



**Stanowisko nr 45/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych beksarotenu
(Targretin®) w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego beksaroten (Targretin®) w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Brak jest przekonujących dowodów na efektywność kliniczną beksarotenu w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych w przeciwieństwie do udokumentowanych, licznych i częstych, działań niepożądanych tego preparatu. Analizy ekonomiczne, wobec słabych dowodów na efektywność kliniczną terapii beksarotenem, nie mogły być wiarygodne i służyć za podstawę dla podejmowania pozytywnych decyzji refundacyjnych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7013-1/CK/08 z dnia 28 lipca 2008r.), na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. Komplet dokumentacji dostarczono do AOTM 10 marca 2009r.

Problem zdrowotny

Skórne chłoniaki z komórek T (Cutaneous T-cell Lymphomas, CTCL) są złożoną klinicznie grupą chorób limfoproliferacyjnych, dotyczących pierwotnie skóry. Najczęstszą postacią CTCL jest ziarniniak grzybiasty i zespół Sezarego.¹

Ziarniniak grzybiasty (MF) jest chorobą o stosunkowo łagodnym przebiegu i klinicznie przebiega w 3 stadiach: rumieniowym, naciekowym i guzowatym. Średni okres przeżycia w stadium I i II wynosi 12 lat. W stadium III pojawiają guzy, które mają tendencję do rozpadu. Następnie dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych.¹

Na obraz zespołu Sezarego (SS) składa się: erythrodermia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych oraz obecność komórek Sezarego we krwi (powyżej 5%). Mogą również występować łysienie, onychodystrofia, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp. Choroba ta szybko postępuje, średnie 5-letnie przeżycie wynosi 11%.¹

Obecna standardowa terapia

Postępowanie w CTCL jest zróżnicowane w zależności od rodzaju nowotworu oraz stopnia jego zaawansowania.²

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



W przypadku MF, w okresie wstępnym stosuje się fototerapię – PUVA, UVB, NBUVB, RePUVA; w okresie naciekowym fototerapię w połączeniu z nitrogranulogenem (mechloretamina) a także naświetlania szybkimi elektronami 3000-320 cGy. W okresie guzowatym – wykorzystuje się powyższe terapie, dodając leczenie biologiczne (IFN α) lub różne schematy chemioterapii: CHOP, COP, MEV.²

W zespole Sezary`ego, początkowo wykorzystuje się kombinację fototerapii i leczenia biologicznego (PUVA + IFN α), potem fotoferezę, kombinację leukeranu z prednisolonem. W późniejszych okresach zastosowanie mają programy chemioterapeutyczne (CHOP), denileukin-difitox oraz naświetlania szybkimi elektronami.²

Proponowana terapia

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α , β i γ . W wyniku aktywacji receptorów pobudzone zostają czynniki transkrypcyjne, które regulują takie procesy jak: \pm różnicowanie i namnażanie komórek, apoptozę, wrażliwość na insulinę. In vitro beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczejących się. In vivo beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu CTCL.³ nie jest znany.

Leczenie beksarotenenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL. Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m² pc./dobę. Kapsułki Targretin należy przyjmować doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku.³

Skuteczność proponowanej terapii

Brak jest jednoznacznych dowodów na efektywność kliniczną beksarotenu w analizowanym wskazaniu. Przedstawione dowody naukowe były niskiej wiarygodności: brak było prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań z grupą kontrolną, badane populacje pacjentów były relatywnie małe, stwierdzono dużą utratę pacjentów z badań, brak również porównań beksarotenu z innymi terapiami stosowanymi w CTCL.⁴

Nie udowodniono wpływu beksarotenu na śmiertelność ogólną leczonych pacjentów.⁴

We wczesnym okresie choroby, 50-67% pacjentów wykazywało odpowiedź na leczenie, a mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 30 tyg. (95% CI 1,1-30 tyg.). W stadium zaawansowanym, odpowiedź na leczenie uzyskiwano już tylko u 32-57% pacjentów, ale mediana czasu do progresji wydłużała się do 42,7 tyg. (95% CI 8,1-42,7 tyg.).⁴

Podane wyniki należy traktować orientacyjnie.

Bezpieczeństwo terapii

U 109 chorych na CTCL otrzymujących lek w zalecanej dawce początkowej 300 mg/m² pc./dobę najczęstsze działania niepożądane były następujące: hiperlipidemia – głównie podwyższone triglicerydy (74%) niedoczynność tarczycy (29%), hipercholesterolemia (28%), bóle głowy (27%), leukopenia (20%), świąd (20%), astenia (19%), wysypka (16%), złuszczejące zapalenie skóry (15%) oraz ból (12%).³

Blisko 20% pacjentów biorących udział w badaniach z użyciem beksarotenu zostało wycofanych z tych prób klinicznych z powodu nasilonych działań niepożądanych, z czego blisko 16% była związana z lekiem.⁵

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analizy ekonomiczne i wpływu na budżet zostały opracowane pomimo braku opisu programu terapeutycznego, mogą więc być traktowane jedynie orientacyjnie i nie można na ich podstawie podejmować decyzji refundacyjnych.

Analiza ekonomiczna, w postaci analizy minimalizacji kosztów, oparta była na nieuzasadnionym założeniu o podobnej efektywności klinicznej terapii beksarotenem oraz różnych schematów chemioterapii lub leczenia biologicznego. Zdaniem autorów, stosowanie beksarotenu wiązało się z dodatkowym kosztem 37-45 tys. zł w ciągu 16 tygodni, w zależności od przyjętego komparatora.⁴

Analiza wpływu na budżet była nieaktualna, oparta na nieuzasadnionych założeniach obniżających rzeczywiste koszty terapii beksarotenem. Finansowanie beksarotenu na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi kosztami rzędu 4,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 1,4 mln w drugim i trzecim roku refundacji.⁴

SMC rekomenduje beksaroten w II rzucie leczenia w zaawansowanym stopniu CTCL (IIb, III) u pacjentów z niepowodzeniem terapii miejscowej i przynajmniej jednym leczeniu ogólnym.⁶

Biorąc pod uwagę nieudowodnioną efektywność kliniczną oraz niezadowalający profil bezpieczeństwa beksarotenu, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Grzanka A., Placek W; Współczesna diagnostyka skórnych chłoniaków T-komórkowych; Postępy Dermatologii i Alergologii XXI; 2004/5
2. Stanowisko eksperckie prof.Andrzeja Kaszuby, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin
4. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
5. EMEA Scientific Discussion. Targretin 2005
6. Scottish Medicines Consortium. Summary of Recommendation. Bexarotene capsules Targretin® (No. 14/02) Elan Pharma. 8 November 2002