

Targretin[®] (beksaroten)

w leczeniu chorych

*z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym,
z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę VP Valeant Sp. z o.o. sp. j.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 września 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	7
1. Analiza kliniczna	10
1.1. Cel opracowania	11
1.2. Metodyka	11
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	11
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	16
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	16
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	16
1.2.5. Analiza statystyczna.....	17
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	18
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	23
1.5. Badania bez randomizacji.....	25
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań	25
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	29
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	36
1.5.1. Skuteczność kliniczna	40
1.5.2. Bezpieczeństwo	49
1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego...	61
1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	65
1.8. Badania w toku.....	67
1.9. Wyniki.....	69
1.10. Dyskusja.....	73
1.11. Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	75
1.12. Wnioski	76
2. Piśmiennictwo	77
3. Załączniki	79
3.1. Opis skal uwzględnionych w raporcie	80
3.1.1. Skala NICE	80
3.1.2. Kwestionariusz Spitzera.....	80
3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	81

3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	82
3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	86
3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	87
3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	89
3.7. Wkład autorów w opracowanie raportu	103
3.8. Spis tabel	104
3.9. Spis wykresów	106

Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologii (z ang. <i>American Society of Hematology</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate aminotransferase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine aminotransferase</i>)
ATRA	kwas całkowicie <i>trans</i> -retinowy (z ang. <i>All Trans-Retinoic Acid</i>)
BCNU	karmustyna, bis-chloroetylonitrozomocznik (z ang. <i>Bis-Chloroethylnitrosourea</i>)
bd.	brak danych
CA	ocena złożona (z ang. <i>Composite Assessment</i>)
CCR	całkowita remisja kliniczna (z ang. <i>Clinical Complete Remission</i>)
CDG-TCL	chłoniak skórny T-komórkowy gamma/delta (z ang. <i>cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma</i>)
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i>)
CTCL	chłoniak skórny T-komórkowy (z ang. <i>Cutaneous T-cell Lymphomas</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , skala oceny sprawności chorego z nowotworem
EFS	przeżycie wolne od wystąpienia zdarzenia (z ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>)
GGN	górną granicą normy
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTLV	wirus ludzkiej białaczki z komórek T (z ang. <i>human T-cell leukemia/lymphoma virus</i>)
IFN	interferon
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
LLA	lek obniżający stężenie lipidów we krwi (z ang. <i>Lipid-Lowering Agent</i>)
MF	ziarniniak grzybiasty (z ang. <i>Mycosis Fungoides</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> , skala oceny jakości jednoramiennych badań obserwacyjnych
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy (z ang. <i>CNS, Central Nervous System</i>)
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (z ang. <i>Polymerase chain reaction</i>)
PD	progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PEC	<i>The Primary End point Classification</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment of Clinical Condition</i>
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, kompara-

	tor, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PR	remisja częściowa (z ang. <i>Partial Remission</i>)
PUVA	fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (z ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
RAR	receptor kwasu retinowego (z ang. <i>Retinoic Acid Receptor</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RXR	receptor retinoidowy X (z ang. <i>Retinoid X Receptor</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SPTL-AB	podskórny chłoniak T-komórkowy (z ang. <i>subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</i>)
SS	choroba Sézary'ego (z ang. <i>Sézary Syndrome</i>)
StD	choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TSH	hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UVB	promienie UV-B (z ang. <i>Ultra-Violet B</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa beksarotenu u chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym (ziarniniak grzybiasty, MF i zespół Sézary'ego, SS), z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny beksarotenu w leczeniu zaawansowanych chłoniaków skórnych T-komórkowych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także, ze względu na ograniczone dane kliniczne, badania bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Ze względu na charakter włączonych badań – bez grupy kontrolnej, które często są próbami retrospektywnymi obejmującymi przekrojowo daną populację chorych, jest mało prawdopodobne by uwzględniały one dokładnie założoną grupę chorych. Dlatego w przypadku tych badań przyjęto, że

włączano te obejmujące chorych, wśród których przynajmniej 50% miało wcześniej zastosowaną terapię systemową, a także, jeżeli przynajmniej 50% chorych otrzymywało beksaroten w monoterapii (jako skojarzenie uwzględniając zastosowanie leczenia systemowego – interferonu, metotreksatu lub chemioterapii). Nie włączono badań, które prezentowały opisy serii pojedynczych przypadków chorych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Odnaleziono dwa badania wtórne, pierwsze z nich *Mestel 2008* miało na celu ogólny przegląd nowych terapii stosowanych w leczeniu chłoniaków skórnych z limfocytów T, nie było celowane wyłącznie na ocenę beksarotenu, ale autorzy przedstawili również wyniki dla tego leku. Druga publikacja, *Weberschock 2012*, opisywała przegląd Cochrane, który miał na celu ocenę interwencji stosowanych w leczeniu ziarniniaka grzybiastego. Potwierdziły one poprawność wyszukiwania i prezentowane wnioski.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo beksarotenu u chorych z zaawansowanymi chłoniakami skórnymi T-komórkowymi (CTCL) otrzymujących wcześniej co najmniej 1 leczenie systemowe: *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*. We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące monoterapii beksarotenem stosowanej u większości chorych w początkowej dawce 150-300 mg/m²/dzień lub skojarzenia tego leku z innymi terapiami, pod warunkiem, że odsetek chorych otrzymujących beksaroten w połącze-

niu z interferonem, metotreksatem lub jakąkolwiek chemioterapią nie był większy niż 50% całej populacji.

W powyższych próbach cenę skuteczności wykonywano w obrębie wszystkich włączonych pacjentów. W próbach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* wyniki przedstawiano dla podgrup chorych otrzymujących wyjściowo 300 i > 300 mg/m²/dzień beksarotenu, natomiast w pozostałych próbach wyniki prezentowano ogółem dla pacjentów otrzymujących monoterapię beksarotenem (w dawce od 150 do 600 mg/m²/dzień) lub skojarzenie tego leku z innymi terapiami. Ocenę bezpieczeństwa terapii beksarotenem przedstawiono we wszystkich próbach w populacji poddanej leczeniu. Ogółem w analizowanych badaniach uwzględniono 290 chorych z MF lub SS. Należy uwagę zwrócić zwłaszcza na badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiające rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenem w latach 2007-2012. Są to więc silne dowody potwierdzające efektywność praktyczną beksarotenu w polskich warunkach.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Jedynie w badaniu *Querfeld 2004* podano, że mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (w pozostałych badaniach nie przedstawiono takiej informacji). Spośród 19 chorych po okresie obserwacji o medianie 13,8 miesięcy, 13 (68%) pacjentów pozostawało przy życiu.

Odpowiedź na leczenie. W większości prób częstość występowania odpowiedzi (całkowitej lub częściowej remisji) wynosiła 44-60%, najmniejszy odsetek odpowiedzi (21%) raportowano w próbie *Querfeld 2004*. Natomiast w polskim badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* odpowiedź uzyskano u 81% pacjentów.

W badaniach *Duvic 2001*, *Duvic 2001a* i *Quéreux 2013* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania odpowiedzi w zależności od wieku, płci, rasy, wartości BMI, czasu trwania leczenia lub rodzaju wcześniejszych terapii. W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* podano ponadto, że w podgrupie pacjentów leczonych dawką początkową w wysokości 300 mg/m²/dzień odpowiedź obserwowano u podobnego odsetka chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby. Z kolei w badaniach *Quéreux 2013* i *Abbott 2009* nie odnotowano znamienych różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie między pacjentami we wcześniejszych stadiach choroby, a chorymi z za-

wansowanym schorzeniem, odpowiednio 56,3% vs 62,5% i 66% vs 64%. Natomiast w populacji polskiej odnotowano, że w podgrupie pacjentów w stadium IA-IIA CTCL odpowiedź na leczenie wystąpiła u wszystkich chorych, natomiast u chorych w stadium IIB-IVB częstość odpowiedzi na leczenie wyniosła 77,8% (*Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź na zastosowaną terapię uzyskiwano po czasie leczenia o medianie wynoszącej od 56,7 do 180 dni w próbach *Abbott 2009*, *Duvic 2001* i *Duvic 2001*, lub średnio po czasie 54 dni w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie 7,3-16,4 miesiąca (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Choroba stabilna. Częstość występowania choroby stabilnej wynosiła od 10% do 31% (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004*, *Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Kontrola choroby. Częstość uzyskiwania kontroli choroby była w większości analizowanych badań wysoka i mieściła się w zakresie od 67% do 91% (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*). Jedynie w próbie *Querfeld 2004* odsetek chorych z remisją całkowitą, częściową lub chorobą stabilną był niższy i wynosił 42%.

Nawrót choroby. W badaniu *Duvic 2001* nawrót choroby wystąpił u 36% i 38% pacjentów otrzymujących odpowiednio dawkę 300 mg/m²/dzień i > 300 mg/m²/dzień; mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła u tych chorych odpowiednio 299 i 385 dni. W próbie *Duvic 2001a* ten punkt końcowy raportowano u 13% pacjentów stosujących wyjściowo dawkę 300 mg/m²/dzień i u 50% osób leczonych dawką > 300 mg/m²/dzień (mediana do wystąpienia zdarzenia: 452,9 dnia). Natomiast w próbie *Abbott 2009* częstość występowania nawrotów choroby wynosiła 55% w całej populacji uwzględnionej w badaniu (w tym u chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

Progresja choroby. Częstość występowania progresji wynosiła od 12% w całej populacji próby *Abbott 2009* do 58% w badaniu *Querfeld 2004*. Jedynie w badaniu *Duvic 2001a* podano, że mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 210 i 515,9 dnia, odpowiednio u pacjentów otrzymujących beksaroten w dawce 300 i > 300 mg/m²/dzień.

Przeżycie wolne od zdarzenia. Ten punkt końcowy zdefiniowano jako czas do wystąpienia udokumentowanej progresji, zmiany leczenia, poważnych powikłań lub zgonu (Abbott 2009, Querfeld 2004). Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia w tych badaniach wynosiła odpowiednio 11 miesięcy w podgrupie chorych leczonych monoterapią i 7 miesięcy dla wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu oraz 5,29 miesiąca.

Jakość życia. W badaniach Duvic 2001 i Duvic 2001a po 16. tygodniach zaobserwowano poprawę jakości życia pacjentów w obu podgrupach dawek beksarotenu. Stosowanie tego leku wpływało na zmniejszenie nasilenia swędzenia, na poprawę zadowolenia z własnego wyglądu, a także na zwiększenie satysfakcji z terapii CTCL oraz na poprawę postrzegania przebiegu tej choroby.

Bezpieczeństwo

U prawie wszystkich (98-99%) pacjentów otrzymujących beksaroten, niezależnie od stosowanej dawki (300 mg/m²/dzień lub większej) wystąpiły działania niepożądane (Duvic 2001, Duvic 2001a). Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych mieściła się w zakresie 7-31%, w tym w populacji polskiej wynosiła 9,5% (Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013 i Sokołowska-Wojdyło 2014). Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych w próbie Duvic 2001 konieczna była u 50-89% chorych (w zależności od dawki), natomiast w populacji polskiej u 14% pacjentów (Sokołowska-Wojdyło 2014). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych wynosiła od 3% do 6%, w zależności od działania (Duvic 2001).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które w zależności od badania występowały u 29-100% pacjentów, należały: hipertriglicydemia, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, niedoczynność tarczycy i ból głowy. Ciężkie działania niepożądane obserwowano rzadko (≤ 5%) (Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004, Sokołowska-Wojdyło 2014). Wyjątek stanowiła hiperlipidemia, którą w badaniu Duvic 2001 w stopniu ciężkim odnotowano łącznie u 12% chorych.

We wszystkich badaniach obserwowano zgony, których częstość występowania wynosiła od 5,2% do 52,4%. Jednak większość przypadków wystąpiła po zakończeniu leczenia (Duvic 2001, Duvic 2001a) i tylko 1 (odpowiednio 0,9% i 3,1%) zgon uznano za związany z terapią w Duvic 2001 i Quéreux 2013.

Wnioski

Beksaroten jest skuteczny w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego, u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednej terapii ogólnej, wpływając na wydłużenie przeżycia i wystąpienie długotrwałej odpowiedzi na leczenie, co wiąże się także z poprawą jakości życia chorych. Postępowanie to opóźnia konieczność wdrożenia kolejnej linii chemioterapii i stanowi istotną opcję terapeutyczną u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu interferonem alfa i/lub metotreksatem. Wysoką efektywność praktyczną beksarotenu potwierdzono w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa beksarotenu (Targretin®) u chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym (ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego), z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (K.P., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano również abstrakty z konferencji naukowych następujących towarzystw (wyszukiwanie do dnia 22 września 2014 r.):

- *American Association for Cancer Research (AACR)* – z roku 2004-2010;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* – z lat 2009, 2010, 2011, 2012, 2014.

Kontaktowano się także z ekspertami klinicznymi – dr n. med. Ewą Chmielowską (Centrum Onkologii w Bydgoszczy) i dr n. med. Agnieszką Gizą (Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie).

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerenda
1	bexarotene[all]
2	cutaneous[all]
3	lymphoma[all]
4	#2 AND #3
5	mycosis fungoides
6	sezary syndrome
7	#4 OR #5 OR #6
8	#1 AND #7

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerenda
1	'bexarotene'/exp OR 'bexarotene' AND [embase]/lim
2	cutaneous AND [embase]/lim
3	'lymphoma'/exp OR lymphoma AND [embase]/lim
4	#2 AND #3
5	'mycosis fungoides'/exp OR 'mycosis fungoides' AND [embase]/lim
6	'sezary syndrome'/exp OR 'sezary syndrome' AND [embase]/lim
7	#4 OR #5 OR #6
8	#1 AND #7

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerenda
1	bexarotene in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	cutaneous in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	lymphoma in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	#2 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	'mycosis fungoides' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Nr	Kwerenda
6	'sezary syndrome' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
7	#4 or #5 or #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
8	#1 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 15 września 2014 roku.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z zaawansowanym (1B lub powyżej) chłoniakiem skórny T-komórkowym (ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego), u których wystąpił nawrót choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – beksaroten w postaci doustnej, podawany w dawce startowej 150-300 mg/m² z następowym dostosowaniem w zależności od odpowiedzi i działań niepożądanych (*ChPL Targretin 2014*), uwzględniając dotychczasową praktykę kliniczną (gdzie większość chorych otrzymywała monoterapię, natomiast w pozostałych przypadkach skojarzone leczenie systemowe obejmowało interferon i/lub metotreksat) oraz kryteria proponowanego programu lekowego (wcześniejsza oporność na leczenie interferonem i/lub metotreksatem) poszukiwano przede wszystkim badań dotyczących monoterapii beksarotenu, należy także uwzględnić zakłócający wpływ różnych terapii towarzyszących (zwłaszcza leczenia systemowego), rozpoczynanych z leczeniem beksarotenu lub dołączanych w trakcie jego trwania, występujących u różnego odsetka chorych i przez różny okres, co zaburza rzeczywistą ocenę efektywności klinicznej beksarotenu; uwzględniano zatem badania, w których odsetek chorych otrzymujących beksaroten w połączeniu z interferonem, metotreksatem lub jakąkolwiek chemioterapią nie był większy niż 50% całej populacji;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – grupa kontrolna nie była wymagana;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi, czas utrzymywania się odpowiedzi, kontrola choroby, odsetek chorych z chorobą stabilną, nawroty choroby, progresja choroby, ocena jakości życia oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także, ze względu na ograniczone dane kliniczne, badania bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketin-gowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Ze względu na charakter włączonych badań – bez grupy kontrolnej, które często są próbami retrospektywnymi obejmującymi przekrojowo daną populację chorych, jest mało prawdopodobne by uwzględniały one dokładnie założoną grupę chorych. Dlatego w przypadku tych badań przyjęto, że włączano te obejmujące chorych, wśród których przynajmniej 50% miało wcześniej zastosowaną terapię systemową, a także, jeżeli przynajmniej 50% chorych otrzymywało beksaroten w monoterapii (jako skojarzenie uwzględniając zastosowanie leczenia systemowego – interferonu, metotreksatu lub chemioterapii). Nie włączono badań, które prezentowały opisy serii pojedynczych przypadków chorych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
 - *Ongoing Reviews Database*;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań pierwotnych nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa beksarotenu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., K.T.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy

kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (do 15 września 2014 roku) uzyskano łącznie 1038 trafień (Pubmed 244, Embase 782, Cochrane 12), wśród których zidentyfikowano 196 duplikatów. Strategia ta, z uwagi na brak ograniczeń ze względu na rodzaj badania, objęła również opracowania wtórne. W wyniku analizy rezultatów tej strategii zidentyfikowano 477 opracowań wtórnych, które analizowano poszukując przeglądów systematycznych oceniających beksaroten stosowany w ocenianej w niniejszym raporcie populacji chorych z chłoniakami skóry (ziarniniakiem grzybiastym oraz zespołem Sézary'ego). Wśród tych opracowań zidentyfikowano 12, które analizowano w postaci pełnych tekstów. Ostatecznie, do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne, opisane w publikacjach *Mestel 2008* oraz *Weberschock 2012*.

Opracowanie *Mestel 2008* miało na celu ogólny przegląd nowych terapii stosowanych w leczeniu chłoniaków skórnych z limfocytów T, nie było celowane wyłącznie na ocenę beksarotenu, ale autorzy przedstawili również wyniki dla tego leku. Druga publikacja, *Weberschock 2012*, opisywała przegląd Cochrane, który miał na celu ocenę interwencji stosowanych w leczeniu ziarniniaka grzybiastego.

Charakterystykę włączonych opracowań wtórnych przedstawia poniższa tabela. Natomiast szczegółowe przyczyny wykluczenia pozostałych rozpatrywanych publikacji opisano w załączniku.

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej beksarotenu.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Mestel 2008	Przegląd dostępnych nowych terapii w leczeniu chłoniaków skórnych	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: PubMed, abstrakty z konferencji ASCO oraz ASH; • Interwencja: dostępne i potencjalnie nowe leki w terapii chorych z chłoniakami skóry • Populacja: chorzy z chłoniakami skóry • Rodzaj badania: nie sprecyzowano 	Do oceny beksarotenu włączono dwie próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>Duvic 2001</i> oraz <i>Duvic 2001a</i>	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie wyniosła 45% w badaniu <i>Duvic 2001</i> (chorzy w stadium choroby IIb-IVb) oraz 54% w badaniu <i>Duvic 2001a</i> (stadium Ia-IIa) przy dawce 300 mg/m², oraz odpowiednio w tych badaniach 55% vs 67% przy dawce do 650 mg/m² • mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie była najmniejsza u chorych na wczesnym stadium zaawansowania choroby otrzymujących lek w dawce 300 mg/m² (57 dni), natomiast najdłuższa u chorych w zaawansowanym stadium choroby otrzymujących taką dawkę (180 dni) • ogółem progresja choroby występowała częściej u chorych otrzymujących niższe dawki leku i charakteryzujących się bardziej zaawansowaną chorobą – u pacjentów z wczesnym stadium zaawansowania choroby i dawką leku > 300 mg/m² czas do progresji choroby wynosił 516 dni. <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowane działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane i zależały w dużej mierze od zastosowanej dawki leku • najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były hiperlipidemia, hipotyroidyzm, ból głowy, leukopenia, świąd, zaburzenia skórne oraz wysypka • ciężkie (z ang. <i>severe</i>) działania niepożądane w postaci zapalenia trzustki związanego z hiperlipidemią odnotowano 	Oba uwzględnione badania wykazały skuteczność beksarotenu zarówno w populacji chorych na wczesnym, jak i zaawansowanym stadium rozwoju choroby. Obserwowane działania niepożądane były odwracalne i kontrolowane przy pomocy dodatkowego leczenia	Autorzy zaznaczyli, że nie otrzymywali żadnej pomocy finansowej podczas tworzenia opracowania

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Weberschock 2012	<p>Ocena efektywności dostępnych interwencji w leczeniu ziarniniaka grzybiastego na każdym ze stadiów rozwoju choroby</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: przejrzano następujące bazy danych (do stycznia 2011): <i>Cochrane skin group specialised register</i>, CENTARL przez Cochrane, MEDLINE (od 2005 roku), EMBASE (od 2010 roku), LILACS (od 1982 roku), przejrzano również referencje odnalezionych badań, bazy danych opisujące aktualnie trwające, nieopublikowane badania, dodatkowo wykonano osobne wyszukiwanie badań bez randomizacji opisujących działania niepożądane związane z lekami stosowanymi w leczeniu ziarniniaka grzybiastego • Interwencja: dostępne i leki w terapii chorych z ziarniniakiem grzybiastym • Populacja: chorzy z ziarniniakiem grzybiastym w każdym stopniu zaawansowania (włączono badania gdzie 90% i więcej chorych miało takie rozpoznanie) • Rodzaj badania: badania RCT 	<p>Do oceny beksarotenu włączono dwie próby: opisane w niniejszej analizie badanie <i>Duvic 2001a</i> oraz nieuwzględnione w niniejszej analizie <i>Guitart 2002</i> (w przeglądzie prezentowane na podstawie abstraktu)</p>	<p>u 3 chorych z chłoniakami na wczesnym etapie zaawansowania, oraz u 1 chorego w zaawansowanej chorobie</p> <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita remisja: 6/43 (14%) chorych z ramion otrzymujących wysokie (300 lub 300 i więcej) dawki leku • całkowitą lub częściową remisję uzyskało 7/25 (28%) chorych z ramion otrzymujących wysokie (300 lub 300 i więcej) dawki leku • poprawę o przynajmniej 50% w zmianach skórnych lub rozmiarach guza odnotowano u 25/43 (58%) chorych z ramion otrzymujących wysokie (300 lub 300 i więcej) dawki leku <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólnoustrojowe: ze strony układu pokarmowego, endokrynnego, limfatycznego i krwiotwórczego oraz zaburzenia metabolizmu, a także reakcje skórne • odnotowano 3 przypadki ostrego zapalenia trzustki u chorych otrzymujących 300 mg/m² lub więcej beksarotenu • w badaniu odnotowano zmętnienie soczewki (bez utraty ostrości widzenia) u 2/58 (3%) chorych ogółem z całego badania • w trakcie badania lub w trakcie 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku nie stwierdzono żadnego zgonu, jednak trzech chorych zmarło w ciągu 3 miesięcy od podania ostatniej dawki leku 	<p>Odnotowano zależność skuteczności beksarotenu od zastosowanej dawki leczenia, jednak autorzy zauważają, że konkretne rekomendacje leczenia zaawansowanego stadium ziarniniaka grzybiastego nie mogą być postawione na podstawie uwzględnionych badań; działania niepożądane raportowane w badaniu odnośnie beksarotenu miały szeroki zakres, obejmowały również działania potencjalnie zagrażające życiu. Istnieje konieczność prowadzenia dalszej oceny tego leku, szczególnie w kierunku jakości życia, która mogłaby wskazać czy pojawiające się korzyści przewyższają obserwowane działania niepożądane</p>	<p>Evidence-based Medicine Working Group, Institute for General Practice, Goethe-University Frankfurt, Niemcy Niemieckie Federalne Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych (FKZ: 01KG1011)</p>

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż odnaleziono w nich dwa badania prospektywne (*Duvic 2001, Duvic 2001a*) oceniające efektywność beksarotenu u chorych leczonych wcześniej systemowo. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które nie byłyby uwzględnione w niniejszym raporcie, a które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia. Przegląd *Webershock 2012* opisywał co prawda próbę *Guitart 2002*, w której oceniano beksaroten w skojarzeniu z PUVA, jednak nie została ona opublikowana w pełnym tekście, a autorzy korzystali z doniesień konferencyjnych oraz materiałów dostarczonych przez prowadzących badanie. Z kolei w odnalezionych przeglądach nie uwzględniono retrospektywnych prób (*Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004, Sokołowska-Wojdyło 2014*) – przegląd *Webershock 2012* uwzględniał tylko badania z randomizacją, więc retrospektywne próby nie były w nim analizowane. W przypadku drugiego przeglądu, *Mestel 2008*, wykonanego w 2008 roku, możliwa do uwzględnienia była jedynie próba *Querfeld 2004* (gdyż pozostałe trzy próby były opublikowane po 2008 roku), jednak autorzy nie włączyli tego badania. Przyczyna nieuwzględnienia tej próby nie jest jasna, gdyż w przeglądzie nie przedstawiono kryteriów odnośnie rodzaju włączanych badań.

