens immun-attakkokhoz, ún. súbokhoz vezet. Bár az SM patogenezeise továbbra sem tekinthető minden részletében feltártnak, az 1. ábra igyekszik felvázolni annak néhány feltételezett elemét.

1. ábra: Demyelinizációs mechanizmusok



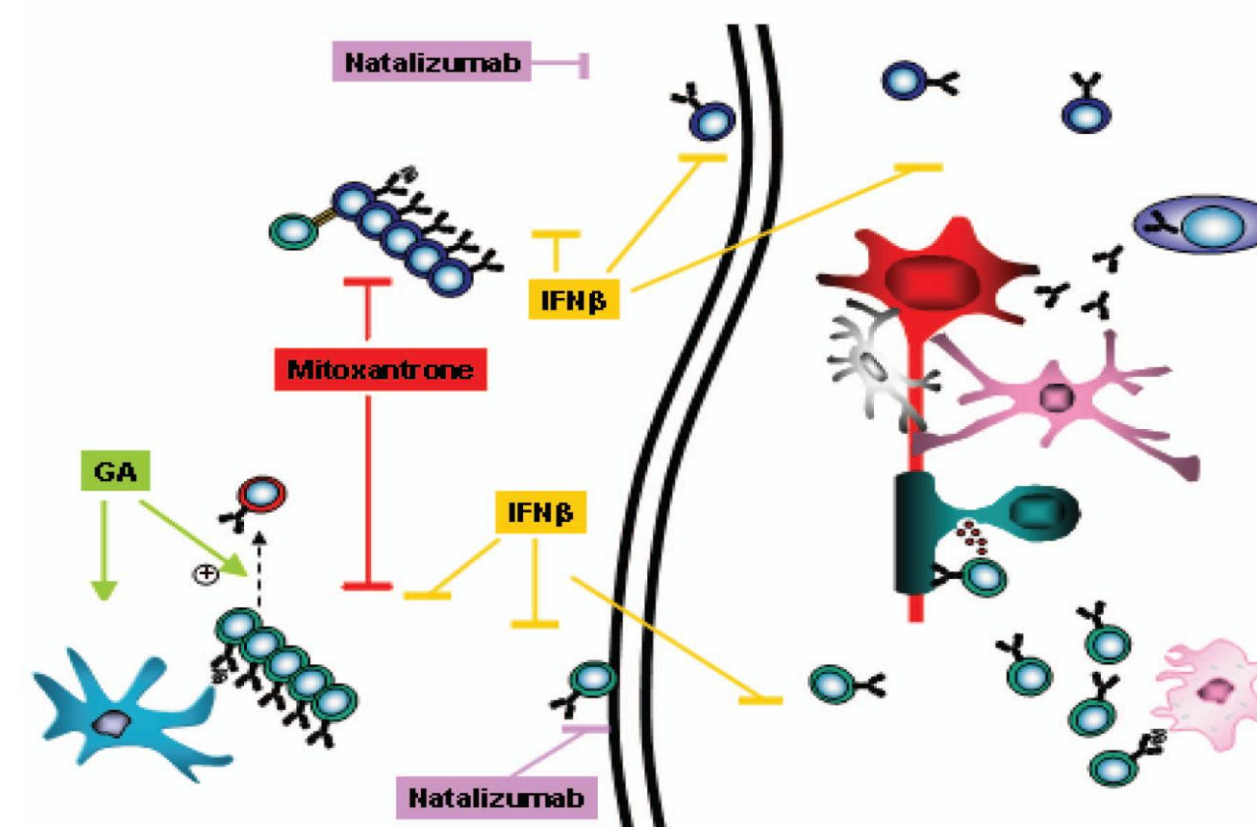
A periférián elhelyezkedő myelin-reaktív T-sejtek aktiválása után ezek adhéziós molekulákat expresszálnak, amely lehetővé teszi az áthaladásukat a vér-agy gáton. A T-sejtek az antigén-prezentáló sejtek (makrofágok, mikroglia vagy B-sejtek) tevékenységét követően aktiválódnak. A perivaszkuláris T-sejtek pro-inflammatorikus citokineket választanak el, egyebek között gamma-interferont (γ -IFN) és tumor nekrosis faktor alfát (TNF- α). Myelin-ellenes antitestek a periférián vagy intratekálisan is generálódhatnak.

