



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 267/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary’ego, przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia beksarotenem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Lek jest wysoce toksyczny, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: beksarotenu (Targretin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C84 - obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T, C84.0 – Ziarniniak grzybiasty, C84.1 – choroba Sezary’ego, C84.5 – inne i nieokreślone chłoniaki T, C85.7 – inne określone postaci chłoniaka niezziarnicznego.

W zleceniu MZ nie sprecyzowano postaci beksarotenu, który występuje w formie doustnej oraz maści do stosowania miejscowego. Ze względu jednak na fakt, że otrzymane dane NFZ dotyczące zgód na leczenie dotyczą jedynie formy doustnej, w niniejszym opracowaniu uwzględniono tylko doustną postać beksarotenu.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).



## Problem zdrowotny

Skórne chłoniaki z komórek T (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), są heterogenną grupą nowotworów wywodzących się z klonalnego nacieku limfocytów T-pomocniczych T i których pierwotnym i dominującym klinicznie umiejscowieniem jest skóra. Skórne chłoniaki z komórek T są złożoną klinicznie grupą chorób limfoproliferacyjnych o różnym stopniu złośliwości.

CTCL stanowią ok. 65% chłoniaków skórnych. Częściej występuje u płci męskiej (ok. 2:1), najczęściej u osób pomiędzy 40 a 60 rż. W 2011 roku, według Krajowego Rejestru Nowotworów, 237 osób zachorowało za chłoniaka skórny z komórek T, 111 – zmarło.

Najczęstszą postacią pierwotnych chłoniaków skóry jest ziarniniak grzybiasty (Mycosis fungoides – MF) obejmujący ponad 50% wszystkich przypadków CTCL. Cechuje się ewolucją zmian skórnych od rumieniowych, przez nacieki i guzy, do uogólnienia procesu chorobowego z zajęciem węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych. Przebieg choroby jest wieloletni.

Drugą co do częstości występowania postacią skórnego chłoniaka z komórek T jest zespół Sezary'ego (SS). U chorych z SS obserwuje się erytrodermię (zajęcia całej powierzchni skóry) i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych oraz występowanie we krwi komórek nowotworowych, zwanych komórkami Sezary'ego (powyżej 5%). Może występować łysienie, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp oraz zmiany paznokciowe.

Przyjmuje się, że proces nowotworowy musi być ograniczony do skóry przez 6 mies., aby rozpoznać CTCL. Diagnostyka CTCL jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w które powinni być zaangażowani nie tylko lekarze dermatolodzy, ale również onkolodzy, hematolodzy i specjaliści patomorfologów.

Jak dla większości nowotworów, leczenie CTCL zależy od stadium choroby i może składać się z:

- terapii miejscowej, w tym chemioterapii,
- PUVA,
- radioterapii,
- terapii z zastosowaniem wiązki elektronowej (EBT),
- chemioterapii dożylniej lub doustnej (w przypadku zaawansowanego stadium choroby).

Średni okres przeżycia w stadium I i II MF wynosi 12 lat. Zespół Sezary'ego pojawia się częściej u osób starszych, postępuje szybko, a średnie przeżycie 5-letnie wynosi zaledwie 11%. W przypadku zajęcia narządów wewnętrznych mediana czasu przeżycia wynosi 2,5 roku. Ogółem, najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z chłoniakami skórnymi z komórek T stanowią zakażenia wtórne do zaburzeń odporności. Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, a całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, z grupy retinoidów, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co przemawia za tym, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR. In vitro beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczających się. In vivo beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórny T-komórkowego (ang. CTCL).

Targretin został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórny T komórkowego, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

Produkt leczniczy Targretin w postaci doustnej nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Rocznie wydawanych jest kilkanaście zgód na leczenie beksarotenenem w zakresie kodów z grupy C84.

W 2009 roku był już oceniany w AOTM. Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne uruchomienie programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórnych z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, leczenie skórnych chłoniaków z komórek T zależy od stadium zaawansowania i linii leczenia. Zastosowanie znajdują różnorodne terapie: miejscowe, PUVA, radioterapia, chemioterapia (miejscowa, doustna, dożylna).