Opisywane w przeglądach badania *Duvic 2001* oraz *Duvic 2001a* oceniały skuteczność beksarotenu u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego we wczesnym (Ia-IIa, *Duvic 2001a*) lub późnym (IIb-IVb, *Duvic 2001*) stadium zaawansowania choroby. W badaniach oceniano generalnie dawkowanie leku 300 mg/m² lub ≥300 mg/m² powierzchni ciała – w próbie *Duvic 2001a* oceniono ponadto grupę z bardzo małą dawką tego leku, 6,5 mg/m², nie była ona jednak uwzględniana w niniejszej analizie. Ogółem, ogólna odpowiedź na leczenie wynosiła ponad 50% w tych badaniach, a w przypadku zastosowania wyższej dawki leku dochodziła nawet do 67% (przy zastosowaniu najwyższej dawki u pacjentów z wczesnym stadium zaawansowania choroby). Terapia beksaroteniem skutkowała występowaniem szeregu różnych działań niepożądanych, wśród których najczęściej obserwowano hiperlipidemię, hipotyroidyzm, ból głowy, leukopenię, świąd, zaburzenia skórne oraz wysypkę. Zaznaczono jednak, że większość działań niepożądanych miała charakter umiarkowany do łagodnego, choć wśród obserwowanych działań niepożądanych były również takie, które mogły potencjalnie spowodować zgon chorego (np. łącznie 4 przypadki zapalenia trzustki obserwowane w obu badaniach, choć w trakcie leczenia nie odnotowano żadnego przypadku zgonu). Nasilenie działań niepożądanych zależało też mocno od zastosowanej dawki leku, zaznaczono jednak, że obserwowane działania niepożądane były odwracalne i kontrolowane przy pomocy dodatkowego leczenia.

Dowody na skuteczność beksarotenu w leczeniu chłoniaków skórnych według autorów przeglądu *Webershock 2012* nie są zbyt silne, by na ich podstawie wydawać rekomendacje odnośnie jego stosowania u chorych z chłoniakami skórnymi, niemniej jednak wskazują na możliwość oferowania takim

chorym udziału w badaniach RCT dotyczących tego leku. Ponadto autorzy postulują konieczność wiarygodnej oceny jakości życia, aby ocenić czy obserwowany efekt kliniczny rekompensuje potencjalnie pojawiające się podczas terapii działania niepożądane. Autorzy drugiego przeglądu, *Mestel 2008*, stwierdzili z kolei, że uwzględnione badania wykazały skuteczność beksarotenu zarówno w populacji chorych na wczesnym, jak i zaawansowanym stadium rozwoju choroby, a obserwowane działania były łatwo kontrolowane za pomocą dodatkowego leczenia.

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (do 15 września 2014 roku) uzyskano łącznie 1038 trafień (Pubmed 244, Embase 782, Cochrane 12), wśród których zidentyfikowano 196 duplikatów. Pozostałe 842 pozycje analizowano w postaci tytułów i streszczeń, w wyniku czego 801 zostało wykluczonych: 32 z powodu nieodpowiedniej interwencji, 180 z powodu nieodpowiedniej metodyki badania, kolejne 4 ze względu na nieodpowiednią populację; dodatkowo zidentyfikowano 100 doniesień konferencyjnych i 477 opracowań wtórnych, a także 8 trafień dotyczących badań opublikowanych w języku innym niż uwzględniane w raporcie (polski, angielski, niemiecki, francuski).

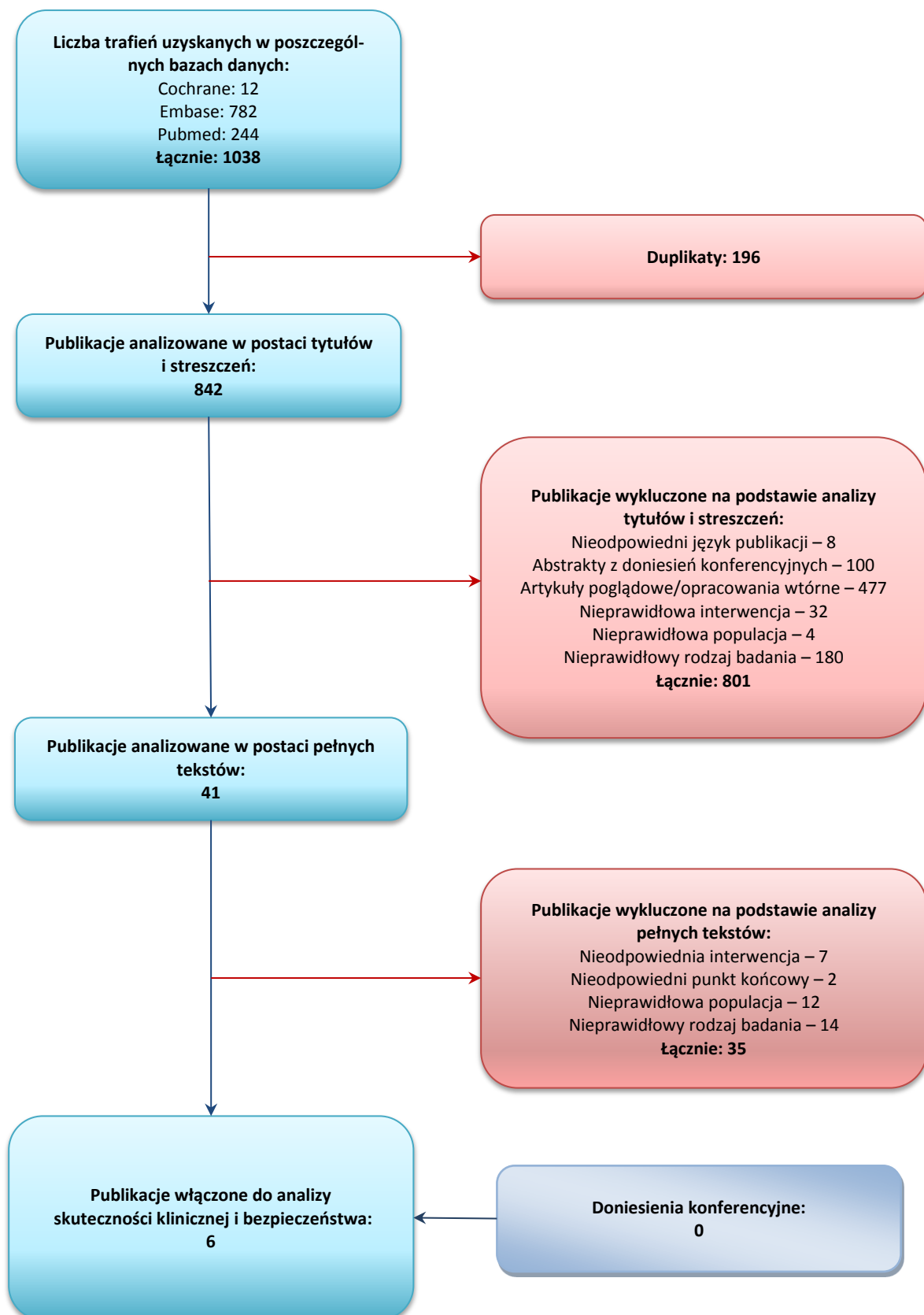
Pozostałe 41 pozycje uwzględniono w analizie pełnotekstowej, w wyniku której wykluczono 35 publikacji – 2 wykluczono z powodu nieodpowiedniego punktu końcowego, 12 dotyczyło populacji innej niż oceniana w raporcie, w 7 opisano nieodpowiednią interwencję, a w 14 przedstawiono badania o nieprawidłowej metodyce.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań z randomizacją spełniających kryteria włączenia. Ostatecznie do niniejszej analizy włączono 6 badań klinicznych prezentujących badania bez grupy kontrolnej: prospektywne próby *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*, retrospektywne analizy *Abbott 2009*, *Querfeld 2004* i *Quéreux 2013* oraz polskie badanie retrospektywne *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Nie odnaleziono żadnych doniesień konferencyjnych aktualizujących dane włączonych prób.

Szczegółowe informacje odnośnie przyczyn wykluczenia publikacji na etapie analizy pełnotekstowej przedstawiono w załączniku. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,87. Proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Badania bez randomizacji

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 6 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo beksarotenu w populacji chorych z zaawansowanymi chłoniakami skórnymi T-komórkowymi (CTCL, z ang. *Cutaneous T-Cell Lymphoma*): ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym: *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Z uwagi na fakt, że ocenę efektywności klinicznej beksarotenu przeprowadzano w kontekście polskiej praktyki klinicznej, gdzie większość pacjentów otrzymuje monoterapię (76%, *Sokołowska-Wojdyło 2014*), oraz uwzględniając wskazania ekspertów klinicznych w proponowanym programie lekowym (wcześniejsza nieskuteczność interferonów alfa lub metotreksatu, dodatkowa linia leczenia opóźniająca włączenie chemioterapii) do raportu włączano przede wszystkim badania opisujące monoterapię beksarotenem. Jednak podobnie jak w próbie *Sokołowska-Wojdyło 2014*, także w badaniach *Abbott 2009* i *Quéreux 2013* część pacjentów otrzymywała skojarzenie beksarotenu z innymi terapiami. W próbach tych odsetek chorych ze skojarzeniem beksarotenu z interferonem, metotreksatem czy jakąkolwiek chemioterapią, a więc terapiami, które w znacznym stopniu utrudniałyby rzeczywistą ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanego leku, był niski i wynosił odpowiednio 23% i 9%. Dlatego też w niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić dane z badania *Quéreux 2013* oraz zbiorcze dane dla całej populacji z próby *Abbott 2009* (poza osobnymi wynikami z podgrupy pacjentów włączonych do tego badania i leczonych beksarotenem w monoterapii). W próbie *Abbott 2009* autorzy zaznaczyli, że u pacjentów występowała oporność na wcześniejszą terapię, nie podano jaki odsetek chorych w populacji ogółem przyjmował wcześniej terapię systemową, jednak biorąc pod uwagę, że w podgrupie pacjentów leczonych beksarotenem w monoterapii odsetek ten wynosił 75%, założono, że w populacji ogólnej będzie on kształtował się na podobnym poziomie.

Zaznaczyć także należy, że w badaniu *Duvic 2001a* przeprowadzano wstępnie randomizację do 2 grup leczenia – do początkowej dawki 6,5 lub 650 mg/m²/dzień, jednak z uwagi na zaobserwowaną w analizie pośredniej istotnie częstszą progresję choroby oraz mniejszy odsetek odpowiedzi w grupie z mniejszą dawką, randomizacja została zaniechana i próbę kontynuowano jako badanie obserwacyjne. Większą dawkę początkową beksarotenu (650 mg/m²/dzień) stosowano także w próbie *Duvic 2001* – w obu wymienionych próbach z powodu toksyczności najpierw tę dawkę zmniejszono do 500, a optymalnie do 300 mg/m²/dzień. W wyniku tego w obu badaniach wyróżniono podgrupy chorych leczonych dawką początkową 300 mg/m²/dzień i pacjentów otrzymujących wstępną dawkę > 300 mg/m²/dzień – w niniejszej analizie przedstawiono wyniki obu podgrup (zgodnie z charakterystyką

bexarotenu przy właściwej kontroli klinicznej u części pacjentów większe dawki analizowanej terapii mogą być korzystne, *ChPL Targretin 2014*).

W próbie *Querfeld 2004* obok beksarotenu opisano także grupę z kwasem całkowicie *trans-retinowym* (ATRA), który nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, więc przedstawiono tylko dane dotyczące beksarotenu.

Biorąc pod uwagę powyższe, wszystkie włączone próby opisano jako badania bez randomizacji i grupy kontrolnej. Badania *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* były próbami prospektywnymi, a pozostałe badania miały charakter retrospektywny.

W badaniu *Duvic 2001* przedstawiono informacje o efektywności leczenia beksarotenem w populacji chorych z CTCL w stadium bardziej zaawansowanym (IIB-IVB), zaś w próbie *Duvic 2001a* u pacjentów z mniej zaawansowanymi postaciami CTCL (I-IIA).

Odnaleziono także polskie badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiające rzeczywistą praktykę kliniczną w naszym kraju – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenem w latach 2007-2012. Większość stanowili chorzy z zaawansowaną postacią nowotworu (95% chorych co najmniej stadium IB).

W pozostałych próbach (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013* i *Querfeld 2004*) autorzy przedstawili wyniki dotyczące stosowania beksarotenu we własnych ośrodkach – u większości chorych występował CTCL w stadium \geq IB.

Najwięcej ośrodków badawczych uwzględniały badania *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*, odpowiednio 26 i 18. W próbie *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiono dane z 5 ośrodków polskich. Pozostałe badania zostały przeprowadzone w jednym ośrodku.

Szczegółowe informacje o metodyce włączonych badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba chorych*	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Abbott 2009</i>	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia	66 [^]	okres zbierania danych: sierpień 2002-2007 r. data odcięcia danych: 31 grudnia 2007 mediana (zakres): 16,5 (1-57) mies. ^{^^}	4/8	IVC	1 (Wielka Brytania)	bd.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba chorych*	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Duvic 2001</i>	prospektywne badanie II/III fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	94	okres zbierania danych: 8 listopada 1996-30 lipca 1998 r. data odcięcia danych: 20 listopada 1998	7/8	IVA	26 (międzynarodowe)	częściowo grant NIH
<i>Duvic 2001a</i>	prospektywne badanie II/III fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	58 [†]	długość trwania leczenia: ≥ 16 tyg. okres zbierania danych: luty 1997-listopad 1998	7/8	IVA	18 (międzynarodowe)	granty NIH oraz Ligand Pharmaceuticals Incorporated
<i>Quéreux 2013</i>	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia	32	mediana okresu obserwacji: 21 (zakres: 3-82) mies.; okres zbierania danych: 2002-2012	5/8	IVC	1 (Francja)	bd.‡
<i>Querfeld 2004</i>	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia	19	mediana okresu obserwacji: 13,8 (zakres: 4-34) mies.; okres zbierania danych: 2000-2003 r.	5/8	IVC	1 (USA)	grant American Cancer Society
<i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia	21	średni czas leczenia (zakres): 14,5 (0,6-53) mies. okres zbierania danych: 2007-2012 r.	5/8	IVC	5 (Polska)	bd.

- * podano liczbę chorych otrzymujących monoterapię beksarotenem, nie przedstawiono liczby pacjentów, którym podawano inne terapie;
- [^] w tym podgrupa pacjentów leczonych beksarotenem w monoterapii (28 chorych, 42%) oraz podgrupa chorych otrzymujących beksaroten w skojarzeniu z innymi lekami (38 pacjentów, 58%);
- ^{^^} dane dotyczą populacji ogółem (N = 66, w tym chorzy otrzymujący beksaroten w monoterapii [n = 28] lub w skojarzeniu [n = 38]); mediana (zakres) okresu obserwacji pacjentów pozostających przy życiu w momencie odcięcia danych (n = 44) wynosiła 21 (7-57) mies.;
- [†] w tym 15 chorych leczonych dawką początkową 6,5 mg/m²/dzień, którzy nie zostali uwzględnieni w niniejszej analizie;
- [‡] podano, że autorzy publikacji nie otrzymali wynagrodzenia finansowego;
- NIH *National Institute of Health*.

W większości analizowanych badań nie przedstawiono formalnego oszacowania wielkości próby. Tylko w próbie *Duvic 2001* podano, że początkowo planowano włączyć 72 chorych celem uzyskania wyników od co najmniej 60 pacjentów otrzymujących wyjściowo 650 mg/m²/dzień. W próbie tej, podobnie jak w badaniu *Duvic 2001a*, sprecyzowano, że w trakcie rekrutacji pacjentów wspomnianą dawkę zmniejszono do 500 mg/m²/dzień, a następnie do 300 mg/m²/dzień, z powodu obserwowanej toksyczności. Wyniki oceny skuteczności i częściowo bezpieczeństwa przedstawiano z podziałem na chorych otrzymujących wyjściowo 300 mg/m²/dzień i > 300 mg/m²/dzień (w tym dawka 500 i 650 mg/m²/dzień).

Badania *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* były próbami dobrej jakości – obie uzyskały 7 punktów na 8 możliwych w skali NICE. Próby *Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* oceniono jako badania o umiarkowanej jakości – uzyskały odpowiednio 4, 5, 5 i 5 punktów w skali

NICE; w próbach tych ze względu na retrospektywną ocenę nie przyznano punktu, oraz za brak sprecyzowania kryteriów włączenia i wykluczenia, a także za brak informacji o ciągłości w procesie rekrutacji chorych do prób lub przeprowadzenie ich tylko w jednym ośrodku.

Szczegółowe informacje na temat przepływu chorych oraz przyczyn wykluczenia z badań zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 6). Tylko w badaniach *Abbot 2009* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* podano informacje o utracie chorych z obserwacji – w obu próbach z obserwacji utracono po 1 chorym (odpowiednio 1,5% i 4,8% pacjentów uwzględnionych w badaniach).

Tabela 6. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Abbott 2009</i>	<p>do badania włączono 66 chorych, 28 (42,4%) z nich otrzymywało beksaroten w monoterapii, a 38 w terapii skojarzonej; w momencie odcięcia danych 44 (67%) chorych pozostawało przy życiu (w tym 14 [21%] otrzymujących monoterapię beksarotenu);</p> <p>nie przedstawiono informacji o przepływie chorych w grupie chorych leczonych wyłącznie beksarotenu; podano, że ogółem spośród 66 chorych 14 (21%*) zostało wykluczonych przed ukończeniem 1 miesiąca terapii (n = 11; 16,7%* wystąpiła nietolerancja na podawane leki, n = 1; 1,5%* został utracony z obserwacji, u n = 1; 1,5%* stwierdzono chorobę alkoholową, a n = 1; 1,5%* zmarł z powodu zaawansowania choroby; pozostali chorzy (n = 52; 78%*) otrzymywali leczenie przez ≥ 1 miesiąc (w tym 20 [71%*] z 28 pacjentów otrzymujących beksaroten w monoterapii);</p> <p>na końcu badania 20 (29%*) pacjentów kontynuowało stosowanie beksarotenu (w monoterapii lub w skojarzeniu)</p>
<i>Duvic 2001</i>	<p>włączono 107 chorych[^], z czego 13 (12%) po dacie odcięcia danych dla głównej analizy; ostatecznie w ocenie uwzględniono 94 chorych;</p> <p>w momencie odcięcia danych 63 (67%) zostało wycofanych z próby, najczęstsze przyczyny wykluczenia z badania: progresja choroby u 32 (34%) pacjentów, AEs przypuszczalnie związane z lekiem u 9 (10%) chorych, z czego AEs związane z lekiem (hipertriglicerydemia) u 4 (4%)</p>
<i>Duvic 2001a</i>	<p>skryning 65 chorych, do badania włączono 58 chorych; wykluczono łącznie 42 (72,4%) chorych, najczęstsze przyczyny: AEs u 18 (31%*), z czego u 15 (25,9%*) związane były z lekiem, progresja choroby lub wycofanie zgody na udział w badaniu u 6 (10,3%*);</p> <p>w przypadku chorych otrzymujących wyjściowo 300 mg/m²/dzień beksarotenu wiadomo, że 7/28 (25%*) przerwało leczenie z powodu AEs</p>
<i>Quéreux 2013</i>	<p>do badania włączono 32 chorych; w momencie odcięcia danych 25 (78%) pacjentów pozostawało przy życiu, z czego beksaroten otrzymywało 13 (41%) chorych;</p> <p>przyczynami zakończenia terapii były: PD (n = 8, 25%*), AEs (n = 9, 28%*), CR (n = 2, 6%*)</p>
<i>Querfeld 2004</i>	<p>do badania włączono 52 chorych – beksaroten otrzymywało 19, natomiast ATRA 33 chorych; w momencie zakończenia zbierania danych 13 (68%*) pozostawało przy życiu</p>
<i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>	<p>do badania włączono 21 chorych; nie sprecyzowano ogółem chorych wycofanych z badania, wiadomo natomiast, że najczęstszymi przyczynami wykluczenia z badania były: progresja choroby u 8* (38,1%), brak ubezpieczenia u 3* (14,3%), AEs: u 2 (9,5%*), zaprzestanie leczenia po uzyskaniu CR: 1 (4,8%*), utrata z obserwacji: 1 (4,8%*) chory;</p> <p>pod koniec badania 10/21 (47,6%) pacjentów pozostawało przy życiu</p>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] skryning wykonano w obrębie 102 pacjentów;
 ATRA kwas całkowicie *trans*-retinowy.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich analizowanych badań włączano pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków skórnych T-komórkowych. W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* rozpoznanie musiało być potwierdzone biopsją w ciągu 30 dni przed włączeniem, zaś w próbie *Sokołowska-Wojdyło 2014* wymieniono szereg badań wykonywanych w celu potwierdzenia CTCL (szczegóły zawiera Tabela 7). Tylko w badaniu *Querfeld 2004* zdefiniowano *a priori*, że w ramach retrospektywnego przeszukiwania kart medycznych włączano chorych jedynie z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS). W próbie *Quéreux 2013* nie zdefiniowano jednostki chorobowej, jednak w wyniku retrospektywnej analizy do próby włączono jedynie chorych z MF lub SS, leczonych beksarotenem.