Az SM terápiaja

Az SM gyógyszeres terápiaja alapvetően három kategóriába sorolható:

- tüneti kezelés
 - izom spaszticitás (baclofen, tiazinidin, benzodiazepinek, botulinum toxin)
 - hólyagműködés zavarai (prazosin, doxazosin; oxybutinin, tolterodin)
 - szexuális élet zavarai (sildenafil, tadalafil, vardenafil; yohimbin, apomorfin)
 - fáradtság és gyengeség (modafinil, amantadin, metilfenidát, pemolin; fluoxetin, sertralin)
 - tremor/ataxia (rimidone, propranolol, gabapentin)
 - depresszió (SSRI-k, TCA-k)
 - fájdalom (carbamazepin, gabapentin, amitriptylin, pregabalin)
- heveny relapszusok ellátása (kortikoszteroidok)
- a kórlefozás kedvezőbb irányba történő befolyásolása (betegségmódosító terápia), melynek fő célkitűzései a relapszusok gyakoriságának csökkentése, illetve a betegség progressziójának lelassítása
 - immunmodulátorok (IF, GA)
 - immunszuppresszánsok (mitoxantron)
 - monoklonális antitestek (natalizumab)

2. ábra: A jelenleg alkalmazott betegségmódosító terápia hatásmechanismusai



Az interferon-beta (IFN β , sárga) gátolja a leukocita proliferációt, az adhéziós molekulák expresszióját és a leukocita migrációhoz szükséges mátrix metalloproteinázok szekrécióját. A glatiramer acetát (GA, zöld) megváltoztatja az antigén-prezentáló sejtek (APC) általi antigén (Ag) prezentációt és elősegíti a T-helper (TH)-2 és FoxP3+ regulátoros T-sejtek (Treg) kifejlődését. A mitoxantron (piros) a sejtosztódás gátlásával csökkenti a fehérvérsejtek aktiválását és felszaporodását. A natalizumab (bíbor) gátolja a vér-agy gáthoz (BBB) történő adhéziót gátolja a 4-es típusú nagyon késői aktiváló antigén (VLA-4) blokkolásával.

Az SM betegek állapotának mérése

- Funkcionális állapot: Kurtzke-féle EDSS (Expanded Disability Status Scale)
- Neuroradiológiai képalkotó eljárások (MRI)
- Életminőség
 - Generikus eszközök HR-QoL (SF-36, SIP)
 - SM-specifikus instrumentumok (FAMS, LMSQL, DIP, QOL IMS, QOL QMS, MusiQOL, HAQAMS, MSIS-29, RAYS)
 - Hibrid eszközök (MSQOL-54, MSQOL-I)

Akronimák jelentése

MRI – mágnnes magrezonancián alapuló képalkotás, HR-QoL – betegséggel összefüggő életminőség, SF-36 – Medical Outcome Survey 36-item Short Form, SIP – Sickness Impact Profile, FAMS – Functional Assessment of Multiple Sclerosis, LMSQL – Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life, DIP – Disability Impact Profile, QOL IMS – Quality of Life Index in Multiple Sclerosis, QOL QMS - Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis, MusiQOL - Multiple Sclerosis International Quality of Life, HAQAMS – Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis, MSIS-29 - Multiple Sclerosis Impact Scale, RAYS – RAYS Quality of Life Questionnaire, MSQOL-54 - Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MSQOL-I - Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory

Általános egészség-gazdaságtani megfontolások az SM kezelésével kapcsolatban

- A betegségteher jelentős, ami a betegség progressziójával együtt fokozódik
- A betegség szociális terhei meghatározóak, lévén fiatal felnőttkorban kezdődik, és élethosszig tartó kezelést tesz szükségessé.
- Mind az ellátási (ápolási) költségek, mind a gyógyszeres kezelés költségei jelentősek.
- Társadalmi nézőpontból nem hagyható figyelmen kívül a kieső jövedelmek mértéke sem.

Problémák a betegségmódosító SM terápia egészség-gazdaságtani értékelésében

Egészség-gazdaságtani szempontból felmerülő bizonytalanságok az interferonok, valamint a natalizumab esetében:

- A kezelések hosszú távú hatása, a kezelés megszakítását követő betegség progresszió mértéke nem ismert.
- Az első demyelinizációs esemény (CIS) után megkezdett kezelés milyen mértékben késlelteti a klinikailag meghatározott SM kialakulását
- Rövid időtartamú klinikai vizsgálatok eredményeinek extrapolálásából nyert adatok milyen mértékben tükrözik a terápia valószínű hosszú távú eredményességét

Külföldi tapasztalatok

NICE technológia-értékelések:

- beta-interferonokat, valamint glatiramer acetátot nem tartják költséghatékonyknak (2002) {a közeljövőben várható újabb állásfoglalás a témakörben}
- gyors és súlyos lefozású SM esetében az NHS forrásainak költséghatékony felhasználásának tekinti a natalizumabot, a beta-interferonok utáni alkalmazás esetében azonban nem (2007)

Hivatkozások:

- Til Menge et al: Disease-Modifying Agents for Multiple Sclerosis; Drugs 2008;68(17): 2445-2468
- Michel Choffon: Mechanism of Action for Treatments in Multiple Sclerosis; Biodrugs 2005; 19(5): 299-308
- Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis; CNS Drugs 2008; 22 (10): 827-839
- NICE Technology appraisal guidance: Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. (2002 January)
- NICE Technology appraisal guidance: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. (2007 August)
- Christopher Bell et al: Cost-effectiveness of Four Immunomodulatory Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Markov Model Based on Long-term Clinical Data Journal of Managed Care Pharmacy Vol 13, No. 3, April 2007