W ramach katalogu chemioterapii, ze środków publicznych są w Polsce refundowane: asparaginasum, bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyt, dacarbazine, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, ifosfamidum, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargase, rituximabum, thiopetum, tioguaninum, vinblastinum, vincristinum w całej grupie C48 oraz gemcytabinum w obwodowym i skórnym chłoniaku z komórek T w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beksarotenu w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T.

Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury, w celu odnalezienia badań pierwotnych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla poszczególnych subpopulacji.

Odnaleziono 1 systematyczne opracowanie wtórne (Weberschock 2012) dotyczące oceny efektywności klinicznej różnych terapii, w tym beksarotenu u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym, w każdym stadium. Do przeglądu włączono 14 RCT obejmujących 675 pacjentów; 11 badań dotyczyło pacjentów w stadium IA do IIB. Uwzględnione badania dotyczyły terapii miejscowej (imiquimod, peldesine, hypericin, nitrogenmustard), iniekcji do wnętrza zmiany (interferon), fototerapii (PUVA, ECP, światło widzialne), terapii doustnej (acitretin, bexarotene, methotrexate), systemowej terapii dożylną (denileukin diftitox), skojarzenia chemioterapii i radioterapii wiązką elektronów, iniekcji domięśniowych (transfer factors). 9 badań oceniało interwencje w porównaniu z aktywnym komparatorem, w 5 grupę kontrolną stanowiło placebo. Jakość włączonych badań oceniono nisko, głównie ze względu na: metodykę badania, utracone dane (średnia utrata z badania wyniosła 26%), małą liczebność prób (4-103 pacjentów; 8 badań z N<50), krótki okres obserwacji (większość <12 mies.).

Analiza wyników włączonych badań wykazała, iż min. 90% poprawa (clearance) wystąpiła u 0-83% przypadków, a min. 50% poprawa (improvement) u 0-88%. W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w zakresie takich punktów końcowych, jak: disease-free intervals, nawrót czy całkowite przeżycie (OS). Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych została powiązana z zastosowaną interwencją. Terapia systemowa, a zwłaszcza chemioterapia skojarzona z wiązką elektronową, beksaroten czy denileukin diftitox, charakteryzowały się zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią miejscową oraz ukierunkowaną na skórę.

Autorzy konkludują, iż na podstawie odnalezionych doniesień naukowych nie jest możliwe porównawcza ocena interwencji stosowanych w MF. Wydaje się, że, w obliczu możliwych poważnych działań niepożądanych i niepewnej skuteczności, we wczesnych stadiach choroby, leczenie należy rozpoczynać od terapii miejscowych i ukierunkowanych na skórę. Bardziej agresywne terapie mogą dawać lepsze rezultaty, ale także częstsze i poważniejsze działania niepożądane, dlatego powinny być

stosowane z ostrożnością. Najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów, zarówno we wczesnych, jak i wyższych stadiach choroby, jest udział w badaniach klinicznych.

W zakresie beksarotenu do przeglądu Weberschock 2012 włączono 2 badania: Duvic 2001A oraz Guitart 2002, które nie zostało opublikowane. W badaniu Duvic 2001A, min. 90% poprawa nie wystąpiła u żadnego pacjenta w grupie przyjmującej niską dawkę, zaś w grupie przyjmującej wysoką dawkę odsetek wyniósł 14%. Min. 50% poprawa wystąpiła u 20% i 58% pacjentów w nisko- i wysokodawkowej grupie, odpowiednio. Nawrót choroby po częściowej remisji nastąpił u 0/3 pacjentów w grupie niskodawkowej i u 7/25 w grupie wysokodawkowej. W trakcie badania oraz do 4 tyg. po zakończeniu nie odnotowano żadnego zgonu. 3 pacjentów zmarło z powodu infekcji lub progresji choroby w okresie do 3 miesięcy od ukończenia badania. W badaniu Guitart 2002 nie obserwowano istotnie statystycznych różnic między nisko i wysokodawkową grupą w zakresie 90% poprawy, 50% poprawy oraz odsetka nawrotu choroby. Mediana disease-free interval (oceniana 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) wyniosła 155 dni dla grupy niskodawkowej i 103 dni dla wysokodawkowej. Nie obserwowano zgonów w trakcie okresu obserwacji.