W badaniach *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Querfeld 2004* sprecyzowano, że włączano dorosłych chorych (≥ 18 lat).

Kolejne kryterium włączenia dotyczyło wcześniej stosowanej terapii CTCL. W badaniu *Duvic 2001* podano, że u chorych musiała wystąpić oporność na ≥ 1 wcześniejszą systemową terapię przeciwnowotworową, zaś w próbie *Querfeld 2004* oporność ta miała dotyczyć jakiegokolwiek wcześniejszej terapii (dodatkowo włączano pacjentów z nawrotem choroby pomimo leczenia). W próbie *Duvic 2001a* wymagana była wcześniejsza systemowa chemioterapia cytotoksyczna lub leczenie interferonem. Ponadto chorzy musieli wykazywać oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję lub ≥ 6 miesięcy odpowiedzi *plateau* na ≥ 2 terapie: 1 fototerapię (psolaren-UV-A lub UV-B) lub napromienienie całego ciała lub 1 miejscową chemioterapię (mechloretamina lub karmustyna).

Dodatkowo w badaniu *Querfeld 2004* wymagano, aby stopień sprawności pacjentów wg ECOG wynosił ≤ 2 oraz by czynność wątroby i nerek była zachowana, a w próbie *Duvic 2001* wymagano stanu sprawności chorych > 60 według Karnofsky'ego.

Kryteria wykluczenia chorych z badania zdefiniowano jedynie w badaniach *Duvic 2001*, *Duvic 2001a* i *Querfeld 2004*. W próbach niedozwolone było stosowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania oraz antybiotyków systemowych lub terapii miejscowej w ciągu 2 lub 4 tygodni przed włączeniem. Ponadto nie włączano chorych leczonych doustnymi retinoidami w ciągu 3 miesięcy lub terapią miejscową w ciągu 2 tygodni przed włączeniem, przyjmujących doustny etretynat w okresie 12 miesięcy przed włączeniem, poddanych terapii wiązką elektronów lub innej terapii w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem (*Duvic 2001* i *Duvic 2001a*), otrzymujących suplementację witaminą A w dawce 15000 IU (*Duvic 2001*) oraz wcześniejsze leczenie doustnymi *cis*-pochodnymi retinoidów (*Querfeld 2004*).

Ponadto kryteria wykluczenia obejmowały: przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, aktywne zakażenia i inne ciężkie schorzenia, ciążę lub karmienie piersią, brak możliwości stosowania antykoncepcji (Duvic 2001 i Querfeld 2004) oraz zapalenie trzustki w wywiadzie (Duvic 2001).

Szczegółowe informacje na temat zastosowanych kryteriów włączenia i wykluczenia zawiera Tabela 7.

Tabela 7. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
		Wcześniejsze leczenie	Pozostałe	
Abbott 2009	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie CTCL (MF lub SS) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni beksarotenenem w Instytucie Dermatologii w Londynie w latach 2002-2007 (mieli wykonaną histologię skóry, analizę genu receptora T-komórkowego oraz badania immunohistochemiczne) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
Duvic 2001	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie CTCL w stadium IIB-IVB (potwierdzone biopsją w ciągu 30 dni przed włączeniem) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 systemowa terapia przeciwnowotworowa, na którą chory wykazywał oporność* 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat stopień sprawności wg Karnofsky'ego > 60 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do OUN poważne zakażenie oraz schorzenia (w tym HIV) zapalenie trzustki w wywiadzie leczenie miejscowe lub antybiotyki systemowe w ciągu 2 tyg., fototerapia w ciągu 3 tyg. oraz terapia wiązką elektronów, fotofereza, systemowe leczenie przeciwnowotworowe i systemowe stos. > 15000 IU dziennie witaminy A lub inne leczenie w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem stos. doustnych retinoidów w ciągu 3 mies. przed włączeniem stos. doustnie etretynatu w okresie do roku przed włączeniem ciąża lub karmienie piersią, niezdolność do stosowania środków antykoncepcyjnych
Duvic 2001a	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie CTCL w stadium I-IIA (potwierdzone biopsją w ciągu 30 dni przed włączeniem) 	<ul style="list-style-type: none"> oporność na wcześniejsze leczenie lub brak tolerancji terapii lub ≥ 6 miesięcy odpowiedzi plateau na ≥ 2 terapiach: 1 fototerapia 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie miejscowe lub antybiotyki systemowe w ciągu 2 tyg., fototerapia w ciągu 3 tyg. oraz terapia wiązką elektronów, systemowe leczenie lub inne leczenie w fazie badań w

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
		Wcześniejsze leczenie	Pozostałe	
		(psolaren-UV-A lub UV-B) lub napromienienie całego ciała lub 1 miejscowa chemioterapia (mechloretoamina lub karmustyna)		<ul style="list-style-type: none"> ciągu 30 dni przed włączeniem stos. doustnych retinoidów w ciągu 3 mies. przed włączeniem stos. doustnie etretynatu w okresie do roku przed włączeniem
Quéréux 2013	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano** 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat leczenie beksarotenem w <i>Skin Cancer Unit</i> Szpitala Uniwersyteckiego w Nantes 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
Querfeld 2004	<ul style="list-style-type: none"> MF lub SS, potwierdzone biopsją 	<ul style="list-style-type: none"> oporność lub nawrót po ≥ 1 wcześniejszej terapii 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat ECOG ≤ 2 zachowana czynność wątroby (bilirubina ≤ 2 mg/dl) i nerek (kreatynina ≤ 2 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie systemowe lub miejscowe w ciągu 4 tyg. przed włączeniem wcześniejsze leczenie doustnymi <i>cis</i>-pochodnymi retinoidów aktywne zakażenia i inne ciężkie schorzenia przerzuty do OUN leukocyty $\leq 3,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ i płytki krwi $\leq 7,5 \times 10^4/\mu\text{l}$ ciąża lub karmienie piersią; brak możliwości stosowania antykoncepcji
Sokołowska-Wojdyło 2014	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie CTCL (na podstawie obrazu klinicznego, badań histopatologicznych, immunohistochemicznych, oceny rearanżacji receptora limfocytów T, pełnej morfologii z rozmazem, immunofenotypowania oraz analizy szpiku kostnego i tomografii komputerowej) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni beksarotenem z 5 ośrodków polskich w latach 2007-2012 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano

* oporność zdefiniowano jako brak co najmniej 50% poprawy lub progresja choroby w trakcie leczenia po początkowej odpowiedzi na terapię;
 ** do badania włączono chorych z rozpoznaniem MF lub SS;
 OUN ośrodkowy układ nerwowy.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w analizowanych badaniach uwzględniono 290 chorych z CTCL. W badaniach *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* podano informacje na temat rodzaju CTCL – we wszystkich włączono tylko chorych z SS i MF. W badaniach *Abbott 2009* i *Quéreux 2013* odsetek chorych z zespołem Sézary’ego wynosił odpowiednio 32% i 28%, a w próbach *Duvic 2001* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* był znacznie niższy i wynosił odpowiednio 16% i 11%. Mediana wieku chorych we włączonych badaniach mieściła się w przedziale 58,6 do 68 lat. W większości badań mężczyźni stanowili większy odsetek badanej populacji (56-69%) – jedynie w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* odsetek ten był mniejszy i wynosił 42,3%. U największego odsetka pacjentów choroba występowała w stadium III (od 31% do 42%) – jedynie w próbie *Quéreux 2013* najwięcej chorych miało stadium IB choroby (41%). Ponadto w badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* podano informacje o medianie długości trwania CTCL od momentu pojawienia się pierwszych objawów, która wynosiła odpowiednio 88 i 126 miesięcy. Większość włączonych chorych poddana była wcześniejszemu leczeniu systemowemu – w próbach *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* odsetek takich pacjentów wynosił 59-98% (w tym 75% chorych przyjmujących beksaroten w monoterapii w próbie *Abbott 2009*), natomiast w próbie *Querfeld 2004* podano, że 47% chorych stosowało wcześniej < 3 terapie systemowe, zaś pozostali stosowali ≥ 3 takie terapie. W badaniach *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* podano, że interferon przed włączeniem przyjmowało odpowiednio 38%, 66% i 19% chorych.

Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu beksarotenu.

	Abbott 2009		Duvic 2001			Duvic 2001a			Quéreux 2013	Querfeld 2004	Sokołowska-Wojdyła 2014
	monoterapia (N = 28)	łącznie† (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	łącznie (N = 94)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	łącznie†† (N = 58)	(N = 32)#	(N = 19)†††	(N = 21)
Wiek; mediana (zakres) [lata]											
	bd.	62 (28-84)	62 (27-88)	67 (35-89)	64 (27-89)	62 (24-88)	64 (39-73)	64 (24-88)	61 (22-91)	68 (45-79)	58,6 (19-84)
Liczba mężczyzn (%)											
	16 (57%*)	44 (67%*)	30* (54%)	24* (63%)	54* (57%)	18* (64%)	12* (80%)	40* (69%)	18 (56%)	11 (58%*)	9 (42,3%)
Rasa biała, n (%)											
	bd.	bd.	44* (79%)	33* (87%)	77* (82%)	23* (82%)	14* (93%)	49* (85%)	bd.	bd.	bd.
Rodzaj CTCL, n (%)											
MF	19 (68%*)	40 (61%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	20 (63%*)	bd.	19 (90%*)
SS	9 (32%*)	26 (39%*)	18*‡ (32%)	7*‡ (18%)	15 (16%)	bd.	bd.	bd.	12 (37%*)	bd.	2 (10%*)
Stadium CTCL											
IA	-	-	-	-	-	4* (14%)	7* (47%)	17* (29%)	3 (9%)	-	1 (4%*)
IB	9 (32%*)	19 (29%*)	-	-	-	21* (75%)	6* (40%)	34* (59%)	13 (41%)	3 (16%*)	1 (4%*)
IIA			0 (0%)	1* (3%)	1* (1%)	3* (11%)	2* (13%)	6* (10%)	-	0 (0%)	1 (4%*)
IIB	4 (14%*)	12 (18%*)	23* (41%)	17* (45%)	40* (43%)	0 (0%)	0 (0%)	1* (2%)	3 (9%)	3 (16%*)	4 (19%*)
III	12 (43%*)	29 (44%*)	19* (34%)	10* (26%)	29* (31%)	-	-	-	1 (3%)	9 (47%*)	9 (43%)*^^

	Abbott 2009		Duvic 2001			Duvic 2001a			Quéreux 2013	Querfeld 2004	Sokołowska-Wojdyło 2014
	monoterapia (N = 28)	łącznie [†] (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	łącznie (N = 94)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	łącznie ^{††} (N = 58)	(N = 32) [#]	(N = 19) ⁺⁺⁺	(N = 21)
IVA	3 (11%*)	6 (9%*)	9* (16%)	6* (16%)	15* (16%)	-	-	-	12 (38%) ^{‡‡}	2 (11%*) [^]	3 (14%)*
IVB			5* (9%)	4* (11%)	9* (10%)	-	-	-	-	2 (11%*)	2 (10%)*
Czas trwania CTCL od pojawienia się pierwszych objawów; mediana (zakres) [miesiące]											
	bd.	bd.	102 (9-372)	84 (13-324)	88 (9-372)	120 (24-588)	156 (29-706)	126 (24-706)	36 (4,8-132) ^{‡‡‡}	bd.	bd.
Wcześniejsza terapia, n (%)											
brak	0%		0%	0%	0%	-	-	-	-	-	-
miejscowa (M)	100%		79%	79%	79%	-	-	-	78% mediana liczby terapii: 1 (0-4)	< 3 terapie: 68% ≥ 3 terapie: 32%	33,3%
systemowa (S)	75%**		96%	100%	98% ^{^^^}	-	-	59%	75% mediana liczby terapii: 1 (0-3)	< 3 terapie: 47% ≥ 3 terapie: 53%	85,7%
metotreksat	-		-	-	-	4%	20%	9%	6%		
interferon	-	bd. ^{***}	-	-	-	32%	40%	38%	66%		19%*
napromienianie (N)	-		84%	87%	85%	-	-	-	-	-	-
S + M	-		77%	79%	78%	-	-	-	-	-	-
S + N	-		80%	87%	83%	-	-	-	-	-	-
M + N	-		70%	68%	69%	-	-	-	-	-	-
S + M + N	-		68%	68%	68%	-	-	-	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ≥ 1 terapia systemowa (w tym chemioterapia, fotoforeza pozaustrojowa lub interferon α);

*** w badaniu nie podano jaki odsetek chorych miał zastosowaną wcześniejszą terapię systemową, jednak zdecydowano opisać wyniki dotyczące populacji ogółem, gdyż autorzy podali, że w ocenianej populacji występowała oporność na wcześniejsze leczenie, a w podgrupie chorych leczonych beksarotenem w monoterapii odsetek leczonych terapią systemową wynosił 75%;

† cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w skojarzeniu z interferonem);

†† łącznie z 15 chorymi, którzy otrzymali dawkę początkową 6,5 mg/m²/dzień;

††† dane dotyczą chorych otrzymujących beksaroten w monoterapii; mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres): 5 (0-13);

^ u jednego chorego występowały przeczuty do szpiku kostnego i wątroby;

^^ w tym 4 chorych ze stopniem III i 5 pacjentów ze stopniem IIIA;

^^^ najczęściej stosowano interferon (u 65% chorych);

‡ dane na temat odsetka chorych z jakąkolwiek liczbą krążących komórek Sézary'ego;

‡‡ IVA1;

od momentu diagnozy;
94% chorych było wcześniej leczonych;

MF ziarniniak grzybiasty;
SS zespół Sézary'ego.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach interwencją stanowił beksaroten podawany większości chorym w dawce początkowej 150-300 mg/m²/dzień – tylko w badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* część pacjentów otrzymała dawkę początkową beksarotenu > 300 mg/m²/dzień (szczegóły w tabeli poniżej). Optymalną stosowaną dawką leku była dawka 300 mg/m²/dzień, gdyż większa powodowała występowanie toksyczności. Dopuszczano jednak zwiększanie dawki w celu osiągnięcia odpowiedzi na zastosowaną terapię (do 400 mg/m²/dzień w próbie *Duvic 2001* i do 600 mg/m²/dzień w *Sokołowska-Wojdyło 2014*). Redukcje dawki przeprowadzane były w przypadku występowania działań niepożądanych.

W analizowanych badaniach większość chorych otrzymywała beksaroten w monoterapii. Beksaroten w skojarzeniu z interferonem, metotreksatem lub jakąkolwiek chemioterapią otrzymywało 23% pacjentów z badania *Abbott 2009*, 9% chorych z próby *Quéreux 2013* oraz 19% chorych w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Leczenie beksarotenenem kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (*Abbott 2009*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Querfeld 2004*) lub wykonania przeszczepu szpiku (*Abbott 2009*), z tym, że w próbie *Duvic 2001a* zaznaczono, że musiało ono trwać ≥ 16 tygodni.

W celu kontrolowania działań niepożądanych stosowano leki obniżające stężenie lipidów (LLA, najczęściej fenofibrat lub statyny) lub hormonalną terapię zastępczą, a także okresowo G-CSF w przypadku leukopenii oraz filgrastym w przypadku zakażeń.

Szczegółowe informacje na temat interwencji oraz dozwolonego leczenia dodatkowego przedstawia tabela poniżej (Tabela 9).

Tabela 9. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie
<i>Abbott 2009</i>	<p>beksaroten, dawka początkowa 150-300 mg/m²/dzień; od 2006 r. chorzy rozpoczynali leczenie w dawce 150 mg/m²/dzień, zwiększanej do maksymalnej dawki 300 mg/m²/dzień; dawkę zredukowano lub przerywano leczenie w momencie wystąpienia stężenia triglicerydów > 2,5 × GGN; leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych lub</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w celu kontroli stężenia lipidów stosowano fenofibrat w dawce 160 mg (leczenie rozpoczynano 1 tydzień przed beksarotenenem) oraz lewotyrosynę w dawce 25 µg podawaną od momentu wdrożenia beksarotenu; w przypadku wystąpienia hipertriglicydemii dawkę fenofibratu zwiększano do 267 mg na dzień

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie
	przeszczepu szpiku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku wystąpienia hipercholesterolemii stosowano atorwastatinę w dawce początkowej 10 mg, zwiększanej do momentu uzyskania optymalnego stężenia lipidów
<i>Duvic 2001</i>	<p>beksaroten, miękkie, żelatynowe kapsułki 75 mg, podawane doustnie z wieczornym posiłkiem</p> <p>wyjściowa dawka leku miała wynosić 650 mg/m²/dzień, jednak z powodu toksyczności leczenia u pierwszych chorych zredukowano ją do 500 mg/m²/dzień, a następnie do optymalnej dawki początkowej 300 mg/m²/dzień</p> <p>modyfikacje dawki były dopuszczalne w przypadku toksyczności, a także braku odpowiedzi, zaniku odpowiedzi lub progresji choroby w trakcie podawania zmniejszonej dawki leku (zwiększenie maksymalnie do 400 mg/m²/dzień)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ filgrastym w przypadku zakażeń ▪ G-CSF okresowo w przypadku leukopenii występującej w trakcie stosowania beksarotenu
<i>Duvic 2001a</i>	<p>beksaroten, kapsułki 10 lub 75 mg, podawane doustnie z wieczornym posiłkiem</p> <p>dawka początkowa 6,5 lub 650 mg/m²/dzień, która była zmniejszana do optymalnej 300 mg/m²/dzień</p> <p>stosowano redukcję dawki w przypadku toksyczności i zwiększenie dawki w celu uzyskania odpowiedzi na leczenie; nie była dozwolona redukcja mniejszej dawki początkowej, jednak pacjenci, u których po 8 tygodniach wystąpiła progresja lub po 16 tygodniach brak odpowiedzi mogli rozpocząć leczenie większą dawką</p> <p>leczenie kontynuowano tak długo, jak uzyskiwano korzyść kliniczną (bez nieakceptowalnej toksyczności), jednak nie krócej niż 16 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ G-CSF okresowo w przypadku leukopenii ▪ leczenie antylipidowe ▪ lewotyrosyna
<i>Quéreux 2013</i>	<p>beksaroten, kapsułki 75 mg, podawany raz dziennie</p> <p>dawka początkowa 300 mg/m²/dzień, która mogła być zredukowana do 150 mg/m²/dzień u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia hiperlipidemii (np. pacjentów z nadwagą, rodzinnym występowaniem hipertriglicydemii lub miażdżycy, cukrzycy lub choroby naczyń wieńcowych w wywiadzie), dawkę utrzymywano do momentu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, które powodowały dalszą redukcję dawki</p> <p>leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leki obniżające stężenie lipidów (LLA) w przypadku zwiększenia stężenia triglicerydów lub cholesterolu ▪ lewotyrosyna w przypadku niedoczynności tarczycy
<i>Querfeld 2004</i>	<p>beksaroten, dawka początkowa 300 mg/m²/dzień</p> <p>leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności</p> <p>leczenie przerywano w momencie wystąpienia działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości, a następnie po ich ustąpieniu wznawiano z 25-50% redukcją dawki</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hormonalna terapia zastępcza, leki obniżające stężenie lipidów (LLA)
<i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>	<p>beksaroten, dawka początkowa 300 mg/m²/dzień</p> <p>dawka mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub zwiększana w celu poprawy skuteczności leczenia (w zakresie od 150 do 600</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w celu kontrolowania działań niepożądanych: suplementacja hormonów tarczycy, fenofibrat, atorwastatyna, symwastatyna, kaptopryl, furosemid, spironolakton i kwasy tłuszczowe omega-3

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie
	mg/m ² /dzień	

Szczegółowe informacje o zużyciu beksarotenu, przypadków dopasowywania dawki oraz konieczności stosowania dodatkowego leczenia w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10. Szczegółowy opis leczenia beksarotenem oraz terapii dodatkowych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.

