



**Stanowisko nr 25/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r.
w sprawie finansowania imikwimodu (Aldara®) w leczeniu
rogowacenia słonecznego, raka podstawnocomórkowego skóry
oraz brodawek odbytniczo-płciowych**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych imikwimodu (Aldara®) w leczeniu powierzchownego raka podstawnocomórkowego skóry i brodawek odbytniczo-płciowych, potwierdzonych wcześniejszym badaniem histopatologicznym, w ramach wykazu leków refundowanych, w przypadkach przeciwwskazań do krioterapii i leczenia chirurgicznego. Ponadto, Rada rekomenduje finansowanie ze środków publicznych imikwimodu (Aldara®) w leczeniu rógowacenia słonecznego, w przypadku gdy wielkość lub liczba zmian ograniczają skuteczność i (lub) możliwość zastosowania innych metod leczenia. W leczeniu raka podstawnocomórkowego skóry Rada rekomenduje finansowanie ze środków publicznych imikwimodu (Aldara®) za odpłatnością ryczałtową, a w pozostałych wymienionych wskazaniach na poziomie 50%.

Uzasadnienie rekomendacji

Imikwimod, preparat dostępny w postaci kremu, jest skuteczny w leczeniu powierzchownego raka podstawnocomórkowego skóry, rógowacenia słonecznego oraz brodawek odbytniczo-płciowych, które to zmiany, ze względu na umiejscowienie, rozmiar lub przeciwwskazania nie mogą być leczone w inny sposób, zwłaszcza metodami zabiegowymi. Choć leczenie imikwimodem jest początkowo mniej skuteczne, to wiąże się ze znacząco niższą szansą nawrotu brodawek odbytniczo-płciowych w porównaniu do metod ablacyjnych. Ze względu na możliwość wystąpienia potencjalnie niebezpiecznych następstw leczenia omawianym preparatem, a także ze względu na szeroki wachlarz możliwości terapeutycznych, terapia imikwimodem powinna być prowadzona przez specjalistów doświadczonych w leczeniu powierzchownego raka podstawnocomórkowego skóry, rógowacenia słonecznego oraz brodawek odbytniczo-płciowych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008 roku, na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Rógowacenie słoneczne to zmiany skórne występujące w miejscach odsoniętych – na szyi, karku, twarzy, grzbietach rąk, które objawiają się w postaci suchych, szorstkich, przebarwionych,

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



hiperkeratocyticznych ognisk, lekko krwawiących przy próbie odwarstwienia. Rogowacenie słoneczne jest stanem przedrakowym, który u 1-16% pacjentów może przejść w raka kolczystokomórkowego skóry (ang. squamous cell carcinoma – SCC). U ok. 60% predysponowanej populacji powyżej 40 roku życia stwierdza się co najmniej jedno ognisko rogowacenia słonecznego. Brak dokładnych polskich badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania rogowacenia słonecznego. [1,3]

Rak podstawnokomórkowy (ang. basal cell carcinoma) jest miejscowo złośliwym nowotworem skóry o charakterystycznym obrazie klinicznym niegojącego się owrzodzenia otoczonego wałem naskórka. Jest to najczęstszy nowotwór skóry u osób rasy białej, występujący w Europie z częstością 10-100 przypadków na 100 tys. ludności. Średnia wieku chorych to ok. 60 lat. W Polsce, wskaźniki zapadalności na nieczerniakowe nowotwory skóry, w tym raka podstawnokomórkowego, są niedoszacowane, gdyż lekarze nie zgłaszają nowych przypadków tych nowotworów. [1,3]

Brodawki odbytniczo-płciowe, inaczej kłykciny kończyste, są kalafiorowatymi wykwitami skórnymi o charakterystycznym obrazie histopatologicznym, wywołanymi przez wirusa brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus, HPV). Jest to najczęstsza choroba przenoszona drogą płciową, dotykająca ok. 1% aktywnej seksualnie populacji USA. Kłykciny kończyste wywoływane są głównie przez typy 6 i 11 wirusa HPV, natomiast typy 16 i 18 mają potencjał onkogenny i są związane z rakiem szyjki macicy, rakiem sromu oraz rakiem żołądki. [2,3]

Obecna standardowa terapia

Leczenie rogowacenia słonecznego, raka podstawnokomórkowego oraz brodawek odbytniczo-płciowych opiera się na terapii miejscowej prowadzącej do fizycznego usunięcia zmiany. Można tego dokonać przez zabieg chirurgiczny, miejscowe działanie czynników fizycznych i chemicznych (krioterapia, laser), stosując terapię fotodynamiczną ALA-PDT lub MAL-PDT, miejscową chemioterapię 5-fluorouracylem lub stosując alkoholowy roztwór podofilotoksyny. Postępowaniem z wyboru jest zwykle zabieg chirurgiczny lub terapia fotodynamiczna, ale każdorazowo należy ocenić indywidualne wskazania i możliwości leczenia danego pacjenta. [1,2,3]