W zakresie bezpieczeństwa, Duvic 2001 raportuje takie działania niepożądane jak: podwyższenie poziomu hormonów, osłabienie, dreszcze, bóle głowy, infekcje, ból, ból brzucha, biegunka, nudności, niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, leukopenia, hipercholesteremia, hiperlipidemia, wzrost LDH, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, łuszczenie się skóry, świąd, wysypka, zaburzenia skóry. Po cross-over grupy niskodawkowej do wysokodawkowej obserwowano zwiększenie częstości wszystkich działań niepożądanych. Odnotowano także 3 przypadki ostrego zapalenia trzustki z powodu masywnej hiperlipidemii w ramionach terapii wysokimi dawkami. Ponadto, zmętnienie soczewki bez utraty ostrości wzroku stwierdzono u 2 z 58 uczestników (3%) w badaniu (nie podano, w którym ramieniu). W badaniu Guitart 2002 tylko dla hipercholesterolemii i hipertriglicydemii obserwowano zwiększoną istotnie statystycznie częstość ich występowania w grupie wysokodawkowej. Poza tym obserwowano: nadwrażliwość na światło, nudności, zaparcia, zmęczenie, świąd, bóle stawów, zapalenie nosogardzieli, bóle głowy, bezsenność.

Do analizy włączono także 3 badania pierwotne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii beksarotenem w populacji:

- MF stadium IB-IIA (Whittaker 2012),
- CTCL stadium IB-IIA (Duvic 2001A),
- CTCL stadium IIB-IVB (Duvic 2001B).

W jedynym odnalezionym badaniu RCT III fazy, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania terapii kombinowanej PUVA + beksaroten w porównaniu do aktywnej kontroli (tylko PUVA) w populacji pacjentów z MF w stadium IB-IIA. Pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. odpowiedź ogółem (CCR + PR), obserwowano u 71% pacjentów w grupie PUVA i 77% w grupie PUVA+beksaroten ( $p=0,57$ ), a mediana czasu trwania OR wyniosła odpowiednio: 9,6 mies. i 5,8 mies. ( $p=0,33$ ). Kompletną klinicznie odpowiedź (CCR) uzyskało natomiast 22% pacjentów leczonych PUVA i 31% pacjentów leczonych PUVA+beksaroten, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wyniosła 10,68 mies. i 3,81 mies., odpowiednio ( $p=0,73$ ). Obserwowane zdarzenia niepożądane były akceptowalne; toksyczność 3-4 stopnia występowała w pojedynczych przypadkach, w obydwu ramionach badania. W grupie terapii skojarzonej zanotowano jednak większą utratę pacjentów z powodu toksyczności.

Badanie II/III fazy Duvic 2001A, objęło m.in. 28 pacjentów leczonych beksarotenem w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>. Odpowiedź ogółem (CCR + PR) raportowano u 54% pacjentów, nie stwierdzono przy tym różnic pomiędzy stadiami choroby, wiekiem, płcią czy rasą. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 8,1 tyg. (zakres: 3,9; 16,3), a mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. CCR zaobserwowano u zaledwie 7% pacjentów. W okresie obserwacji (nie podano), u 2 pacjentów na 15, którzy odpowiedzieli na leczenie, zaobserwowano progresję choroby, a mediana czasu do wystąpienia progresji wyniósł 30 tyg. (zakres: 1,1; 30,0). W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano: hiperlipidemię (71%) i hipercholesterolemię (36%), ból głowy (46%), niedoczynność tarczycy (29%), nudności (25%), świąd (21%). Autorzy badania określają beksaroten jako dobrze tolerowany, a hiperlipidemię i hipercholesterolemię radzą monitorować i stosować terapię przeciwlipidową jako towarzyszącą terapii beksarotenem.