Badanie	Leczenie beksarotenem	Leczenie dodatkowe
Abbott 2009	<ul style="list-style-type: none"> ukończenie ≥ 1 miesiąca monoterapii beksarotenem: 20 (71%) chorych średni okres leczenia: 14 miesięcy; mediana: 9 (zakres: od 2 do > 53) miesięcy mediana dawki początkowej: 150 (zakres: 150-300) mg/m²/dzień; średnia dawka: 225 (zakres: 150-300) mg/m²/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> lewotyroksyna w średniej dawce 100 (zakres: 25-175) µg/dzień: n = 20 (71%*) LLA: n = 20 (71%*): <ul style="list-style-type: none"> fenofibrat w dawce 160 mg: n = 16, statyna: n = 4 chorych; 1 LLA: n = 10, 2 LLA: n = 7, 3 LLA (w tym kwas nikotynowy i acetamid): n = 3
	<ul style="list-style-type: none"> ukończenie ≥ 1 miesiąca monoterapii beksarotenem: 52 (79%) chorych średni okres leczenia: 11 miesięcy (mediana: 6 miesięcy) beksaroten w skojarzeniu z interferonem: 23% chorych 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 lek LLA: n = 66 (100%)
Duvic 2001	<ul style="list-style-type: none"> dawka 300 mg/m²/dzień: 56 (60%) dawka 650 lub 500 mg/m²/dzień: 38 (40%) 	<ul style="list-style-type: none"> filgrastim: n = 9 (9,6%*)
Duvic 2001a	<ul style="list-style-type: none"> dawka 300 mg/m²/dzień: 28/58 (48%) dawka 650 lub 500 mg/m²/dzień: 15/58 (26%) pozostali chorzy otrzymywali 6,5 mg/m²/dzień beksarotenu i nie zostali uwzględnieni w raporcie (dawka niższa od zalecanej) 	<ul style="list-style-type: none"> G-CSF: n = 1 (2,3%*) lewotyroksyna: n = 24 (41%)
Quéreux 2013	<ul style="list-style-type: none"> średnia dawka: 275 mg/m²/dzień (zakres: 75-300) dawka 300 mg/m²/dzień: 62% chorych średni czas trwania leczenia: 17 miesięcy (zakres: 0,8-65,2), mediana 13 mies. beksaroten w skojarzeniu z interferonem: 9% chorych 	<ul style="list-style-type: none"> LLA: n = 19 (60%*): <ul style="list-style-type: none"> fenofibrat (n = 13), atorwastatyna (n = 3), fluwastatyna (n = 1), symwastatyna (n = 1), prowastatyna (n = 1), rosuwastatyna (n = 1)
Querfeld 2004	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> LLA: n = 18 (95%)
Sokołowska-Wojdyło 2014	<ul style="list-style-type: none"> dawki dobowe: zakres 150-600 mg/dobę średni czas trwania leczenia: 14,5 miesiąca (zakres: 0,6-53) zmniejszenie dawki z powodu AEs: 3 (14%*) u 1 (5%*) pacjenta stopniowo zwiększano dawkę (w miarę tolerancji leczenia), po uzyskaniu całkowitej remisji chory zmienił beksaroten stosowany doustnie na żel wyjściowo beksaroten w monoterapii: 16 (76%*) wyjściowo beksaroten w skojarzeniu: 5 (24%*): z metotreksatem (1), z interferonem i prednizonem (2), z prednizonem (1), 	<ul style="list-style-type: none"> suplementacja hormonów tarczycy: n = 12 (57%*) fenofibrat: n = 9 (43%*) atorwastatyna: n = 9 (43%*) symwastatyna: n = 2 (10%*) kaptopryl: n = 2 (10%*) furosemid: n = 1 (5%*) spironolakton: n = 1 (5%*) kwasy tłuszczowe omega-3: n = 1 (5%*)

Badanie	Leczenie beksarotenem	Leczenie dodatkowe
	PUVA, UVB 311 i interferonem (1) <ul style="list-style-type: none"> • beksaroten w skojarzeniu w późniejszym okresie: 11 (52%*) ^ 	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ brak dokładnych danych dotyczących tego okresu;

LLA leki obniżające stężenie lipidów.

1.5.1. Skuteczność kliniczna

W większości analizowanych badań ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania. W próbie *Duvic 2001* sprecyzowano, że analizę wykonywano, gdy wszyscy włączeni pacjenci ukończyli 16. tydzień leczenia lub zostali wycofani przed tym tygodniem, ale przed momentem wycofania wszystkich chorych z badania. Z kolei w badaniu *Abbott 2009* wyniki przedstawiano także w populacji chorych, którzy ukończyli ≥ 1 miesiąc monoterapii beksarotenem.

1.5.1.1. Przeżycie całkowite

W badaniu *Querfeld 2004* podano, że mediana przeżycia w grupie pacjentów stosujących beksaroten nie została osiągnięta. Spośród 19 chorych po okresie obserwacji o medianie 13,8 miesięcy, 13 (68%) pacjentów pozostawało przy życiu.

1.5.1.2. Odpowiedź na leczenie

We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono dane temat odpowiedzi na leczenie. W próbach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* ocenę odpowiedzi przeprowadzono z wykorzystaniem trzech różnych narzędzi: PEC (*Primary End point Classification*), PGA (*Physician's Global Assessment of Clinical Condition*) oraz CA (*composite assessment*).

W ramach analizy z wykorzystaniem PGA badacze musieli ocenić ogólną poprawę lub pogorszenie choroby w porównaniu z objawami wyjściowym oraz ocenić indeksowane i nieindeksowane zmiany skórne, guzy w obrębie skóry, węzłów chłonnych oraz wszystkie inne objawy choroby. Całkowitą remisję (CR) zdefiniowano jako całkowity brak objawów choroby, natomiast remisję częściową (PR) jako co najmniej 50% poprawę – obie musiały być zaobserwowane podczas 2 kolejnych wizyt w odstępie 4 tygodni (*Duvic 2001, Duvic 2001a*).

Analiza CA polegała na ocenie ≤ 5 wybranych zmian skórnych (stosując punktację od 0 do 8 dla każdego objawu klinicznego: skalowanie, zaczerwienie, wyniesienie zmian oraz hipo- i hiperpigmentacja), oraz na pomiarze powierzchni zmiany (stosując punktację 0-18). Następnie wyliczano wskaźnik sumy wszystkich objawów klinicznych dla wybranych zmian w porównaniu do wartości wyjściowych. Wartość 0 bez jakichkolwiek objawów choroby podczas 2 wizyt kontrolnych oznaczała całkowitą remisję kliniczną (CCR), natomiast wartość $\leq 0,5$, bez nowych nieprawidłowych zmian w węzłach chłonnych, bez progresji w istniejących nieprawidłowych zmianach węzłów chłonnych ($< 25\%$), bez guzów skórnych oraz braku patologicznie dodatnich węzłów chłonnych lub zmian trzewnych na obszarze wcześniej niezajętym, oznaczała częściową remisję. Progresję choroby definiowano jako $\geq 25\%$ wzrost wskaźnika CA, $\geq 25\%$ wzrost w liczbie lub powierzchni nieprawidłowych węzłów chłonnych,

nowe guzy oraz nowe patologicznie dodatnie węzły chłonne lub zajęcie narządów wewnętrznych. Badacze pozostawali zaślepieni w stosunku do wyników odpowiedzi wg analizy CA, gdyż była ona obliczana z formularza oceny pacjentów (*Duvic 2001, Duvic 2001a*).

Ocena PEC była uznana za główną przez autorów obu analizowanych badań i opierała się na najlepszej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (czyli CRR lub PR) wg PGA lub CA (przy czym u chorego nie mogła wystąpić progresja przed potwierdzeniem danej odpowiedzi podczas kolejnej wizyty kontrolnej).

W pozostałych badaniach (*Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004, Sokołowska-Wojdyło 2014*) zastosowano kryteria zbliżone do PGA (w publikacjach nie zastosowano takiej nazwy), zatem dane z tych badań dotyczące odpowiedzi przedstawiano łącznie z wynikami oceny PGA w próbach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*. Zaznaczyć należy, że w próbach *Abbott 2009, Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* podano dodatkowo, że w przypadku chorych z zespołem Sézary'ego i zajęciem krwi obwodowej konieczne było stwierdzenie prawidłowych wyników morfologii krwi (dla CCR, wszystkie próby) lub $\geq 50\%$ redukcji liczby komórek nowotworowych lub $\geq 50\%$ redukcji liczby limfocytów (dla PR, odpowiednio *Querfeld 2004* i *Abbott 2009*) bądź u chorych z zajęciem węzłów zmniejszenie rozmiarów i liczny wyczuwalnych węzłów chłonnych przez ≥ 4 tygodnie (dla PR, *Abbott 2009*).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat odsetków chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi na leczenie.

Tabela 11. Odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję kliniczną lub remisję częściową; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyła 2014.

Kryteria oceny odpowiedzi	Poszczególne rodzaje odpowiedzi	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 (N = 32)	Querfeld 2004 (N = 19)	Sokołowska-Wojdyła 2014 (N = 21)
		monoterapia (N = 28)**	łącznie [^] (N = 66) ^{^^}	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)			
PGA	ORR (CCR + PR)	13 (46%)	29 (44%)	27 (48%)	20 (53%)	14 (50%; 95% CI: 32%; 69%)	9 (60%; 95% CI: 35%; 85%)	19 (60%)	4 (21%)	17 (81,0%)
	CCR	4 (14%)	6 (9%)	bd.	bd.	2 (7%)	4 (27%)	4 (13%)	0 (0,0%)***	3 (14,3%*)
	PR	9 (32%)	23 (35%)	bd.	bd.	13 (46%)*	6 (40%)*	15 (47%)	4 (21%)	14 (67%)*
CA	ORR (CCR + PR)	bd.	bd.	15 (27%)	18 (47%)	10 (36%; 95% CI: 18%; 54%)	7 (47%; 95% CI: 21%; 72%)	bd.	bd.	bd.
PEC	ORR (CCR + PR)	bd.	bd.	25 (45%)	21 (55%)	15 (54%; 95% CI: 35%; 72%)	10 (67%; 95% CI: 43%; 91%)	bd.	bd.	bd.
	CCR	bd.	bd.	1 (2%)	5 (13%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w 8. tygodniu leczenia CCR występowała u 2 (3%) chorych, a PR u 20 (30%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii);

*** u jednego chorego stwierdzono całkowitą remisję kliniczną, jednak obserwowano u niego stałe podwyższone stężenie komórek Sézary'ego i w 11. miesiącu wystąpiła u niego progresja choroby;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} w 8. tygodniu leczenia CCR występowała u 2 (10%) chorych, a PR u 10 (50%) chorych.

W większości analizowanych badań odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie mieścił się w zakresie od 44% do 60% (*Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a i Quéreux 2013*). Znacznie większy odsetek odpowiedzi obserwowano w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* na populacji polskiej – wyniósł on 81%. Autorzy polskiego badania wskazali, że tak duży odsetek odpowiedzi może wynikać z przyjętego odmiennego sposobu hierarchizowania odpowiedzi – w przeciwieństwie do innych badań autorzy próby *Sokołowska-Wojdyło 2014* przyjmowali, że nawet przy początkowej progresji choroby, późniejsze uzyskanie poprawy przez chorego stanowi podstawę do sklasyfikowania go jako odpowiadającego na leczenie. Co więcej autorzy podali, że nie wymagali także potwierdzenia odpowiedzi na leczenie poprzez wykonanie biopsji. Zaznaczyć należy także różnice w częstości odpowiedzi występujące między badaniem *Abbott 2009* i *Quéreux 2013*, które, pomimo podobnego dużego odsetka chorych z zespołem Sézary'ego (odpowiednio 32% i 37%), wynosiły odpowiednio 44% i 60% – może być to spowodowane wielkością średniej dziennej dawki beksarotenu podawanej w próbach, która w próbie *Abbott 2009* była o 50 mg/m² mniejsza niż w badaniu *Quéreux 2013*. Najmniejszą częstość odpowiedzi na leczenie uzyskano w próbie *Querfeld 2004* i wyniosła ona 21% – autorzy badania wskazali, że tak niski odsetek odpowiedzi może wynikać z przyjętego przez nich założenia, że w przypadku progresji choroby przy jednoczesnej poprawie skórnej, u chorego następowała zmiana terapii, co mogło powodować większe prawdopodobieństwo zakwalifikowania go jako pacjenta z niepowodzeniem leczenia. Bardzo zbliżony między większością badaniami był natomiast odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję, który wyniósł 9-14% (*Abbott 2009, Duvic 2001a, Quéreux 2013 i Sokołowska-Wojdyło 2014*).

W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* podano ponadto, że w podgrupie pacjentów leczonych dawką początkową w wysokości 300 mg/m²/dzień odpowiedź obserwowano u podobnego odsetka chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby – w badaniu *Duvic 2001* u 57% pacjentów w stadium IIB, u 32% w III, u 44% w IVA i u 40% w IVB, natomiast w próbie *Duvic 2001a* u 50% pacjentów w stadium IA, u 52% w IB oraz 67% w IIA. W próbach *Duvic 2001, Duvic 2001a* i *Quéreux 2013* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania odpowiedzi w zależności od wieku, płci, rasy, wartości BMI, czasu trwania leczenia lub rodzaju wcześniejszych terapii. Podobnie w badaniach *Quéreux 2013* i *Abbott 2009* nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie między chorymi w stadium IA/B-IB/IIA a IIB-IVB choroby, odpowiednio 56,3% vs 62,5% i 66% vs 64%. Natomiast w próbie *Sokołowska-Wojdyło 2014* podano, że w podgrupie pacjentów w stadium IA-IIA CTCL odpowiedź zaobserwowano u wszystkich chorych, natomiast u chorych w stadium IIB-IVB częstość odpowiedzi na leczenie wyniosła 77,8%.

1.5.1.2.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

W badaniach *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiono informacje na temat czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. W próbie *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* podano, że był to okres między rozpoczęciem leczenia, a stwierdzeniem u chorego spełnienia kryteriów odpowiedzi całkowitej lub częściowej. Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; badania *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Parametr	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013	Sokołowska-Wojdyło 2014
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	(N = 32)	(N = 21)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; mediana (zakres) [dni]	120 (60-270)*	90 (30-270)*	180 (14-197)	59 (22-169)	56,7 (27,3-114,1)*	91,7 (14,0-259,0)*	90 (30-990)* ^{^^}	średnia: 54* (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} czas do uzyskania odpowiedzi nie różnił się w zależności od stadium zaawansowania choroby, był także podobny w podgrupie chorych z zespołem Sézary'ego.

Odpowiedź na zastosowaną terapię uzyskiwano po czasie leczenia o medianie wynoszącej od 56,7 do 180 dni w próbach *Abbot 2009*, *Duvic 2001* i *Duvic 2001*, lub średnio po czasie 54 dni w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

1.5.1.2.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W próbach *Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* odnaleziono informacje na temat czasu trwania odpowiedzi na leczenie (CCR lub PR), który zdefiniowano jako czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji wymagającej leczenia (w badaniu *Quéreux 2013* podano także, że w przypadku chorych bez progresji choroby czas odpowiedzi mierzono od momentu jej stwierdzenia do ostatniego kontaktu z pacjentem, natomiast w próbie *Abbott 2009* wskazano, że progresja ta musiała wymagać dodatkowego bądź alternatywnego leczenia). Dane prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 13. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.

Parametr	Abbott 2009		Quéreux 2013 (N = 19)	Querfeld 2004 (N = 4)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 17)
	monoterapia (N = 13)	łącznie [^] (N = 29)			
Czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana (zakres) [miesiące]	9 (3-42) ^{^^}	8 (1-> 48)**	15,8 (2-63)	7,3 (1,8-12)	16,4 (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tym 2 pacjentów, u których odpowiedź utrzymywała się przez 3 i 4 miesiące, aż do momentu przerwania leczenia z powodu wykonania przeszczepu szpiku kostnego;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} w tym jeden pacjent, u którego odpowiedź utrzymywała się 3 miesiące, aż do momentu wykonania przeszczepu szpiku.

Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie 7,3-16,4 miesiąca.

1.5.1.3. Choroba stabilna

Dane na temat odsetka chorych z chorobą stabilną odnaleziono w badaniach Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014. W próbie Abbott 2009 i Querfeld 2004 zdefiniowano ją jako brak istotnych zmian w objawach choroby, w próbie Quéreux 2013 jako odpowiedź nie spełniająca kryteriów CR, PR lub PD, a w badaniu Sokołowska-Wojdyło 2014 zwiększenie lub zmniejszenie guza, niewystarczające do stwierdzenia PR lub PD. Informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 14. Choroba stabilna; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.

Parametr	Abbott 2009		Quéreux 2013 (N = 32)	Querfeld 2004 (N = 19)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 21)
	monoterapia (N = 28)	łącznie ^{^^} (N = 66)			
Liczba chorych z chorobą stabilną (%)	5 (18%) [^]	15 (23%)**	10 (31%)	4 (21%)	2 (10%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w 8. tygodniu leczenia StD występowała u 22 (33%) chorych;

[^] w 8. tygodniu leczenia StD występowała u 6 (30%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii);

^{^^} cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

Częstość uzyskiwania choroby stabilnej wynosiła od 10% do 31%.

1.5.1.4. Kontrola choroby

Tylko w próbie Quéreux 2013 oceniano punkt końcowy zdefiniowany jako kontrola choroby – czyli odsetek chorych z całkowitą remisją, remisją częściową oraz chorobą stabilną. Ponieważ w części badań możliwe było samodzielne obliczenie tego odsetka, dane te zebrano w poniższej tabeli wspólnie z informacjami z badania Quéreux 2013.

Tabela 15. Kontrola choroby; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.

Parametr	Abbott 2009		Quéreux 2013 (N = 32)	Querfeld 2004 (N = 19)	Sokołowska-Wojdyło 2014 (N = 21)
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)			
Liczba chorych z kontrolą choroby (%)	18 (64%)*	44 (67%*)	29* (91%)	8 (42%)*	19 (90%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

Częstość uzyskiwania kontroli choroby była w większości analizowanych badań wysoka i mieściła się w zakresie od 67% do 91%. Jedynie w próbie *Querfeld 2004* odsetek chorych z remisją całkowitą, częściową lub chorobą stabilną był niższy i wynosił 42%.

1.5.1.5. Nawrót choroby

Informacje dotyczące nawrotów choroby u pacjentów odpowiadających na leczenie przedstawiono w badaniach *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a* i *Quéreux 2013* – dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Nawrót choroby; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a i Quéreux 2013.

Parametr	Abbott 2009		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 (N z CCR lub PR wg PGA = 19)
	monoterapia (N z CCR lub PR wg PGA = 12)	łącznie [^] (N z CCR lub PR wg PGA = 28)	300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PEC = 25)	> 300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PEC = 21)	300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PGA = 15)	> 300 mg/m ² /dzień (N z ORR wg PGA = 10)	
Czas do wystąpienia nawrotu choroby; mediana (zakres) [dni]	bd.	bd.	299 (57-299)	385 (94-456)	nie osiągnięto	452,9 (58,8-452,9)*	średnio: 660* (bd.)
Liczba chorych z nawrotem choroby (%)	7 (58%)*	16 (55%)*	9 (36%)	8 (38%)	2 (13%)	5 (50%*)	3 (16%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

U pacjentów z wczesnymi stadiami CTCL nawrót choroby obserwowano u podobnego odsetka chorych bez względu na wielkość dawki początkowej beksarotenu, odpowiednio 36% i 38%. Z kolei u chorych z zaawansowanym stadium CTCL częstość nawrotu choroby była mniejsza w podgrupie chorych rozpoczynających leczenie beksarotenem w dawce 300 mg/m²/dzień w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano dawkę > 300 mg/m²/dzień, odpowiednio 13,3% vs 50,0%. Mediana dni do nawrotu choroby była nieco krótsza w przypadku chorych we wczesnych stadiach CTCL w po-

równaniu do pacjentów z zaawansowaną postacią CTCL, odpowiednio 299-385 dni vs 452,9 dni. Największy odsetek nawrotów choroby zaobserwowano w próbie *Abbott 2009* – wynosił on 58% w podgrupie chorych leczonych beksarotenem w monoterapii i 55% w całej populacji uwzględnionej w badaniu (w tym u chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

1.5.1.6. Progresja choroby

Ocenę występowania progresji choroby przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. W badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* zdefiniowano ją jako powiększenie zmian skórnych i/lub pozaskórnych o co najmniej 50%, w próbie *Quéreux 2013* jako pojawienie się nowych zmian lub co najmniej 25% wzrost lub infiltracja zmian istniejących, w badaniu *Abbott 2009* jako powiększenie zmian skórnych lub trzewnych lub w obrębie węzłów, wymagające dalszego leczenia, w próbie *Querfeld 2004* jako co najmniej 25% powiększenie zmian skórnych lub trzewnych, a w badaniu *Duvic 2001* jako co najmniej 25% wzrost wskaźnika CA lub co najmniej 25% powiększenie powierzchni nieprawidłowych węzłów chłonnych bądź wystąpienie nowych guzów, zmian w obrębie węzłów lub zmian trzewnych (według analizy CA). Dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 17. Progresja choroby; badania *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Parametr	<i>Abbott 2009</i>		<i>Duvic 2001</i>		<i>Duvic 2001a</i>		<i>Qu- éreux 2013</i>	<i>Quer- feld 2004</i>	<i>Sokołow- ska- Wojdyło 2014</i>
	mono- terapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 58)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	(N = 32)	(N = 19)	(N = 21)
Czas do wystąpienia progresji choroby; mediana (zakres) [dni]	bd.	bd.	bd.	bd.	210 (7,7- 210,0)*	515,9 (14,7- 515,9)*	bd.	bd.	bd.
Liczba chorych z progresją choroby (%)	2 (7%) ^{^^}	8 (12%) ^{**}	22 (39%)	12 (32%)	bd.	bd.	3 (9%)	11 (58%)	2 (10%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w 8. tygodniu leczenia PD występowała u 8 (12%) chorych;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} w 8. tygodniu leczenia PD występowała u 2 (10%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii).

Odsetek chorych z progresją choroby wynosił od 7% do 58%. Mediana czasu do stwierdzenia progresji choroby została podana jedynie w badaniu *Duvic 2001a* – w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie beksarotenem w dawce 300 mg/m²/dzień wyniosła 201 dni, a w podgrupie chorych z dawką początkową beksarotenu > 300 mg/m²/dzień wyniosła 515,9 dnia.

1.5.1.7. Przeżycie wolne od zdarzenia

Dane na temat przeżycia wolnego od zdarzenia (*event-free survival*) odnaleziono w próbach *Abbott 2009* i *Querfeld 2004*. W badaniu *Abbott 2009* zdefiniowano go jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia beksarotenem do momentu wystąpienia istotnego zdarzenia, natomiast w próbie *Querfeld 2004* określono go jako czas od momentu włączenia do badania do wystąpienia zdarzenia – w obu próbach do zdarzeń zaliczano progresję choroby, zmianę leczenia, poważne komplikacje albo zgon pacjenta. Informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 18. Przeżycie wolne od zdarzenia; badania *Abbott 2009* i *Querfeld 2004*.

Parametr	Abbott 2009		Querfeld 2004
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	(N = 19)
Przeżycie wolne od zdarzenia; mediana (zakres) [miesiące]	11 (3-44)	7 (1,5-54)	5,29 (bd.)

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

W badaniu *Abbott 2009* mediana przeżycia wolnego od zdarzenia wynosiła 11 miesięcy w podgrupie chorych leczonych monoterapią i 7 miesięcy dla wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu, a w próbie *Querfeld 2004* 5,29 miesiąca.

1.5.1.8. Ocena jakości życia

W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza Spitzera. W próbie *Duvic 2001* podano, że we wszystkich ocenianych podgrupach jakość życia uległa poprawie. Po 16. tygodniu leczenia raportowano zmniejszenie nasilenia świądu (z umiarkowanego do łagodnego, z 3,9 do 3,2 pkt) oraz zwiększenie zadowolenia z wyglądu fizycznego (z umiarkowanie niezadowolonego do umiarkowanie zadowolonego, z 2,5 do 3,4 pkt). Z kolei w badaniu *Duvic 2001a* odnotowano, że nasilenie świądu zmniejszyło się z łagodnego do umiarkowanego na początku badania do łagodnego lub braku takiego odczucia po 16. tygodniu terapii. Ponadto podano także, że u 95% chorych z odpowiedzią na leczenie stwierdzono poprawę umiarkowaną do wielkiej, a 84% pacjentów oceniało zadowolenie z leczenia beksarotenem na poziomie umiarkowanym do bardzo satysfakcjonującego.