Proponowana terapia

Imikwimod jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej. Imikwimod nie posiada bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej, ale działa skutecznie przeciwwirusowo i przeciwnowotworowo in vivo, prawdopodobnie na drodze indukcji interferonu alfa i innych cytokin, co zostało zaobserwowane w badaniach na zwierzętach. W badaniach klinicznych wykazano indukcję interferonu alfa i innych cytokin w brodawkach narządów płciowych. Wykazano także wzrost poziomu interferonu alfa i innych cytokin w ustroju po miejscowym podaniu imikwimodu. [4]

Imikwimod jest zarejestrowany w miejscowym leczeniu brodawek kończystych (kłykciny kończyste) zewnętrznych narządów płciowych i okolic odbytu u dorosłych, powierzchownych ognisk raka podstawnokomórkowego (ang. *superficial basal cell carcinoma* - sBCC) u dorosłych, oraz rogowacenia słonecznego (ang. *actinic keratoses* – AKs) - bez cech przerostu i hiperkeratozy, o typowym przebiegu klinicznym - na twarzy lub owłosionej skórze głowy, u pacjentów z wydolnym układem immunologicznym, w przypadku gdy wielkość lub liczba zmian ograniczają skuteczność i (lub) możliwość zastosowania krioterapii oraz gdy inne metody miejscowego leczenia są przeciwwskazane lub nieodpowiednie. [4]

Aldara® dostępna jest w postaci kremu o 5% zawartości imikwimodu. [4]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe dotyczą porównania imikwimodu z placebo w leczeniu każdego z trzech analizowanych schorzeń, ale tylko w przypadku kłykciny kończyste przedstawiono również badania porównujące imikwimod z aktywnym leczeniem technikami ablacyjnymi. [3]

W przypadku rogowacenia słonecznego, imikwimod był istotnie skuteczniejszy od placebo w każdym z analizowanych punktów końcowych: całkowitym wygojeniu zmian po jednym lub dwóch czterotygodniowych kursach leczenia – OR odpowiednio 21,98 (95%CI: 2,27; 213,28)

oraz 9,82 (95%CI: 1,80; 53,53), częściowym wygojeniu zmian po dwóch kursach leczenia oraz całkowitym lub częściowym wygojeniu zmian u chorych z immunosupresją. [3]

Imikwimod jest istotnie skuteczniejszy od placebo w 6 tygodniowym leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry – OR 146,14 (95%CI: 69,3; 323,75) co oznacza, że szansa na całkowite wyleczenie jest 146 wyższa po zastosowaniu imikwimodu zamiast placebo. [3]

W przypadku kłykcin kończystych, imikwimod jest istotnie skuteczniejszy od placebo w przypadku całkowitego lub częściowego wyleczenia, ale nie ma przewagi nad placebo w przeciwdziałaniu nawrotom. W przypadku porównania do technik ablacyjnych – elektroauteryzacji, wymrażania ciekłym azotem, laseroterapii lub zabiegu chirurgicznego, imikwimod był istotnie mniej skuteczny w przypadku całkowitego wygojenia zmian – OR 0,16 (95%CI: 0,06; 0,36), ale z kolei istotnie lepiej zabezpiecza przed nawrotem w ciągu 6 miesięcy od leczenia. [3]

Bezpieczeństwo terapii

Imikwimod powoduje głównie miejscowe działania niepożądane: świąd, rumień, ból, pieczenie itd. Lek może również wywoływać ogólne działania niepożądane wynikające z jego immunomodulującego mechanizmu działania: bóle mięśni i stawów, zmęczenie oraz bóle głowy. W trakcie stosowania należy unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami. Imikwimod może zaostrzać stany zapalne skóry. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów z chorobami z autoagresji oraz u pacjentów po przeszczepieniach narządów. [4]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

W analizach: ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika, wnioskodawca przedstawił osobno wyliczenia dla każdego z trzech analizowanych wskazań, ale tylko w przypadku kłykcin kończystych porównywano imikwimod do aktywnego leczenia – w tym wypadku podofilotoksyną. [3]

W podstawowych scenariuszach, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) dla całkowitego wyleczenia wyniósł w przypadku rógowacenia słonecznego ok. 900 zł., dla raka podstawnokomórkowego skóry ok. 1200 zł., a w przypadku brodawek odbytniczo-płciowych ponad 5,5 tys. zł. [3]

Wprowadzenie refundacji imikwimodu na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o co najmniej 1,9 mln zł w pierwszym roku refundacji, ok. 2 mln w drugim i ok. 2,3 mln zł. w trzecim. [3]

Francuski HAS rekomenduje finansowanie imikwimodu we wszystkich trzech wskazaniach, pod warunkiem prowadzenia leczenia przez stosownego specjalistę. Szkockie SMC rekomenduje finansowanie imikwimodu w leczeniu rógowacenia słonecznego oraz raka podstawnokomórkowego skóry pod warunkiem prowadzenia leczenia przez stosownego specjalistę oraz ścisłego przestrzegania wskazań rejestracyjnych.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko eksperckie prof. Andrzeja Kaszuby, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Dermatologii
2. Stanowisko eksperckie prof. Jerzego Stelmachowa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Ginekologii Onkologicznej
3. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aldara