W badaniu II/III fazy Duvic 2001B, oceniano efektywność beksarotenu w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> u 56 pacjentów. Odpowiedź na leczenie (CCR+PR) obserwowano u 45% pacjentów; CCR tylko u 2%. Wskaźnik odpowiedzi był podobny niezależnie od wieku, płci czy rasy. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 180 dni (zakres: 14 - 197). Odpowiedź w zakresie manifestacji skórnych obserwowano w przypadku każdego stadium choroby: 57% (stadium IIB), 32% (stadium III), 44% (stadium IVA) oraz 40% (stadium IVB). U 36% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, doszło do progresji choroby w trakcie okresu obserwacji badania (nie podano), a mediana czasu do progresji wyniosła 299 dni (zakres: 57 - 299). Poprawę obserwowano także w zakresie takich punktów końcowych jak: zajęcie skóry, powiększenie węzłów chłonnych, guzy skórne, świąd, jakość życia. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, niedoczynność tarczycy i ból głowy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA, nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania beksarotenu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Odnaleziono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: Malone 2013, dotyczącą opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL. Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji, wyniki przedstawiono na podstawie informacji zawartych w abstrakcie.

Analizę Malone 2103 przeprowadzono z perspektywy płatnika za świadczenia w warunkach amerykańskich, z wykorzystaniem modelu MonteCarlo. Za miernik skuteczności posłużył odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (całkowicie lub częściowo), który uzyskano z przeglądu badań. Uwzględniono koszty leków, ich podania, koszt procedury ECP w Medicare, koszty działań niepożądanych.

Wśród dostępnych metod leczenia CTCL najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do interferonu osiągnęła ECP (\$50,890/skuteczną odpowiedź ogółem). Beksaroten oraz vorinostat zostały zdominowane przez  $\alpha$ -interferon.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście zgód na leczenie beksarotenenem pacjentów z CTCL, a koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), waha się od 85 tys. do 1,2 mln złotych. Format przekazanych danych nie pozwala jednak jednoznacznie ustalić ani liczby pacjentów objętych leczeniem, ani średnich kosztów terapii.

Na podstawie powyższych niepewnych informacji nie było możliwe oszacowanie wpływu na budżet płatnika utrzymania refundacji beksarotenu w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych uwzględniających ocenianą technologię, w tym 2 polskie oraz zalecenia wydane przez Prescrire.

Odnalezione wytyczne najczęściej dotyczą ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego. Beksaroten pojawia się w nich zarówno w I jak i II linii leczenia, praktycznie we wszystkich stadiach choroby, jako jedna z opcji terapeutycznych. Może być stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z interferonem alfa, PUVA, fotoferezą lub radioterapią.

W przypadku chłoniaków CD30+ wytyczne wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania beksarotenu.

Polskie zalecenia Polskiej Unii Onkologii z 2011 r., w części poświęconej leczeniu MF i SS wymieniają beksaroten w maści, natomiast nie wymienia się postaci doustnej. Przytacza się jednak zalecenia EORTC, w których wymienia się beksaroten jako opcję leczenia w II linii MF w stadium IA-IIB, I linii MS w stadium IVA i IVB oraz w II linii SS.

Wytyczne Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 r. rekomendują beksaroten w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> jako potencjalną opcję terapeutyczną leczenia I i II linii dla pacjentów chorych na: MF opornych na leczenie, we wszystkich stadiach IA-IIA, IIB-IVB, III; oraz SS w stadium III, IVA. Zaleca się dodatkowo kojarzenie terapii z fotoferezą pozaustrojową i INF $\alpha$ .

Prescrire (2002 r.) podsumowuje lek jako wysoko toksyczny, z niepewną skutecznością i stwierdza brak powodów do stosowania go.

W rekomendacjach zwraca się uwagę na konieczność monitorowania gospodarki lipidowej oraz hormonów tarczycy.

Odnaleziono 2 rekomendacje finansowe: szkocką i francuską. Obydwie zalecają włączenie preparatu Targretin na listę leków refundowanych, w leczeniu w zaawansowanym CTCL, u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu beksaroten (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- DS-431-34/2013, grudzień 2013 r. r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 30 grudnia 2013r.