W badaniu *Duvic 2001* zaobserwowano, że 79% pacjentów z podgrupy dawki początkowej 300 mg/m²/dzień oraz 82% z podgrupy dawki początkowej > 300 mg/m²/dzień wykazywało umiarkowaną do dużej poprawę w ocenie przebiegu CTCL. Także poziom zadowolenia ze stosowania beksarotenu był wysoki i wynosił odpowiednio 72% i 91%, co oznacza co najmniej umiarkowane lub dobre samopoczucie.

1.5.2. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w analizowanych badaniach przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę beksarotenu.

W analizie nie przedstawiono danych zbiorczych dla badania *Duvic 2001a* (poza częstością jakichkolwiek działań niepożądanych), gdyż uwzględniały one informacje dla podgrupy chorych leczonych dawką 6,5 mg/m²/dzień beksarotenu, a więc podgrupy, która nie została uwzględniona w niniejszej analizie. Podobnie, osobno dla dwóch wyróżnionych dawek początkowych, przedstawiono dane z próby *Duvic 2001* – z obu prób w populacji ogółem podano tylko dane dotyczące jakichkolwiek i poważnych działań niepożądanych, przerwania leczenia z powodu AEs oraz zgonów. Z publikacji *Abbott 2009* przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych dla populacji ogółem, gdyż autorzy nie podali danych dotyczących bezpieczeństwa w podgrupie chorych stosujących monoterapię.

1.5.2.1. Jakiegokolwiek działanie niepożądane

Dane na temat odsetka chorych z co najmniej jednym działaniem niepożądanym odnaleziono w próbach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*. Informacje te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 19. Jakiegokolwiek działanie niepożądane; badania *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*.

Parametr	<i>Duvic 2001</i> (N = 94)	<i>Duvic 2001a</i> (N = 58) [^]
Liczba chorych z AEs (%)	93 (99%)	57 (98%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] łącznie z 15 chorymi, którzy otrzymali dawkę początkową 6,5 mg/m²/dzień.

W obu analizowanych badaniach co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u większości chorych (99% w próbie *Duvic 2001* i 98% *Duvic 2001a*).

1.5.2.1. Poważne działania niepożądane

W próbie *Duvic 2001* podano informacje na temat poważnych (*serious*) działań niepożądanych – dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Poważne działania niepożądane; badanie Duvic 2001.

Badanie	Duvic 2001 (N = 94)
Częstość poważnych AEs (%)	progresja lub pogorszenie objawów CTCL (6%)
	zapalenie płuc (5%)
	gorączka (4%)
	zakażenia (3%)
	świąd (3%)

Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych należały progresja lub pogorszenie objawów CTCL oraz zapalenie płuc.

W podgrupie pacjentów z dawką początkową 300 mg/m²/dzień 5 z wszystkich poważnych działań niepożądanych zostało uznanych za związane z prowadzonym leczeniem (krwotok, niewydolność wątroby, choroba koagulacyjna, bilirubinemia oraz świąd). Z kolei w podgrupie pacjentów z dawką początkową > 300 mg/m²/dzień za związane z beksarotenem zostały uznane 3 działania niepożądane (gorączka, zapalenie trzustki oraz zakażenie *herpes zoster*).

W próbie *Quéreux 2013* u żadnego z 10 pacjentów leczonych beksarotenem przez > 2 lata nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

1.5.2.1. Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych

Dane na temat konieczności redukcji dawki z powodu działań niepożądanych odnaleziono w próbach *Duvic 2001* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Tabela 21. Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych; badania *Duvic 2001* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Badanie	Duvic 2001		Sokołowska-Wojdyło 2014
	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych	28 (50%)	34 (89%)	3 (14%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych konieczna była w próbie *Duvic 2001* u 50% chorych z dawką początkową 300 mg/m²/dzień i 89% pacjentów przyjmujących dawkę początkową > 300 mg/m²/dzień. Z kolei w polskim badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* częstość zmniejszenia dawki na skutek toksyczności wynosiła 14%.

W badaniu *Duvic 2001* podano, że najczęstszymi działaniami niepożądany prowadzącymi do redukcji dawki były hipertriglicydemia, hipercholesterolemia oraz neutropenia i leukopenia.

1.5.2.2. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Informacje o częstości przerwania leczenia z badań *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; badania *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Badanie	<i>Abbott 2009</i> [†]	<i>Duvic 2001</i> ^{^^†}		<i>Duvic 2001a</i> [†]	<i>Quéreux 2013</i> [†]	<i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i> [†]
	150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna [^] (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	(N = 58)**	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	11 (16,7%*)	4 (7%)	5 (13%)	18 (31%*) ^{^^^}	9 (28%)*	2 (9,5%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** łącznie z 15 chorymi, którzy otrzymali dawkę początkową 6,5 mg/m²/dzień;

[^] cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

^{^^} u 4 chorych działania te były związane z prowadzonym leczeniem (z ang. *related*), u pozostałych były co najmniej możliwie związane z terapią (z ang. *at least possibly related*);

^{^^^} u 15 chorych związane z prowadzonym leczeniem (z ang. *attributed to beksarotene*);

[†] chorych wykluczono z badań.

Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 7% w podgrupie chorych rozpoczynających leczenie beksarotenem w dawce 300 mg/m²/dzień i 13% w podgrupie pacjentów z dawką początkową > 300 mg/m²/dzień (*Duvic 2001*). W populacji polskiej (*Sokołowska-Wojdyło 2014*) także była niska i wyniosła 9,5%. W pozostałych badaniach (*Abbott 2009*, *Duvic 2001a* i *Quéreux 2013*) zakończenie leczenia z uwagi na występowanie nieakceptowalnych działań niepożądanych konieczne było u około 17-31% chorych.

1.5.2.3. Poszczególne działania niepożądane

W badaniach *Duvic 2001*, *Quéreux 2013* i *Querfeld 2004* podano, że większość obserwowanych działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Dane na temat częstości poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Poszczególne działania niepożądane; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Abbott 2009 [#]	Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 ^{^^}	Querfeld 2004 ^{^^^}	Sokołowska-Wojdyło 2014
		150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna ^{##} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 19)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Ogólnoustrojowe działania niepożądane									
Zmieniony poziom hormonów	Ogółem	bd.	6 (10,7%)*	5 (13,2%)*	3* (11%)	2* (13%)	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Astenia	Ogółem	bd.	13 (23,2%)*	15 (39,5%)*	4* (14%)	9* (60%)	bd.	bd.	1 (4,8%**)
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	1 (1,8%)	6 (15,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Gorączka	Ogółem	bd.	4 (7,1%)*	9 (23,7%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Ból głowy	Ogółem	bd.	12 (21,4%)*	11 (28,9%)*	13* (46%)	11* (73%)	2 (6%)	3 (15,8%*)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	2 (3,6%)	2 (5,3%)	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zakażenia	Ogółem	bd.	10 (17,9%)*	8 (21,1%)*	1* (4%)	4* (27%)	0 (0,0%)	bd.	bd.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Abbott 2009 [#]	Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 ^{^^}	Querfeld 2004 ^{^^^}	Sokołowska- Wojdyło 2014
		150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna ^{##} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 19)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.		3 [^]	bd.
	Ogółem	bd.	10 (17,9%)*	9 (23,7%)*	4* (14%)	5* (33%)	bd.	bd.	bd.
Ból	Umiarkowanie ciężkie	bd.	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Dreszcze	Ogółem	bd.	bd.	bd.	4* (14%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.
Skurcze mięśni	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (6%)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie lub ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
Ból w nadbrzuszu	Ogółem	bd.	bd.	bd.	4* (14%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.
Ból stawów i mięśni	Ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 [^]	bd.
Ból mięśni	Ogółem	1 (1,5%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Sercowo-naczyniowe działania niepożądane									
Obrzęk obwodowy	Ogółem	bd.	11 (19,6%)*	6 (15,8%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Abbott 2009 [#]	Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 ^{^^}	Querfeld 2004 ^{^^^}	Sokołowska- Wojdyła 2014
		150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna ^{###} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 19)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Obrzęk nóg	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1* (4,8%)
Trawienne działania niepożądane									
Zaburzenia łaknienia	Ogółem	bd.	1 (1,8%)*	9 (23,7%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	0 (0,0%)	2 (5,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Biegunka	Ogółem	2 (3,0%*)	4 (7,1%)*	16 (42,1%)*	2* (7%)	6* (40%)	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	1 (1,8%)	2 (5,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Nudności	Ogółem	bd.	bd.	bd.	7* (25%)	2* (13%)	bd.	bd.	bd.
Żołądkowo-jelitowe	Umiarkowanie ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 [^]	bd.
Endokrynologiczne działania niepożądane									
Niedoczynność tarczycy (hipotyroidyzm) [@]	Ogółem	66 (100%)	16 (28,9%)*	20 (52,6%)*	8* (29%)	8* (53%)	30 (94%)	15 (79,0%*)	9* (42,9%)*
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	1 (1,8%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Abbott 2009 [#]	Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 ^{^^}	Querfeld 2004 ^{^^^}	Sokołowska-Wojdyła 2014
		150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna ^{###} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 19)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Hematologiczne i limfatyczne działania niepożądane									
Anemia	Ogółem	bd.	4 (7,1%)*	9 (23,7%)*	1* (4%)	4* (27%)	3 (9%)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	1 (3%)	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Anemia hipochromiczna	Ogółem	bd.	bd.	bd.	1* (4%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.
Leukopenia	Ogółem	bd.	9 (16,1%)*	15 (39,5%)*	5* (18%)	8* (53%)	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	2 (3,6%)	4 (10,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	9 (47,4%*); 3 zdarzenia w stopniu umiarkowanie ciężkim	bd.
Neutropenia	Ogółem	3 (4,5%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (3%*)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	3 (4,5%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (3%*)	bd.	bd.
Limfopenia	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Powiększenie węzłów chłonnych	Ogółem	bd.	7 (12,5%)*	4 (10,5%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Abbott 2009 [#]	Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 ^{^^}	Querfeld 2004 ^{^^^}	Sokołowska-Wojdyło 2014
		150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna ^{##} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 19)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Metaboliczne działania niepożądane									
Hipercholesterolemia	Ogółem	bd.	17 (30,4%)*	21 (55,3%)*	10* (36%)	12* (80%)	14 (44%)	bd.	12* (57,1%)
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	1 (1,8%)	3 (7,9%)	bd.	bd.	1 (3%)	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Hiperlipidemia	Ogółem	66 (100%)	46 (82%)*	27 (71,1%)*	20* (71%)	15 (100%)	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	6 (9%*)	13 (23,2%)	12 (31,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	1 (1,5%*)	6 (10,7%)	5 (13,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Hipertriglicydemia	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	25 (78%)	15 (79,0%*)	9* (42,9%)
	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	7 (22%)	3 [^]	bd.
	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3 [^]	bd.
Zwiększenie stężenia LDH	Ogółem	bd.	bd.	bd.	1* (4%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność AST	Ogółem	bd.	8 (21%) ^{###}	5 (19%) ^{###}	2* (7%)	2* (13%)	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność ALT	Ogółem	1 (1,5%*)	bd.	bd.	2* (7%)	2* (13%)	1 (3%)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie lub ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Abbott 2009 [#]	Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 ^{^^}	Querfeld 2004 ^{^^^}	Sokołowska-Wojdyło 2014
		150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna ^{##} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 19)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1* (4,8%)
Skórne działania niepożądane i dotyczące przydatków									
Złuszczające zapalenie skóry	Ogółem	bd.	5 (8,9%)*	8 (21,1%)*	3* (11%)	6* (40%)	bd.	bd.	1* (4,8%)*
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	0 (0,0%)	3 (7,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Świąd	Ogółem	1 (1,5%*)	14 (25%)*	5 (13,2%)*	6* (21%)	3* (20%)	bd.	14 (73,7%*)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	4 (7,1%)	3 (7,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	4 (7,1%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Wysypka	Ogółem	3 (4,5%*)	10 (17,8%)*	10 (26,3%)*	4* (14%)	2* (13%)	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Choroby skóry	Ogółem	bd.	9 (16,1%)*	5 (13,2%)*	2* (7%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	4 (7,1%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	bd.	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Abbott 2009 [#]		Duvic 2001		Duvic 2001a		Quéreux 2013 ^{^^}	Querfeld 2004 ^{^^^}	Sokołowska-Wojdyło 2014
		150-300 mg/m ² /dzień pop. ogólna ^{###} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	300 mg/m ² /dzień (N = 28)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 15)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 19)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)	
Suchość błon śluzowych skóry	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (5,3%*)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** osłabienie i złe samopoczucie;

*** centralna;

**** łuszczenie się skóry;

dodatkowo odnotowano po jednym przypadku zaparc, nieokreślonego żołądkowo-jelitowego AE, niedokrwienia mięśnia sercowego (stopień ciężki), ospałości, hipoglikemii, zwiększonej aktywności glutamylotransferazy (stopień umiarkowanie ciężki) oraz innego nieokreślonego AE (po 1,5%);

cała populacja włączona do badania (w tym 23% chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem);

dla chorych z prawidłową wyjściową aktywnością AST (dla dawki 300 mg/m²/dzień N = 39, dla dawki > 300 mg/m²/dzień N = 26);

^ liczba zdarzeń;

^^ dodatkowo odnotowano po jednym przypadku nerwowości, długotrwałego gojenia się ran oraz odwodnienia (ostatnie AE w stopniu umiarkowanie ciężkim lub ciężkim);

^^^ dodatkowo odnotowano jeden przypadek neurologicznych działań niepożądanych;

@ w badaniu Duvic 2001 podano także, że w okresie 2.-4. tygodnia terapii stężenie TSH spadło poniżej wartości prawidłowych u 54% (15/28) chorych leczonych początkową dawką 300 mg/m²/dzień i u 86% (7/8) pacjentów otrzymujących dawkę wstępną > 300 mg/m²/dzień, a w okresie 12.-16. tygodnia terapii odpowiednio u 38% (6/16) i 75% (6/8) chorych.

W badaniu *Duvic 2001* odnotowano, że do najczęstszych działań niepożądanych należały: hiperlipidemia (82% i 71%, odpowiednio dawka początkowa 300 i > 300 mg/m²/dzień), hipercholesterolemia (30% i 55%) oraz niedoczynność tarczycy (29% i 53%). Z kolei na podstawie próby *Duvic 2001a* można stwierdzić, że do najczęstszych działań niepożądanych ogółem w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie beksarotenem w dawce 300 lub > 300 mg/m²/dzień należały: hiperlipidemia (odpowiednio 71% i 100%), hipercholesterolemia (36% i 80%) oraz ból głowy (46% i 73%). Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hiperlipidemia i niedoczynność tarczycy stanowiły najczęstsze działania niepożądane także w pozostałych próbach przedstawiających ocenę poszczególnych działań niepożądanych (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*). Częstość hipercholesterolemii wynosiła 57,1% w próbie *Sokołowska-Wojdyło 2014* i 44% w badaniu *Quéreux 2013*. Hipertriglicydemia i niedoczynność tarczycy występowały odpowiednio u 79% i 43% chorych z badań *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014* (dla obu AEs taki sam odsetek) i u odpowiednio 78% i 94% pacjentów w badaniu *Quéreux 2013*. Hiperlipidemię i niedoczynność tarczycy stwierdzono u wszystkich pacjentów z próby *Abbott 2009*.

Ciężkie działania niepożądane podczas leczenia beksarotenem występowały rzadko – ich częstość w poszczególnych badaniach nie przekraczała 5%. Wyjątek stanowiła hiperlipidemia, którą w badaniu *Duvic 2001* odnotowano łącznie u 12% chorych.

1.5.2.4. Zgony

Informacje na temat zgonów chorych odnotowanych w analizowanych badaniach zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Zgony; badania *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Parametr	<i>Abbott 2009</i> (N = 28)		<i>Duvic 2001</i> (N = 107 [^])	<i>Duvic 2001a</i> (N = 58)	<i>Quéreux 2013</i> (N = 32)	<i>Querfeld 2004</i> (N = 19)	<i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i> (N = 21)
	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)					
Liczba zgonów (%)	6 (21,4%*)**	22 (33,3%*)**	17 (15,9%*) ^{^^}	3 (5,2%) ^{^^}	4*** (12,5%*)	6 (31,6%*)	11 (52,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w podgrupie monoterapii 5 zgonów uznano za związane z przebiegiem choroby, a populacji ogólnej 20;

*** jeden uznany za możliwie związany ze stosowanym leczeniem (z powodu ciężkiego ogólnego odwodnienia z hypnatremią oraz ostrej niewydolności nerek), pozostałe związane były z progresją choroby, niewydolnością serca i nerek oraz krwakiem zewnątrzoponowym;

[^] z uwzględnieniem 13 pacjentów włączonych po dacie odcięcia danych;

^{^^} w czasie trwania badania oraz w okresie 4 tygodni od zakończenia leczenia nie stwierdzono żadnego zgonu; 3 zgony z powodu progresji choroby lub zakażeń wystąpiły w ciągu 3 miesięcy od zakończenia terapii;

^{^^^} jeden został uznany za związany z prowadzonym leczeniem, 16 zgonów nastąpiło po zakończeniu leczenia, w tym 6 w ciągu pierwszego miesiąca po zakończeniu terapii.

W analizowanych próbach częstość zgonów zawierała się w zakresie od 5,2% do 52,4%. Należy zaznaczyć, że w badaniach *Duvic 2001* oraz *Duvic 2001a* większość zgonów (wszystkie trzy w przypadku drugiego z tych badań) odnotowano już po zakończeniu leczenia – w próbie *Duvic 2001* w ciągu pierwszego miesiąca po zakończeniu terapii wystąpiło 6 zgonów, natomiast w próbie *Duvic 2001a* w ciągu pierwszego miesiąca po zakończeniu leczenia nie odnotowano żadnego zgonu. Za związany z leczeniem uznano jeden przypadek zgonu w próbie *Duvic 2001* oraz jeden w badaniu *Quéreux 2013* (odpowiednio 0,9% i 3,1%).

1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

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

Następujące działania niepożądane leku odnotowano w badaniu klinicznym u chorych z CTCL, otrzymujących lek w zalecanej dawce początkowej 300 mg/m² pc./dobę. Częstość działań niepożądanych sklasyfikowano jako bardzo częste (> 1/10), częste (> 1/100, < 1/10), niezbyt częste (> 1/1000, < 1/100), rzadkie (> 1/10 000, < 1/1000) oraz bardzo rzadkie (< 1/10 000).

Tabela 25. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących beksaroten w badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia	reakcja przypominająca chłoniaka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość niedobarwliwa ^{*^S}	zaburzenia składu krwi, plamica, zaburzenia układu krzepnięcia, przedłużony czas krzepnięcia ^{^S} , niedokrwistość ^{^S} , trombocytopenia ^{^S} , trombocytoza, eozynofilia [*] , leukocytoza [^] , limfocytoza.	-
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	zaburzenia tarczycy	nadczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperlipidemia, hipercholesterolemia	zwiększenie masy ciała, podwyższenie AST, podwyższenie ALT, podwyższenie dehydrogenazy mleczanowej, podwyższenie kreatyniny, hipoproteinemia	dna moczanowa, bilirubinemia ^{*^S} , podwyższony azot mocznika we krwi [*] , obniżenie lipoprotein o wysokiej gęstości (z ang. HDL)	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	zawroty głowy, obniżenie czucia dotyku, bezsenność	atakksja, neuropatia, pobudzenie, przeczulica, depresja ^{*^S} , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-
Zaburzenia oka	-	suchość oczu, zaburzenia widzenia	szczególny rodzaj zaćmy ^{*^S} , niedowidzenie ^{^S} , ubytki pola widzenia, uszkodzenie rogówki, zaburzenia wzroku ^{*^S} , zapalenie powiek,	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
			zapalenie spojówek*	
Zaburzenia ucha i błędnika	-	głuchota	zaburzenia słuchu	-
Zaburzenia serca	-	-	częstoskurcz	-
Zaburzenia naczyniowe	-	obrzęki obwodowe	krwotok, nadciśnienie, obrzęk [§] , rozszerzenie naczyń ^{*§} , żyłaki	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	wymioty, biegunka ^{*§} , nudności [§] , anoreksja*, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zapalenie warg [^] , suchość ust ^{^§} , zaparcia, wzdęcia	zapalenie trzustki ^{*§} , niewydolność wątroby, zaburzenia żołądkowo-jelitowe*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka	owrzodzenia skóry, łysienie*, przerost skóry, guzki skórne, trądzik, pocenie się, suchość skóry ^{^§} , zaburzenia skóry	surowiczy wysięk*, wysypka krostkowa, zmiany zapalne skóry, odbarwienia skóry [§] , zaburzenia włosów*, zaburzenia paznokci ^{*§}	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni	miastenia*	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	albuminuria ^{*§} , zaburzenia czynności nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból, ból głowy, osłabienie	odczyny alergiczne, zakażenie, dreszcze*, ból brzucha, zaburzenia stężenia hormonów*	nowotwór, gorączka ^{*§} , cellulitis, zarażenie pasożytami, zaburzenia błon śluzowych*, bóle pleców ^{*§} , nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	-

* odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dobowej dawce > 300 mg/m²;

[^] odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce 300 mg/m²/dzień u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL;

[§] odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce > 300 mg/m²/dzień (w porównaniu do podawania leku w dawce 300 mg/m²/dzień u pacjentów z u pacjentów z CTCL) u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL.

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania w dawkach i wskazaniach innych niż zalecane (tzn. zastosowanie w CTCL dawki początkowej > 300 mg/m²/dobę, lub inne niż CTCL wskazania w raku):

- Ostatnio zaobserwowane działania niepożądane: siniaki, wybroczyny, nieprawidłowe białe krwinki, zmniejszenie aktywności tromboplastyny, nieprawidłowe erytrocyty, odwodnienie,

zwiększenie stężenia gonadotropowego hormonu luteinizującego, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkalcemia, migrena, zapalenie nerwów obwodowych, parestezja, nadciśnienie, dezorientacja, lęk, chwiejność emocjonalna, senność, zmniejszone libido, nerwowość, kurza ślepotą, oczopląs, zaburzenia łzawienia, szumy uszne, zaburzenia smaku, bóle klatki piersiowej, arytmia, zaburzenia naczyń obwodowych, uogólniony obrzęk, krwioplucie, duszności, nasilony kaszel, zapalenie zatok, zapalenie gardła, dysfagia, owrzodzenie ust, kandydoza jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, pragnienie, anomalie stolca, odbijanie się, wysypka pęcherzykowa, wysypka grudkowo-plamkowa, skurcze nóg, krwimocz, zespół grypowy, ból miednicy, oraz przykry zapach ciała;

- Odnotowano również następujące pojedyncze przypadki: zahamowanie czynności szpiku kostnego, zmniejszenie stężenia protrombiny, zmniejszenie stężenia gonadotropowego hormonu luteinizującego, zwiększenie aktywności amylazy, hiponatremia, hipokaliemia, hiperuricemia, hipocholesterolemia, hipolipemii, hipomagnezemia, zaburzenia chodu, osłupienie, parestezja okołoustna, zaburzenia myślenia, ból oczu, hipowolemia, krwiak podtwardówkowy, zastoinowa niewydolność serca, uczucie bicia serca, krwawienia z nosa, anomalia naczyń, zaburzenie naczyń, bladeść, zapalenie płuc, zaburzenie oddychania, zaburzenie płuc, zaburzenie opłucnej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby, żółtaczką, żółtaczką zastoinową, smołowate stolce, wymioty, kurcz krtani, bolesne parcie na mocz, nieżyt nosa, zwiększony apetyt, zapalenie dziąseł, półpasiec, łuszczyca, czyraczność, kontaktowe zapalenie skóry, łojotok, liszajowate zapalenie skóry, zapalenie stawów, zaburzenie stawu, zatrzymanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, wielomocz, moczenie nocne, impotencja, anomalia moczu, powiększenie piersi, rak, nadwrażliwość na światło, obrzęk twarzy, złe samopoczucie, infekcja wirusowa, powiększenia brzucha.

Większość działań niepożądanych odnotowano ze zwiększoną częstością przy dawkach większych niż 300 mg/m² pc./dobę. Na ogół ustępowały one bez następstw po obniżeniu dawki lub odstawieniu leku. Jednak wśród wszystkich badanych, włączając pacjentów bez choroby nowotworowej leczonych beksarotenem, wystąpiły trzy poważne działania niepożądane z zejściem śmiertelnym (ostre zapalenie trzustki, krwiak podtwardówkowy i niewydolność wątroby). Wśród tych przypadków jedynie niewydolność wątroby, uznana później za niezwiązaną ze stosowaniem beksarotenu, wystąpiła u pacjenta z CTCL.

Niedoczynność tarczycy zazwyczaj pojawia się po 4-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Może być bezobjawowa i reagować na leczenie tyroksyną, oraz ustępować po odstawieniu leku.

Beksaroten ma odmienny zakres działań niepożądanych niż inne doustne leki retynoidowe, nie działające selektywnie przez receptor retynoidowy (z ang. RXR). Z powodu wiązania się głównie z receptorem RXR, mniej prawdopodobna jest toksyczność beksarotenu w stosunku do błon śluzowych i skóry, włosów i paznokci oraz bóle stawów i mięśni, które są często opisywane w przypadku środków wiążących się z receptorem kwasu retynowego (z ang. RAR) (*ChPL Targretin 2014*).

1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania beksarotenu (produkt leczniczy Targretin) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Targretin.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u > 10% chorych) związanymi ze stosowaniem produktu Targretin były: leukopenia, niedoczynność tarczycy, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka, ból głowy i astenia. Produktu Targretin nie należy podawać osobom, u których może wystąpić nadwrażliwość na beksaroten lub jakikolwiek inny składnik preparatu. Podano również, że produktu leczniczego Targretin nie należy stosować: u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, kobiet w wieku rozrodczym niestosujących powszechnie uznanych środków antykoncepcyjnych, osób z zapaleniem trzustki, nieleczonymi chorobami tarczycy, nieleczoną hipercholesterolemią lub hipertriglicydemią, hiperwitaminozą A, chorobami wątroby a także zakażeniami ogólnoustrojowymi (EMA 2014). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 173 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas leczenia beksarotenenem. Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i w miejscu podania (u 21,4% chorych), konieczność wykonania dodatkowych badań diagnostycznych (18,5%), a także zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (17,9%) oraz zaburzenia metaboliczne i odżywiania (17,9%) (*EudraVigilance 2014*).

Według informacji odnalezionych na stronach internetowych FDA najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem produktu Targretin były: hiperlipidemia, hipercholesterolemia, ból głowy, astenia, niedoczynność tarczycy, leukopenia i biegunka. Zaznaczono przy tym, że hipertriglicydemia, świąd, ból, obrzęk obwodowy, leukopenia, wysypka i hipercholesterolemia były działaniami niepożądanymi o nasileniu umiarkowanie ciężkim (3. stopień nasilenia) i ciężkim (4. stopień nasilenia). Ponadto stosowanie produktu leczniczego Targretin może prowadzić do śmierci pło-

du, dlatego nie jest wskazany u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę; w przypadku potwierdzenia ciąży po rozpoczęciu terapii, należy bezzwłocznie przerwać dalsze podawanie leku. Podano również, że nie należy stosować terapii skojarzonej z gemfibrozylem, ponieważ wiąże się to ze znacznym zwiększeniem stężenia beksarotenu we krwi (*FDA 2006*). Przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie stosowania produktu Targretin zalecane jest monitorowanie liczby białych krwinek i testów wątrobowych. U chorych z niedoczynnością tarczycy rozpoczynających stosowanie tego leku należy rozważyć suplementację hormonów tarczycy (*FDA 2000*).

Data wyszukiwania: do dnia 15 września 2014 roku.

1.8. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących beksarotenu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: „(bexarotene OR targretin) AND (Cutaneous T-Cell Lymphoma OR CTCL OR Cutaneous Lymphoma)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 15 września 2014 roku i otrzymano 21 trafień. Poszukiwano prospektywnych prób klinicznych z randomizacją oceniających monoterapię beksarotenenem w docelowej populacji chorych, a także badania bez randomizacji, z grupą kontrolną lub bez (badania z grupą kontrolną niespełniającą kryteriów komparatora opisano jako próby jednoramienne dotyczące beksarotenu). Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (z ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (z ang. *withdrawn*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (z ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (z ang. *has results*). Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria.

Tabela 26. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania beksarotenu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01007448	Phase IV Randomized Study Of Two Dose Levels Of Targretin ~ Capsules In Patients With Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma	Metodyka: badanie IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, aktywną kontrolą, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa beksarotenu w dwóch wyjściowych dawkach (150 oraz 300 mg/m ² /dzień) u chorych na CTCL	Rozpoczęcie: grudzień 2009 Zakończenie: grudzień 2014 (data odcięcia głównego punktu końcowego: grudzień 2014) Liczba uczestników: 60 Sponsor: Valeant Pharmaceuticals International, Inc. Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów
NCT01578499	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma	Metodyka: badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, aktywną kontrolą, bez zaślepienia Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii brentuksymabem i beksarotenenem lub metotreksatem u chorych na CTCL	Rozpoczęcie: sierpień 2012 Zakończenie: czerwiec 2015 (data odcięcia głównego punktu końcowego: kwiecień 2015) Liczba uczestników: 124 Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc. Badanie aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT01569724	Estimation of Carbohydrate Metabolism Disorder Frequency in Hypertriglyceridemia Induced by Bexarotene Treatment of Cutaneous T Cell Lymphoma - Pilote Study	Metodyka: badanie IV fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej Cel: ocena zaburzeń metabolizmu węglowodanów i odpowiedzi na leczenie beksarotenenem u chorych z CTCL w stadium IIB-IV lub	Rozpoczęcie: styczeń 2012 Zakończenie: sierpień 2014 (data odcięcia głównego punktu końcowego: kwiecień 2014)

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
		w stadium wcześniejszym, pod warunkiem wystąpienia oporności na wcześniejsze leczenie	Liczba uczestników: 15 Sponsor: Rennes University Hospital Badanie aktualnie rekrutuje pacjentów

1.9. Wyniki

Odnaleziono dwa badania wtórne, pierwsze z nich *Mestel 2008* miało na celu ogólny przegląd nowych terapii stosowanych w leczeniu chłoniaków skórnych z limfocytów T, nie było celowane wyłącznie na ocenę beksarotenu, ale autorzy przedstawili również wyniki dla tego leku. Druga publikacja, *Weberschock 2012*, opisywała przegląd Cochrane, który miał na celu ocenę interwencji stosowanych w leczeniu ziarniniaka grzybiastego. Potwierdziły one poprawność wyszukiwania i prezentowane wnioski.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo beksarotenu u chorych z zaawansowanymi chłoniakami skórnymi T-komórkowymi (CTCL) otrzymujących wcześniej co najmniej 1 leczenie systemowe: *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*. We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące monoterapii beksarotenem stosowanej u większości chorych w początkowej dawce 150-300 mg/m²/dzień lub skojarzenia tego leku z innymi terapiami, pod warunkiem, że odsetek chorych otrzymujących beksaroten w połączeniu z interferonem, metotreksatem lub jakąkolwiek chemioterapią nie był większy niż 50% całej populacji.

W powyższych próbach cenę skuteczności wykonywano w obrębie wszystkich włączonych pacjentów. W próbach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* wyniki przedstawiano dla podgrup chorych otrzymujących wyjściowo 300 i > 300 mg/m²/dzień beksarotenu, natomiast w pozostałych próbach wyniki prezentowano ogółem dla pacjentów otrzymujących monoterapię beksarotenem (w dawce od 150 do 600 mg/m²/dzień) lub skojarzenie tego leku z innymi terapiami. Ocenę bezpieczeństwa terapii beksarotenem przedstawiono we wszystkich próbach w populacji poddanej leczeniu. Ogółem w analizowanych badaniach uwzględniono 290 chorych z MF lub SS. Należy uwagę zwrócić zwłaszcza na badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014* przedstawiające rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenem w latach 2007-2012. Są to więc silne dowody potwierdzające efektywność praktyczną beksarotenu w polskich warunkach.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Jedynie w badaniu *Querfeld 2004* podano, że mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (w pozostałych badaniach nie przedstawiono takiej informacji). Spośród 19 chorych po okresie obserwacji o medianie 13,8 miesięcy, 13 (68%) pacjentów pozostawało przy życiu.

Odpowiedź na leczenie. W większości prób częstość występowania odpowiedzi (całkowitej lub częściowej remisji) wynosiła 44-60%, najmniejszy odsetek odpowiedzi (21%) raportowano w próbie *Qu-*

erfeld 2004. Natomiast w polskim badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* odpowiedź uzyskano u 81% pacjentów.

W badaniach *Duvic 2001*, *Duvic 2001a* i *Quéreux 2013* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania odpowiedzi w zależności od wieku, płci, rasy, wartości BMI, czasu trwania leczenia lub rodzaju wcześniejszych terapii. W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* podano ponadto, że w podgrupie pacjentów leczonych dawką początkową w wysokości 300 mg/m²/dzień odpowiedź obserwowano u podobnego odsetka chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby. Z kolei w badaniach *Quéreux 2013* i *Abbott 2009* nie odnotowano znamiennych różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie między pacjentami we wcześniejszych stadiach choroby, a chorymi z zaawansowanym schorzeniem, odpowiednio 56,3% vs 62,5% i 66% vs 64%. Natomiast w populacji polskiej odnotowano, że w podgrupie pacjentów w stadium IA-IIA CTCL odpowiedź na leczenie wystąpiła u wszystkich chorych, natomiast u chorych w stadium IIB-IVB częstość odpowiedzi na leczenie wyniosła 77,8% (*Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź na zastosowaną terapię uzyskiwano po czasie leczenia o medianie wynoszącej od 56,7 do 180 dni w próbach *Abbot 2009*, *Duvic 2001* i *Duvic 2001*, lub średnio po czasie 54 dni w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie 7,3-16,4 miesiąca (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Choroba stabilna. Częstość występowania choroby stabilnej wynosiła od 10% do 31% (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013*, *Querfeld 2004*, *Sokołowska-Wojdyło 2014*).

Kontrola choroby. Częstość uzyskiwania kontroli choroby była w większości analizowanych badań wysoka i mieściła się w zakresie od 67% do 91% (*Abbott 2009*, *Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*). Jedynie w próbie *Querfeld 2004* odsetek chorych z remisją całkowitą, częściową lub chorobą stabilną był niższy i wynosił 42%.

Nawrót choroby. W badaniu *Duvic 2001* nawrót choroby wystąpił u 36% i 38% pacjentów otrzymujących odpowiednio dawkę 300 mg/m²/dzień i > 300 mg/m²/dzień; mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła u tych chorych odpowiednio 299 i 385 dni. W próbie *Duvic 2001a* ten punkt końcowy raportowano u 13% pacjentów stosujących wyjściowo dawkę 300 mg/m²/dzień i u 50% osób leczonych dawką > 300 mg/m²/dzień (mediana do wystąpienia zdarzenia: 452,9 dnia). Natomiast w próbie

Abbott 2009 częstość występowania nawrotów choroby wynosiła 55% w całej populacji uwzględnionej w badaniu (w tym u chorych leczonych beksarotenem w różnym skojarzeniu z interferonem).

Progresja choroby. Częstość występowania progresji wynosiła od 12% w całej populacji próby *Abbott 2009* do 58% w badaniu *Querfeld 2004*. Jedynie w badaniu *Duvic 2001a* podano, że mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 210 i 515,9 dnia, odpowiednio u pacjentów otrzymujących beksaroten w dawce 300 i > 300 mg/m²/dzień.

Przeżycie wolne od zdarzenia. Ten punkt końcowy zdefiniowano jako czas do wystąpienia udokumentowanej progresji, zmiany leczenia, poważnych powikłań lub zgonu (*Abbott 2009, Querfeld 2004*). Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia w tych badaniach wynosiła odpowiednio 11 miesięcy w podgrupie chorych leczonych monoterapią i 7 miesięcy dla wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu oraz 5,29 miesiąca.

Jakość życia. W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* po 16. tygodniach zaobserwowano poprawę jakości życia pacjentów w obu podgrupach dawek beksarotenu. Stosowanie tego leku wpływało na zmniejszenie nasilenia swędzenia, na poprawę zadowolenia z własnego wyglądu, a także na zwiększenie satysfakcji z terapii CTCL oraz na poprawę postrzegania przebiegu tej choroby.

Bezpieczeństwo

U prawie wszystkich (98-99%) pacjentów otrzymujących beksaroten, niezależnie od stosowanej dawki (300 mg/m²/dzień lub większej) wystąpiły działania niepożądane (*Duvic 2001, Duvic 2001a*). Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych mieściła się w zakresie 7-31%, w tym w populacji polskiej wynosiła 9,5% (*Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013* i *Sokołowska-Wojdyło 2014*). Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych w próbie *Duvic 2001* konieczna była u 50-89% chorych (w zależności od dawki), natomiast w populacji polskiej u 14% pacjentów (*Sokołowska-Wojdyło 2014*). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych wynosiła od 3% do 6%, w zależności od działania (*Duvic 2001*).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które w zależności od badania występowały u 29-100% pacjentów, należały: hipertriglicydemia, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, niedoczynność tarczycy i ból głowy. Ciężkie działania niepożądane obserwowano rzadko (≤ 5%) (*Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004, Sokołowska-Wojdyło 2014*). Wyjątek stanowiła hiperlipidemia, którą w badaniu *Duvic 2001* w stopniu ciężkim odnotowano łącznie u 12% chorych.

We wszystkich badaniach obserwowano zgony, których częstość występowania wynosiła od 5,2% do 52,4%. Jednak większość przypadków wystąpiła po zakończeniu leczenia (*Duvic 2001, Duvic 2001a*) i tylko 1 (odpowiednio 0,9% i 3,1%) zgon uznano za związany z terapią w *Duvic 2001* i *Quéreux 2013*.

1.10. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

1.11. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

1.12. Wnioski

[Redacted content]

2. Piśmiennictwo

- Abbott 2009** Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, Scarisbrick JJ. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Br J Dermatol 2009; 160(6):1299-1307.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- ChPL Targretin 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin z dnia 28 sierpnia 2014 roku. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf
 Data ostatniego dostępu: 15 września 2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
- Duvic 2001** Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous t-cell lymphoma: Multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001; 19(9):2456-2471.
- Duvic 2001a** Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001; 137(5):581-593
- EMA 2014** European Medicines Agency. Targretin (beksaroten). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000326/human_med_001078.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 Data ostatniego dostępu: 15 września 2014 r.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Targretin (beksaroten). Dostępne on-line pod adresem: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+15001
 Data ostatniego dostępu: 15 września 2014 r.
- FDA 2000** Warnings Letter Targretin (bexarotene). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivities-byFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/UCM166025.pdf>
 Data ostatniego dostępu: 15 września 2014 r.
- FDA 2006** Warnings Letter Targretin (bekxarotene). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/enforcementactivities-byfda/warninglettersandnoticeofviolationletterstopharmaceuticalcompanies/ucm053642.pdf>
 Data ostatniego dostępu: 15 września 2014 r.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations.

BMJ 2008;336:1106-1110.

- Guitart 2002** Guitart J, Tucker R, Stevens V. Low Dose Bexarotene (Targretin®) Capsules and Phototherapy for Early Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. [Abstract 199]. The 63rd Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, 15-18 May, Los Angeles, USA. Journal of Investigative Dermatology 2002;119(1):241
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Mestel 2008** Mestel DS, Assaf C, Steinhoff M, Beyer M, Moebis M, Sterry W. Emerging drugs in cutaneous T cell lymphoma. Expert Opin Emerg Drugs 2008; 13(2):345-361
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wy magań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 15 września 2014 r.
- Quéreux 2013** Quereux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Knol AC, Dreno B. Bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: third retrospective study of long-term cohort and review of the literature. Expert Opin Pharmacother 2013; 14(13):1711-1721.
- Querfeld 2004** Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Fung BB, Posten W, Kuzel TM. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004; 51(1):25-32
- Sokolowska-Wojdyło 2014** Sokolowska-Wojdyło M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, Kulikowski W, Prejzner W, Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Osowiecki M, Walewski J, Rogowski W, Grzanka A, Placek W, Lugowska-Umer H, Kowalczyk A, Nowicki R, Jurczak W. Polish lymphoma research group experience with bexarotene in the treatment of cutaneous t-cell lymphoma. Am J Ther 2014.
- Spitzer 1981** Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J i wsp. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL – index for use by physicians. J Chronic Dis 1981; 34: 585-597.
- Weberschock 2012** Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Rollig C, Bunch C, Bauer A, Schmitt J. Interventions for mycosis fungoides. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD008946
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 15 września 2014 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal uwzględnionych w raporcie

3.1.1. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 27. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

3.1.2. Kwestionariusz Spitzera

Narzędzie obejmuje ocenę 5 obszarów funkcjonowania pacjenta: aktywność, życie codzienne, zdrowie, wsparcie i wygląd. Do każdej pozycji dopasowane są trzy możliwości odpowiedzi. Punktacja obejmuje od 0 do 2 punktów dla każdego z 5 obszarów. Analizy można dokonać w odniesieniu do każdego z 5 obszarów lub całości skali (*Spitzer 1981*).

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Abbott 2009** Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, Scarisbrick JJ. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 160(6):1299-1307.
- Duvic 2001** Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous t-cell lymphoma: Multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19(9):2456-2471.
- Duvic 2001a** Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137(5):581-593.
- Quéreux 2013** Quereux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Knol AC, Dreno B. Bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: third retrospective study of long-term cohort and review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(13):1711-1721.
- Querfeld 2004** Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Fung BB, Posten W, Kuzel TM. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(1):25-32.
- Sokolowska-Wojdyło 2014** Sokolowska-Wojdyło M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, Kulikowski W, Prejzner W, Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Osowiecki M, Walewski J, Rogowski W, Grzanka A, Placek W, Lugowska-Umer H, Kowalczyk A, Nowicki R, Jurczak W. Polish lymphoma research group experience with bexarotene in the treatment of cutaneous t-cell lymphoma. *Am J Ther* 2014.

3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Ballanger F, Nguyen JM, Khammari A, Dreno B. Evolution of clinical and molecular responses to bexarotene treatment in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology* 2010; 220(4):370-375.
- Bohmeyer J, Stadler R, Kremer A, Nashan D, Muche M, Gellrich S, Luger T, Sterry W. Bexarotene - An alternative therapy for progressive cutaneous T-cell lymphoma? First experiences. *JDDG J German Soc Dermatol* 2003; 1(10):785-789.
- Bouwhuis SA, Davis MD, el-Azhary RA, McEvoy MT, Gibson LE, Knudsen JM, Kist JM, Pittelkow MR. Bexarotene treatment of late-stage mycosis fungoides and Sezary syndrome: development of extracutaneous lymphoma in 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(6):991-996.
- Drugeon C, Charlat I, Boulinguez S, Viraben R. Bexarotene therapy in folliculotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Dermatol Venerol* 2007; 134(8-9):639-643.
- Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene and denileukin difitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005; 106(2):454-457.
- Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: An aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008; 144(6):738-746.
- Heald P. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with a novel retinoid. *Clin Lymphoma* 2000; 1 Suppl 1:S45-9.
- Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, Popova B, Patrick P, Smith P, Whittaker S, Cowan R. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2013; 109(10):2566-2573.
- Kannangara AP, Levitan D, Fleischer AB Jr. Evaluation of the efficacy of the combination of oral bexarotene and methotrexate for the treatment of early stage treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatolog Treat* 2009; 20(3):169-176.
- Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, Johnson M, Prieto V, Duvic M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: A retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(5):576-581.
- McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, Rook AH, Junkins-Hopkins JM. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2003; 139(6):771-775.
- Nieodpowiednia populacja – w publikacji zaznaczono co prawda, że chorzy otrzymywali wcześniejsze leczenie (PUVA, UVB, IFN, leczenie miejscowe BCNU lub iperytami azotowymi), jednak nie podano jaki udział w tych terapiach miała systemowa terapia interferonem, więc nie można ustalić czy większość chorych otrzymywała wcześniej leczenie systemowe.
- Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia opis serii przypadków leczonych beksarotenem
- Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia opis serii przypadków leczonych beksarotenem
- Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia opis serii przypadków leczonych beksarotenem
- Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia opis serii przypadków leczonych beksarotenem, ponadto w badaniu obecne było skojarzenie beksarotenu z nier refundowanym lekiem (dostępnym tylko w ramach importu docelowego)
- Nieodpowiednia populacja – w publikacji opisano porównanie dwóch form klinicznych ziarniniaka grzybiastego; beksaroten stosowano w skojarzeniu z PUVA u 24/43 (56%) chorych, którzy nie był wcześniej leczeni lub wystąpiło u nich niepowodzenie terapii miejscowej
- Nieodpowiedni rodzaj badania – monografia na temat beksarotenu (w formie żelu oraz jako terapia systemowa), publikacja nie prezentuje wyników badania klinicznego i nie jest również przeglądem systematycznym
- Nieodpowiednia interwencja – beksaroten podawano w skojarzeniu z gemcytabiną, co było niezgodne z przyjętymi kryteriami
- Nieodpowiednia interwencja – beksaroten podawano w skojarzeniu z metotreksatem, co było niezgodne z przyjętymi kryteriami
- Nieodpowiednia populacja – badanie nie miało na celu oceny skuteczności lub bezpieczeństwa beksarotenu, ale ocenę czynników ryzyka rozwoju chłoniaka u chorych z *lymphomatoid papulosis* (większość chorych nie miała rozwiniętego chłoniaka, będącego przedmiotem oceny w niniejszym raporcie)
- Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia opis serii przypadków leczonych beksarotenem

Mehta N, Wayne AS, Kim YH, Hale GA, Alvarado CS, Myskowski P, Jaffe ES, Busam KJ, Pulitzer M, Zwerner J, Horwitz S. Bexarotene is active against subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in adult and pediatric populations. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12(1):20-25.

Miles Prince H, McCormack C, Ryan G, Baker C, Rotstein H, Davison J, Yocum R. Bexarotene capsules and gel for previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma: Results of the Australian patients treated on phase II trials. *Australas J Dermatol* 2001; 42(2):91-97.

Miller VA, Benedetti FM, Rigas JR, Verret AL, Pfister DG, Straus D, Kris MG, Crisp M, Heyman R, Loewen GR, Truglia JA, Warrell Jr RP. Initial clinical trial of a selective retinoid X receptor ligand, LGD1069. *J CLIN ONCOL* 1997; 15(2):790-795.

Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, Servitje O. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(3):418-426.

Papadavid E, Antoniou C, Nikolaou V, Siakantaris M, Vassilakopoulos TP, Stratigos A, Stavrianeas N, Katsambas A. Safety and efficacy of low-dose bexarotene and PUVA in the treatment of patients with mycosis fungoides. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(3):169-173.

Ranki A, Vakeva L, Sipila L, Krohn K. Molecular markers associated with clinical response to bexarotene therapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(5):568-573.

Read WL, Baggstrom MQ, Fracasso PM, Govindan R. A phase I study of bexarotene and rosiglitazone in patients with refractory cancers. *Chemotherapy* 2008; 54(3):236-241.

Richardson S, Budgin JB, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, Lee J, Miller Jr WT, Rook AH, Kim EJ. Low-dose bexarotene and low-dose interferon alfa-2b for adult T-cell leukemia/lymphoma associated with human T-lymphotropic virus 1. *Arch Dermatol* 2005; 141(3):301-304.

Richardson SK, Lin JH, Vittorio CC, Kim EJ, Yoon JS, Junkins-Hopkins J, Rook AH. High clinical response rate with multimodality immunomodulatory therapy for Sezary syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7(3):226-232.

Richardson SK, McGinnis KS, Shapiro M, Lehrer MS, Kim EJ, Vittorio CC, Junkins Hopkins JM, Rook AH. Extracorporeal photopheresis and multimodality immunomodulatory therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(4 Suppl):8-12.

Sepmeyer JA, Greer JP, Koyama T, Zic JA. Open-label pilot study of

Nieodpowiednia populacja – w badaniu obecne były inne typy chłoniaka poza ziarniniakiem grzybiastym oraz zespołem Sézary'ego: SPTL-AB (z ang. *subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) oraz CDG-TCL (z ang. *cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma*).

Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia opis serii przypadków leczonych beksarotenenem (8 chorych przydzielono do trzech różnych protokołów badawczych)

Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki badania na wczesnym etapie klinicznym beksarotenu; ocenie poddano chorych z różnym rodzajem nowotworów (w tym nieliczną grupę chorych z chłoniakami skóry n = 9 [17%]); w badaniu zastosowano 14 różnych dawek leku, nie przedstawiono osobno wyników dla ocenianej dawki oraz populacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis serii przypadków; 8 (40%) otrzymywało beksaroten w różnym skojarzeniu

Nieodpowiednia populacja – 43% ocenianej populacji chorych otrzymywało wcześniej leczenie systemowe (odsetek ten był mniejszy niż wymagany w raporcie [$\geq 50\%$])

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis serii przypadków, dodatkowo przypuszczalnie uczestniczących w innym badaniu wykluczonym z niniejszego raportu w wyniku analizy pełnych tekstów (w badaniu tym 39% chorych otrzymywało wcześniej leczenie systemowe – odsetek ten był mniejszy niż wymagany w raporcie [$\geq 50\%$]); celem próby była analiza molekularnych markerów związanych z odpowiedzią na leczenie

Nieodpowiednia populacja – pacjenci z rakiem o różnym pochodzeniu

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis pojedynczego przypadku pacjenta z białaczką/chłoniakiem i zakażeniem HTLV

Nieodpowiednia interwencja – wszyscy chorzy otrzymujący beksaroten (24 z 28 włączonych do badania) przyjmowało również inne leczenie, w tym u wszystkich (n = 24; 100%) stosowano interferon α

Nieodpowiednia interwencja – artykuł poglądowy przedstawiający opis doświadczeń własnych związanych ze stosowaniem wielolekowej terapii immunomodulującej (w tym beksaroten); zaznaczono, że w przypadku stosowania beksarotenu z pozaustrojową fotoforezą i lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby częstość występowania odpowiedzi klinicznej wynosiła ponad 90%; nie wiadomo jednak jakie dokładnie leki były stosowane w skojarzeniu i ilu chorych dotyczył ten odsetek

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis serii przypadków

combination therapy with rosiglitazone and bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(4):584-587.

Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, Duvic M. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999; 340(14):1075-1079.

Siakantaris MP, Tsigiotis P, Stavroyianni N, Argyropoulos KV, Girkas K, Pappa V, Chondropoulos S, Papadavid E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Antoniou C, Dervenoulas J. Management of cutaneous T-Cell lymphoma patients with extracorporeal photopheresis. The Hellenic experience. *Transfus Apher Sci* 2012; 46(2):189-193.

Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: A case series. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4):570-573.

Sokolowska-Wojdylo M, Maciejewska-Radomska A, Trzeciak M, Roszkiewicz J. Results of the treatment primary cutaneous lymphomas in the Department of Dermatology Medical University in Gdansk performed in years 1997-2008. *Dematol Kliniczna* 2009; 11(3):141-146.

Straus DJ, Duvic M, Horwitz SM, Hymes K, Goy A, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Feldman T, Wegner B, Myskowski PL. Final results of phase II trial of doxorubicin HCl liposome injection followed by bexarotene in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2014; 25(1):206-210.

Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, Horwitz S, Demierre M-F, Myskowski P, Steckel S. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109(9):1799-1803.

Talpur R, Demierre MF, Geskin L, Baron E, Pugliese S, Eubank K, Zic JA, Miller DR, Tharp M, Bohjanen K, Duvic M. Multicenter photopheresis intervention trial in early-stage mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(2):219-227.

Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, Wei W, Duvic M. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18):5051-5060.

Talpur R, Thompson A, Gangar P, Duvic M. Pralatrexate Alone or in Combination With Bexarotene: Long-Term Tolerability in Relapsed/Refractory Mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014.

Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(5):672-684.

leczonych beksarotenem, ponadto lek ten stosowano w skojarzeniu z rosiglitazonem (lek wycofany z obrotu)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono poszukiwanych punktów oceny skuteczności leku – próba prezentowała analizę funkcji tarczycy u chorych z chłoniakiem skórny T-komórkowym leczonych beksarotenem i wyniki badań *in vitro* na komórkach nowotworowych; ponadto u części chorych stosowano zbyt wysoką lub zbyt małą dawkę leczenia (6,5 lub 650 mg/m²), a wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w próbie

Nieodpowiednia interwencja – badanie miało na celu głównie ocenę fotoforezy pozaustrojowej, część pacjentów w kontynuacji otrzymała interferon alfa, beksaroten lub skojarzenie obu leków

Nieodpowiednia populacja – opis serii chorych, wśród których 63% (5/8) miało chorobę w stadium IA, wcześniejsze leczenie systemowe stosowało 25% (2/8) pacjentów

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis doświadczeń polskiego ośrodka w leczeniu chłoniaków skóry i łuszczy plackowatej u 60 chorych; tylko 4 (7%) pacjentów było leczonych beksarotenem

Nieodpowiednia interwencja – ocena terapii sekwencyjnej doksorubicyną pegylowaną i beksarotenem, przy czym beksaroten stosowano u części chorych niewykazujących progresji w czasie 16 tygodni zastosowania doksorubicyny

Nieodpowiednia populacja – 18% ocenianej populacji chorych otrzymywało wcześniej leczenie systemowe (odsetek ten był mniejszy niż wymagany w raporcie [≥ 50%]); ponadto beksaroten podawano w skojarzeniu z interferonem (pacjenci niewykazujący całkowitej odpowiedzi po 8 tygodniach monoterapii beksarotenem mieli dołączony interferon)

Nieodpowiednia populacja – włączano chorych z opornością na co najmniej jedną standardową terapię miejscową, nie byli poddani leczeniu systemowemu

Nieodpowiedni rodzaj badania – próba miała na celu ocenę przeżycia wśród 1263 chorych z MF oraz SS; część chorych otrzymywała również beksaroten, lecz nie przedstawiono osobnych wyników dla tych chorych

Nieodpowiednia interwencja – badanie miało na celu ocenę pralatreksatu (lek nierefundowany) w monoterapii lub skojarzeniu z beksarotenem

Nieodpowiedni punkt końcowy – dodatkowa ocena towarzyszącej terapii hipolipemicznej w populacji chorych włączonych do badań *Duvic 2001* oraz *Duvic 2001a*

Vakeva L, Ranki A, Hahtola S. Ten-year experience of bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma in Finland. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(3):258-263.

Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: An analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2009; 48(3):243-252.

Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, Gellrich S, Knobler R, Stadler R, Karrasch M. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: Final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol* 2012; 167(3):678-687.

Nieodpowiednia populacja – 39% chorych uwzględnionych w badaniu otrzymywało wcześniej terapię systemową (odsetek ten był mniejszy niż wymagany w raporcie [$\geq 50\%$])

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena czynników prognostycznych (w tym rodzaj dotychczasowej terapii) przeżycia całkowitego u chorych z CTCL; podano jedynie, że beksaroten otrzymywało 58% pacjentów w ramach wcześniejszej terapii CTCL

Nieodpowiednia populacja – badanie miało na celu porównanie terapii PUVA vs PUVA w skojarzeniu z beksarotenem i jedynie 6,5% chorych otrzymywało wcześniej terapię systemową (odsetek ten był mniejszy niż wymagany w raporcie [$\geq 50\%$])

3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Knobler R, Ranki A, Schwandt P, Whittaker S. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2007; 157(3):433-440
- Guitart J. Combination treatment modalities in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Semin Oncol* 2006; 33(1 Suppl 3):S17-20
- Horwitz SM. Novel therapies for cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8 Suppl 5:S187-92
- Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rev* 2014
- Mazzeo E, Rubino L, Buglione M, Antognoni P, Magrini SM, Bertoni F, Parmiggiani M, Barbieri P, Bertoni F. The current management of mycosis fungoides and Sezary syndrome and the role of radiotherapy: Principles and indications. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; 19(2):77-91
- Mortazavi H, Aghazadeh N, Ghiasi M, Lajevardi V. A review of three systemic retinoids in dermatology: Acitretin, isotretinoin and bexarotene. *Iran J Dermatol* 2013; 16(66):144-158
- Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, Wood G, Demierre M-F, Pittelkow M, Wilson LD, Pinter-Brown L, Advani R, Parker S, Kim EJ, Junkins-Hopkins JM, Foss F, Cacchio P, Duvic M. Sezary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(2):352-404
- Pileri A, Delfino C, Grandi V, Pimpinelli N. Role of bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: The clinical and immunological sides. *Immunother* 2013; 5(4):427-433
- Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, Illidge T, Parry E, Graham-Brown R, Cowan R, Gallop-Evans E, Wachsmuth R, Eagle M, Wierzbicki AS, Soran H, Whittaker S, Wain EM. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2013; 168(1):192-200
- Sokolowska-Wojdylo M, Lugowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30(1):19-29
- Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy przedstawiają proponowane własne wytyczne dotyczące leczenia beksarotenenem, powołują się na badania kliniczne I oraz II fazy jednak nie ma informacji w jaki sposób zostały one zidentyfikowane
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja miała na celu ocenę różnych terapii skojarzonych w leczeniu chłoniaków skórnych, nie podano informacji o procesie wyszukiwania danych, beksaroten jest jednym z opisywanych leków i opracowanie nie jest naceLOWANE tylko i wyłącznie na jego ocenę
- Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd przedstawia opis nowych leków stosowanych w leczeniu chłoniaków skórnych, nie przedstawiono informacji o sposobie wyszukiwania prezentowanych informacji
- Nieodpowiednia interwencja – przegląd oceniał terapie skojarzone stosowane w leczeniu chłoniaków skórnych i nie oceniono monoterapii beksarotenenem, która głównie była oceniana w niniejszym raporcie
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisywała sposoby leczenia zespołu Sézary'ego oraz ziarniniaka grzybiastego, jednak nie przedstawiono sposobu pozyskiwania informacji (autorzy zaznaczyli że uwzględniali przeglądy systematyczne, nie podano jednak metodyki wykonanego przez nich przeglądu)
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia opis trzech nowych leków stosowanych w leczeniu chłoniaków skórnych, jednak nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania danych dla tych leków
- Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd dotyczył zespołu Sézary'ego - immunopatologii, sposobów leczenia, a także rekomendacji dla Stanów Zjednoczonych odnośnie postępowania w tej chorobie. Nie umieszczono informacji o procesie wyszukiwania wykorzystanych publikacji
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje beksaroten, historię rozwoju tego leku oraz jego miejsce w terapii chłoniaków skórnych, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania przedstawionych danych
- Brak oceny efektywności klinicznej beksarotenu – publikacja przedstawia przegląd z opisem wyszukiwania, pozwalającym uznać go za systematyczny, jednak opisuje proces bezpiecznego wprowadzania leku do terapii chorych z chłoniakami skórnymi oraz wytyczne postępowania podczas terapii, a nie przedstawia oceny skuteczności klinicznej stosowanego leczenia
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje doustne leki stosowane w leczeniu chłoniaków skórnych (w tym beksaroten), jednak nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania oraz selekcji publikacji prezentowanych w przeglądzie

3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 28. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	bexarotene[all]	497
2	cutaneous[all]	143658
3	lymphoma[all]	208723
4	#2 AND #3	9037
5	mycosis fungoides	5853
6	sezary syndrome	2003
7	#4 OR #5 OR #6	13332
8	#1 AND #7	244

Tabela 29. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	'bexarotene'/exp OR 'bexarotene' AND [embase]/lim	1718
2	cutaneous AND [embase]/lim	136805
3	'lymphoma'/exp OR lymphoma AND [embase]/lim	208655
4	#2 AND #3	11886
5	'mycosis fungoides'/exp OR 'mycosis fungoides' AND [embase]/lim	6329
6	'sezary syndrome'/exp OR 'sezary syndrome' AND [embase]/lim	2638
7	#4 OR #5 OR #6	15630
8	#1 AND #7	782

Tabela 30. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	bexarotene in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	46
2	cutaneous in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	7442
3	lymphoma in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	5129

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
4	#2 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	140
5	'mycosis fungoides' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	56
6	'sezary syndrome' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	18
7	#4 or #5 or #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	187
8	#1 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	12

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 15 września 2014 roku.

3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 31. Charakterystyka (critical appraisal) badania Abbott 2009.

Abbott 2009						
Metodyka						
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	okres zbierania danych: sierpień 2002-2007 data odcięcia danych: 31 grudnia 2007 mediana (zakres): 16,5 (1-57) mies. (cała kohorta) i 21 (7-57) mies. (chorzy pozostający przy życiu w momencie odcięcia danych)		
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTM	IVC		
Liczba ośrodków	1 (Wielka Brytania)		Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %)					
Interwencja	<p>Beksaroten, w początkowej dawce 150-300 mg/m²/dzień; mediana dawki: 150 (zakres: 150-300) mg/m²; średnia dawka: 225 (zakres: 150-300) mg/m²; leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych lub przeszczepu szpiku; średni okres monoterapii beksarotenem: 14 mies.; mediana: 9 (zakres: od 2 do > 53) mies.</p> <p>Modyfikacja leczenia: redukcja dawki lub zakończenie leczenia w momencie wystąpienia stężenia triglicerydów > 2,5 × GGN</p> <p>Dodatkowe leczenie: fenofibrat w dawce 160 mg (w celu obniżenia poziomu lipidów we krwi, rozpoczęcie podawania 1 tydz. przed pierwszą dawką beksarotenu, możliwość zwiększenia dawki do 276 mg po rozpoznaniu hipertriglicydemii); lewotyroksyna w dawce 25 µg (początek stosowania z beksarotenem, możliwość dostosowania dawki); atorwastatyna w dawce 10 mg po rozpoznaniu hipercholesterolemii; kwas nikotynowy; acetamid</p>					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie CTCL (MF lub SS) chorzy leczeni beksarotenem w Instytucie Dermatologii w Londynie w latach 2002-2007 (mieli wykonaną histologię skóry, analizę genu receptora T-komórkowego oraz badania immunohistochemiczne) 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stadium zaawansowania CTCL, n (%)	Rodzaj CTCL, n (%)	
Beksaroten w monoterapii	28	16 (57,1%)	bd.	IB-IIA 9 (32,1%) IIB 4 (14,3%) III 12 (42,9%) IVA/B 3 (10,7%)	MF: 19 (67,9%)	SS: 9 (32,1%)
Populacja ogółem	66	44 (67%)	62 (27-84)	IB-IIA 19 (29%) IIB 12 (18%) III 29 (44%)	MF: 40 (61%)	SS: 26 (39%)

Przeływ chorych

do badania włączono 66 chorych, 28 (42,4%) z nich otrzymywało beksaroten w monoterapii, a 38 w terapii skojarzonej; w momencie odcięcia danych 44 (67%) chorych pozostawało przy życiu (w tym 14 [21%] otrzymujących monoterapię beksarotenem); nie przedstawiono informacji o przeływie chorych w grupie chorych leczonych wyłącznie beksarotenem; podano, że ogółem spośród 66 chorych 14 (21%) zostało wykluczonych przed ukończeniem 1 miesiąca terapii (u 11; 16,7% wystąpiła nietolerancja na podawane leki, 1; 1,5% został utracony z obserwacji, u 1; 1,5% stwierdzono chorobę alkoholową, a 1; 1,5% zmarł z powodu zaawansowania choroby; pozostali chorzy (n = 52; 78%) otrzymywali leczenie przez ≥ 1 miesiąc (w tym 20 [71%] z 28 pacjentów otrzymujących beksaroten w monoterapii); na końcu badania 20 (29%) pacjentów kontynuowało stosowanie beksarotenu (w monoterapii lub w skojarzeniu)

Chorzy otrzymujący monoterapię beksarotenem (N = 28 chorych):

- ORR (CR lub PR): 46%
 - CCR: 14%
 - PR: 32%
- StD: 18%
- PD: 7%
- mediana (zakres) czasu do wystąpienia odpowiedzi (CCR, PR lub StD): 4 (2-9) mies.
- mediana (zakres) czasu trwania odpowiedzi (chorzy z ORR, z dostępnymi danymi: n = 12): 9 (3-42) mies.

Skuteczność kliniczna

Chorzy otrzymujący beksaroten co najmniej przez 1 miesiąc (n = 20):

- mediana (zakres) EFS (n = 19): 11 (3-44) mies.

Populacja ogółem:

- ORR (CR lub PR): 44%
 - CCR: 9%
 - PR: 35%
- StD: 23%
- mediana (zakres) czasu do wystąpienia odpowiedzi (CCR, PR lub StD): 3 (1-9) mies.
- mediana (zakres) czasu trwania odpowiedzi (chorzy z ORR, z dostępnymi danymi: n = 12): 8 (1->42) mies.

Chorzy otrzymujący monoterapię beksarotenem (N = 28):

- przyjmowanie lewotyroksyny: 28 (100%) chorych; średnia dobowo dawka: 100 µg (zakres: 25-175 µg)
- przyjmowanie ≥ 1 dawki leku obniżającego poziom lipidów we krwi: 28 (100%) chorych; w tym 16 (57,1%) przyjmowało 160 mg fenofibratu dziennie i 4 (14,3%) statynę
- zgony: 6 (30%) chorych; 5 (25%) zgonów związanych z CTCL (ocena dla n = 20 chorych, którzy przyjmowali beksaroten > 1 mies.)

Bezpieczeństwo

Populacja ogółem:

- najczęstsze działania niepożądane: niedoczynność tarczycy i hipertriglicydemia (po 100%)
- najczęstsze działania niepożądane w stopniu ciężkim lub umiarkowanie ciężkim: neutropenia (4,5%) i hipertriglicydemia (11%)

Uwagi

- w raporcie uwzględniono wyłącznie grupę z monoterapią beksaroten (n = 28); podano także informacje na temat całkowitej populacji uwzględnionej w badaniu
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – populacja ITT: wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- dodatkowa ocena – chorzy otrzymujący leczenie co najmniej przez 1 miesiąc

Abbott 2009

- CCR – brak objawów choroby (w tym objawów skórnych i pozaskórnych) przez ≥ 4 tyg.; u chorych z zajęciem krwi obwodowej uzyskanie prawidłowych wartości morfologii
- PR – złagodzenie objawów skórnych przez ≥ 4 tyg.; u chorych z zajęciem krwi obwodowej $\geq 50\%$ redukcja w liczbie limfocytów, a u pacjentów z zajęciem węzłów zmniejszenie rozmiarów i liczby wyczuwalnych węzłów chłonnych
- StD – brak istotnych zmian w oznakach choroby
- PD – nasilenie objawów skórnych, zmian w węzłach chłonnych i/lub celiakii, wymagające dalszej interwencji terapeutycznej
- czas trwania odpowiedzi – czas od udokumentowania pierwszej odpowiedzi do progresji choroby, wymagającej dodatkowej lub alternatywnej terapii
- czas do PD – czas od rozpoczęcia terapii beksarotenem do wystąpienia progresji choroby
- EFS (z ang. *event-free survival*) – czas od rozpoczęcia terapii beksarotenem do wystąpienia progresji choroby, zmiany leczenia, poważnych komplikacji lub śmierci chorego

Tabela 32. Charakterystyka (critical appraisal) badania Duvic 2001.

Duvic 2001		Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie II/III fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	mediana (zakres) okres obserwacji w ocenie bezpieczeństwa: 19,1 (2,1-48,4) i 34,3 (2,3-96,6) tyg., odpowiednio u chorych otrzymujących beksaroten w dawce 300 mg/m ² /dzień i > 300 mg/m ² /dzień
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	26	Sponsor	częściowo z grantów <i>National Institute of Health</i>
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	do badania należało włączyć 72 chorych w celu uzyskania co najmniej 60 pacjentów otrzymujących wyjściowo 650 mg/m ² /dzień beksarotenu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %) przyjęto poziom istotności p < 0,05		
Interwencja	<p>Beksaroten w postaci miękkich żelatynowych kapsułek 75 mg podawanych doustnie 1 × dziennie z wieczornym posiłkiem;</p> <p>Wyjściowa dawka leku wynosiła 650 mg/m²/dzień, jednak z powodu toksyczności leczenia u pierwszych włączonych chorych, dawkę tę zredukowano do 500 mg/m²/dzień i następnie do 300 mg/m²/dzień;</p> <p>Ostatecznie dawkę 300 mg/m²/dzień stosowano u 56 (60%) chorych, dawkę większą 650 lub 500 mg/m²/dzień u 38 (40%) pacjentów;</p> <p>Modyfikacja leczenia: redukcja dawki w przypadku toksyczności lub zwiększenie dawki maksymalnie do 400 mg/m²/dzień w przypadku braku odpowiedzi lub jej zaniku, albo wystąpienia progresji w trakcie stosowania zmniejszonej dawki; dawkę zmniejszano o 100 mg/m²/dzień;</p> <p>Dodatkowe leczenie: filgrastym (9/94 [9,6%]), G-CSF okresowo w przypadku leukopenii występującej w trakcie stosowania beksarotenu</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • CTCL w stadium IIB-IVB, potwierdzony biopsją w ciągu 30 dni przed włączeniem • wiek ≥ 18 lat • oporność na co najmniej 1 terapię systemową CTCL, zdefiniowana jako brak co najmniej 50% zaniku zmian lub progresja choroby występująca w trakcie wcześniejszego leczenia lub po początkowej odpowiedzi na to leczenie • brak stosowania leków miejscowych/antybiotyków systemowych lub stały schemat leczenia przez ≥ 2 tygodnie przed włączeniem do badania • wymagany okres wypłukiwania (<i>wash-out</i>) w przypadku wcześniejszego leczenia CTCL: 2 tyg. (leczenie miejscowe), 3 tyg. (fototerapia), 30 dni (terapia za pomocą wiązki elektronów, fotofereza, systemowa terapia przeciwnowotworowa, witamina A w dawce > 15000 IU dziennie), 1 rok (doustne przyjmowanie etretynatu) 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do OUN • poważne choroby lub zakażenia (w tym zakażenie wirusem HIV) • zapalenie trzustki w wywiadzie • ciąża, karmienie piersią • brak chęci lub możliwości stosowania środków antykoncepcyjnych • skala sprawności Karnofsky'ego < 60 • stosowanie retinoidów doustnych w ciągu 3 miesięcy od włączenia do badania 		

Duvic 2001

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stadium zaawansowania CTCL, n (%)	Oporność na wcześniejszą terapię CTCL, n (%)	Mediana czasu trwania CTCL od pojawienia się pierwszego objawu (zakres) [mies.]
Beksaroten 300 mg/m²/dzień	56	30 (54%)	62 (27-88)	IIA: 0 (0%) IIB: 23 (41%) III: 19 (34%) IVA: 9 (16%) IVB: 5 (9%)	56 (100%)	102 (9-372)
Beksaroten > 300 mg/m²/dzień	38	24 (63%)	67 (35-89)	IIA: 1 (3%) IIB: 17 (45%) III: 10 (26%) IVA: 6 (16%) IVB: 4 (11%)	38 (100%)	84 (13-324)

Przeptyw chorych

do badania włączono 107 chorych, w tym 13 (12%) po dacie odcięcia danych (chorzy wykluczeni z głównej analizy); do oceny włączono pozostałych 94 (88%) pacjentów, z czego 63 (67%) zostało wycofanych z badania (najczęściej z powodu progresji choroby: n = 32; 34%); wiadomo również, że 9 (10%) chorych wycofano u z powodu AEs co najmniej możliwie związanych z beksarotenem, z czego 4 (4%) z powodu AEs związanych z tym lekiem (hipertriglicydemia)

Beksaroten: 300 mg/m²/dzień i > 300 mg/m²/dzień (N = 56 i N = 38):

Analiza PEC:

- ORR (CCR lub PR): 45% i 55%
- CCR: 2% vs 13%
- nie odnotowano różnic częstości występowania odpowiedzi w zależności od wieku, płci i rasy chorych
- PD: 39% vs 32%
- mediana (zakres) czasu do nawrotu choroby [dni] (chorzy z ORR): 299 (57-299) i 385 (94-456)

Analiza CA:

- ORR (CCR lub PR): 27% vs 47%

Analiza PGA:

- ORR (CCR lub PR): 48% vs 53%

Populacja włączona do badania: 107 chorych, w tym 13 włączonych po dacie odcięcia danych (chorzy nieuwzględnieni w głównej analizie):

- odnotowano łącznie 17 (16%) zgonów, w tym 1 uznany za możliwie związany z leczeniem; wszystkie przypadki wystąpiły po zakończeniu leczenia beksarotenem; najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby

Beksaroten: 300 mg/m²/dzień i > 300 mg/m²/dzień (N = 56 i N = 38):

- ≥ 1 SAEs związane z lekiem: 4% i 8%
- ciężkie (*severe*) AEs: hiperlipemia 10,7% i 13,2%; świąd 7,1% i 0%; wysypka 3,6% i 0%; zaburzenia skórne 3,6% i 0%
- wycofanie z badania z powodu AEs (co najmniej możliwie związanych z lekiem): 7% vs 13%
- redukcja dawki leku z powodu AEs: 50% i 89%
- zmniejszone stężenie TSH: 2-4. tydzień (n = 28 i n = 7): 54% i 86%; 12-16. tydzień (n = 16 i n = 8): 38% i 75%
- zwiększenie aktywności AST (n = 39 i 26): 21% i 19%

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo

Duvic 2001

Uwagi

Beksaroten 300 mg/m²/dzień (N = 56):

- najczęstsze AEs związane z lekiem: hiperlipemia (głównie hipertriglicerydemia) (82%); hipercholesterolemia (30%), niedoczynność tarczycy (29%), ból głowy (20%), astenia (16%), świąd (13%), leukopenia (11%), zaburzenia skórne (11%), wysypka (11%)

Beksaroten > 300 mg/m²/dzień (N = 56):

- odnotowano 1 (3%) przypadek zapalenia trzustki związanego z hipertriglicerydemią
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – populacja ITT: wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku; ocenę wykonywano, gdy chory ukończył 16 tygodni leczenia lub w momencie wcześniejszego wycofania z badania, ale przed wycofaniem wszystkich pacjentów
- data odcięcia danych dla głównej analizy: 20 listopada 1998 r.
- w badaniu wykonano trzy analizy odpowiedzi na leczenie:
 - PGA (*Physician's Global Assessment of Clinical Condition*) – zdefiniowane kryteria całkowitej remisji klinicznej (CCR), częściowej remisji (PR), stabilnej choroby (StD) i progresji (PD)
 - CA (*The Composite assessment*) – zdefiniowane kryteria CCR, PR i PD, z utrzymaniem zaślepienia badacza
 - PEC (*Primary End point Classification*) – najlepsza odpowiedź na leczenie (CCR lub PR) według kryteriów PGA lub CA, potwierdzona biopsją (przed potwierdzeniem danej odpowiedzi w kolejnej wizycie u chorego nie mogła wystąpić progresja) – główny punkt końcowy badania
- chorych włączano w okresie od 8 listopada 1996 do 30 lipca 1998 roku

Tabela 33. Charakterystyka (critical appraisal) badania Duvic 2001a.

Duvic 2001a						
Metodyka						
Rodzaj badania	prospektywne badanie II/III fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	okres leczenia: ≥ 16 tygodni		
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTM	IVA		
Liczba ośrodków	18 (USA, Kanada, Australia, Europa)		Sponsor	granty National Institute of Health oraz Ligand Pharmaceuticals Incorporated		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu oszacowania mocy badania; ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %)					
Interwencja	<p>Beksaroten w postaci kapsułek 10 lub 75 mg podawanych doustnie 1 × dziennie z wieczornym posiłkiem</p> <p>Leczenie kontynuowano tak długo jak uzyskiwano korzyść kliniczną (bez nieakceptowalnej toksyczności), jednak nie krócej niż przez 16 tygodni;</p> <p>Wyjściowo chorych poddawano randomizacji do dawki 6,5 lub 650 mg/m²/dzień (później redukcja do 500 mg/m²/dzień i do 300 mg/m²/dzień, z powodu AEs); ze względu na małą skuteczność dawki 6,5 mg/m²/dzień we wstępnej analizie, przerwano randomizację i na dalszym etapie rekrutacji chorych badanie miało charakter obserwacyjny;</p> <p>Ostatecznie dawkę 300 mg/m²/dzień stosowano u 28/58 (48%) chorych, a dawkę 650 lub 500 mg/m²/dzień u 15/58 (26%) pacjentów; pozostali otrzymywali 6,5 mg/m²/dzień beksarotenu i nie zostali uwzględnieni w niniejszym raporcie (dawka niższa od zalecanej);</p> <p>Modyfikacja leczenia: zwiększenie dawki leku celem poprawy skuteczności leczenia (w przypadku braku nieakceptowalnej toksyczności); redukcja dawki z powodu AEs</p> <p>Dodatkowe leczenie: G-CSF (u 1 chorego), leczenie anty lipidowe (między innymi u 3 chorych z powodu zapalenia trzustki), lewotyroksyna (24/58 [41%])</p>					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • CTCL w stadium I-IIA, potwierdzony biopsją w ciągu 30 dni przed włączeniem • wiek ≥ 18 lat • potwierdzona oporność na leczenie lub brak tolerancji terapii albo odpowiedź plateau utrzymująca się przez ≥ 6 miesięcy w przypadku co najmniej dwóch terapii: 1 fototerapia (psoralen-UV-A lub UV-B), napromienienie całego ciała lub 1 miejscowa chemioterapia (mechloreteamina lub karmustyna) • leczenie interferonem lub cytotoksyczna chemioterapia systemowa, z wyjątkiem miejscowych steroidów i retinoidów 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża • kobiety i mężczyźni w wieku reprodukcyjnym nie stosujący powszechnie uznanych środków antykoncepcyjnych • leki miejscowe lub antybiotyki systemowe w ciągu 2 tygodni, fototerapia w ciągu 3 tygodni oraz terapia wiązką elektronów, leczenie systemowe lub inne leczenie eksperymentalne w ciągu 30 dni przed włączeniem • przyjmowanie etretynatu w ciągu 1 roku oraz innych doustnych retinoidów w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stadium zaawansowania CTCL, n (%)	Mediana czasu trwania CTCL od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych (zakres) [mies.]	
Beksaroten 300	28	18 (64%)	62 (24-88)	IA: 4 (14%)	120 (24-588)	

Duvic 2001a

mg/m²/dzień				IB:	21 (75%)	
				IIA:	3 (11%)	
				IIB:	0 (0%)	
Beksaroten > 300 mg/m²/dzień	15	12 (80%)	64 (39-73)	IA:	7 (47%)	156 (29-706)
				IB:	6 (40%)	
				IIA:	2 (13%)	
				IIB:	0 (0%)	

Przeptyw chorych

Przeptyw chorych przedstawiono dla całej populacji (w tym grupa pacjentów otrzymujących wyjściowo 6,5 mg/m²/dzień beksarotenu, nieuwzględniona w raporcie): skryning 65 chorych; do badania włączono 58 chorych, z czego 42 (72,4%) zostało wykluczonych (najczęściej z powodu AEs: n = 18; 31%, w tym 15 przypadków związanych z lekiem i z powodu progresji lub wycofania zgody: n = 6; 10,3%); wiadomo jedynie, że w przypadku grupy z 300 mg/m²/dzień beksarotenu z powodu AEs z badania wycofano 7/28 (25%) pacjentów, a 3 (11%) z powodu progresji

Beksaroten 300 mg/m²/dzień i > 300 mg/m²/dzień (N = 28 vs N = 15):

Analiza PEC:

- ORR (CCR lub PR): 54% (95% CI: 35%; 72%) i 67% (95% CI: 43%; 91%)
- CCR: 7% i 27%
- mediana (zakres) czasu do wystąpienia ORR [tyg.]: 8,1 (3,9-16,3) i 13,1 (2,0-37,0)
- nawrót choroby (n = 15 i n = 10): 13% i 50%
- mediana (zakres) czasu trwania odpowiedzi [tyg.]: nie osiągnięto i 64,7 (8,4-64,7)
- mediana (zakres) czasu do wystąpienia progresji [tyg.]: 30,0 (1,1-30,0) i 73,7 (2,1-73,7)

Analiza CA:

- ORR (CCR lub PR): 36% (95% CI: 18%; 54%) i 47% (95% CI: 21%; 72%)

Analiza PGA:

- ORR (CCR lub PR): 50% (95% CI: 32%; 69%) i 60% (95% CI: 35%; 85%)

Beksaroten 300 mg/m²/dzień i > 300 mg/m²/dzień (N = 28 vs N = 15):

- nie odnotowano zgonów w trakcie badania i do 4 tygodni po zakończeniu terapii; raportowano jednak o 3 zgonach w okresie 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, które były związane z progresją lub zakażeniem
- najczęstsze AEs: hiperlipemia 71% i 100%; hipercholesterolemia 36% i 80%; ból głowy 46% i 73%
- ostre zapalenie trzustki (związane z wysokim stężeniem triglicerydów): 3,6% i 13,3%

Beksaroten 300 mg/m²/dzień (N = 28):

- neutropenia (n = 24): 38%
- redukcja dawki z powodu neutropenii: 10%

Beksaroten > 300 mg/m²/dzień (N = 15):

- ciężkie (*severe*) AEs: biegunka 13%, złuszczenie naskórka 7%

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo

Uwagi

- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – populacja ITT: wszyscy włączeni chorzy
- główny analiza PEC (*Primary end point classification*) – odpowiedź na leczenie (CCR lub PR) wg kryteriów PGA lub CA (przed potwierdzeniem danej odpowiedzi w kolejnej wizycie u chorego nie mogła wystąpić progresja)
- data odcięcia danych dla wstępnej analizy – wrzesień 1997 roku, dla głównej analizy – 20 listopada 1998 roku;
- w badaniu włączono 1/65 (2%) chorego z małymi guzami skórnymi (przypadek złamania protokołu, jednak nie podano w której grupie leczenia)
- chorych włączano w okresie od lutego 1997 do listopada 1998 r.

Tabela 34. Charakterystyka (critical appraisal) badania Quéreux 2013.

Quéreux 2013						
Metodyka						
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia			Okres obserwacji	okres zbierania danych: 2002-2012 mediana: 21 (zakres: 3-82) mies.	
Skala NICE	5/8			Klasyfikacja AOTM	IVC	
Liczba ośrodków	1 (Francja)			Sponsor	podano, że autorzy publikacji nie otrzymali wynagrodzenia finansowego	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %), przyjęto poziom istotności $p < 0,05$					
Interwencja oraz komparatory	<p>Beksaroten, kapsułki 75 mg, podawany raz dziennie. Dawka początkowa 300 mg/m²/dzień, która mogła być zredukowana do 150 300 mg/m²/dzień u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia hiperlipidemii (np. pacjentów z nadwagą, rodzinnym występowaniem hipertriglicerydemii lub miażdżycy, cukrzycy lub choroby naczyń wieńcowych w wywiadzie), dawkę utrzymywano do momentu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, które powodowały dalszą redukcję dawki.</p> <p>Modyfikacja leczenia: leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p> <p>Dodatkowe leczenie: leki obniżające stężenie lipidów (LLA) w przypadku zwiększenia stężenia triglicerydów lub cholesterolu, lewotyroksyna w przypadku niedoczynności tarczycy.</p>					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • do badania włączono chorych z rozpoznaniem MF lub SS • wiek ≥ 18 lat • leczenie beksarotenem w <i>Skin Cancer Unit</i> Szpitala Uniwersyteckiego w Nantes 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stadium zaawansowania CTCL, n (%)		Wcześniejsza terapia, n (%)
Beksaroten	32	18 (56%)	61 (22-91)	IA	3 (9%)	miejscowa: 78%
				IB	13 (41%)	systemowa: 75%
				IIB	3 (9%)	metotreksat: 6%
				III	1 (3%)	interferon: 66%
				IVA1	12 (38%)	
Przeływ chorych	do badania włączono 32 chorych; w momencie odcięcia danych 25 (78%) pacjentów pozostawało przy życiu, z czego beksaroten otrzymywało 13 (41%) chorych; przyczynami zakończenia terapii były: PD (n = 8, 25%*), AEs (n = 9, 28%*), CR (n = 2, 6%*)					
Skuteczność kliniczna	ocena dla N = 32 chorych					
	<ul style="list-style-type: none"> • CR: 4 (13%) chorych • PR: 15 (47%) chorych • StD: 10 (31%) chorych • PD: 3 (9%) chorych 					

Quéreux 2013

Bezpieczeństwo

- mediana (zakres) czasu trwania odpowiedzi: 15,8 (2-63) mies.

ocena dla N = 32 chorych

- większość AEs łagodne lub umiarkowane (84%)
- najczęstsze AEs: niedoczynność tarczycy (94%), hipertriglicerydemia (78%) i hipercholesterolemia (44%)
- zgony: 4 (12,5%); jeden uznany za możliwie związany ze stosowanym leczeniem (z powodu ciężkiego ogólnego odwodnienia z hypernatremią oraz ostrej niewydolności nerek), pozostałe związane były z progresją choroby, niewydolnością serca i nerek oraz krwakiem zewnątrzoponowym

Uwagi

- CR – brak oznak klinicznych choroby przez ≥ 4 tyg.
- PR – $\geq 50\%$ redukcja oznak CTCL (liczby i wielkości dotychczasowych zmian) przez ≥ 4 tyg.
- PD – pojawienie się nowych zmian lub $\geq 25\%$ powiększenie lub infiltracja dotychczasowych zmian
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie – czas od rozpoczęcia leczenia beksarotemem do pierwszego udokumentowanego CR lub PR
- czas trwania odpowiedzi – czas od początkowej odpowiedzi do progresji choroby (u pacjentów bez progresji do ostatniego kontaktu z pacjentem)
- czas do PD – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby

Tabela 35. Charakterystyka (critical appraisal) badania Querfeld 2004.

Querfeld 2004					
Metodyka					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	okres zbierania danych: 2000-2003 mediana (zakres): 13,8 (4-34) mies. (u chorych otrzymujących beksaroten)	
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTM	IVC	
Liczba ośrodków	1 (USA)		Sponsor	American Cancer Society	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %), przyjęto poziom istotności $p < 0,05$				
Interwencja oraz komparatory	<p>Beksaroten, w dobowej dawce początkowej wynoszącej 300 mg/m²/dzień; leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności</p> <p>Modyfikacja leczenia: wstrzymanie leczenia w przypadku wystąpienia AEs 3-4. stopnia ciężkości, po ustąpieniu AEs wznowienie leczenia z 25-50% redukcją dawki</p> <p>Dodatkowe leczenie: hormonalna terapia zastępcza w celu kontroli objawów związanych z niedoczynnością tarczycy, środki obniżające poziom lipidów we krwi u 18/19 (95%) chorych</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> CTCL (SS lub MF), potwierdzony biopsją wiek ≥ 18 lat oporność lub nawrót po ≥ 1 wcześniejszej terapii przyjmowanie terapii systemowej ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia beksarotenem ECOG ≤ 2 brak wcześniejszego leczenia doustnymi cis-pochodnymi retinoidów zachowane funkcje wątroby (bilirubina ≤ 2 mg/dl) i nerek (kreatynina ≤ 2 mg/dl) 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią brak możliwości stosowania powszechnie uznanych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku reprodukcyjnym aktywne zakażenia lub inne ciężkie choroby przerzuty do OUN zmniejszona liczba leukocytów ($\leq 3,0 \times 10^3/\mu\text{l}$) lub płytek krwi ($\leq 7,5 \times 10^4/\mu\text{l}$) 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stadium zaawansowania CTCL, n (%)	Wcześniejsza terapia, n (%)
Beksaroten	19	11 (57,9%)	68 (45-79)	IB: 3 (15,8%) IIA: 0 (0%) IIB: 3 (15,8%) III: 9 (47,4%) IVA: 2 (10,5%) IVB: 2 (10,5%)	miejscowa < 3: 13 (68%) ≥ 3 : 6 (32%) systemowa < 3: 9 (47%) ≥ 3 : 10 (53%)
Przeptyw chorych	do badania włączono 52 chorych, 19 (36,5%) z nich otrzymywało beksaroten, natomiast 33 (63,5%) ATRA; w chwili zakończenia zbierania danych 13 (68,4%) chorych z grupy leczzonej beksarotenem pozostawało przy życiu				

Querfeld 2004

Skuteczność kliniczna

Chorzy otrzymujący beksaroten (N = 19):

- CCR: 0%
- PR: 21%
- StD: 21%
- PD: 58%
- mediana (zakres) czasu trwania odpowiedzi: 7,3 (1,8-12) mies.
- mediana czasu przeżycia: nie osiągnięto
- mediana EFS: 5,29 mies.

Bezpieczeństwo

Chorzy otrzymujący beksaroten (N = 19):

- większość AEs: łagodne lub umiarkowane
- najczęstsze AEs: hiperlipidemia, niedoczynność tarczycy (ze związanymi z nią objawami: zmęczenie, ogólne złe samopoczucie, nietolerancja niskiej temperatury, osłabienie, zaparcia), leukopenia
- SAEs: hipertriglicydemia u 3 (15,8%) chorych, bóle mięśni/stawów u 1 (5,3%) chorego
- przyjmowanie środków obniżających poziom lipidów we krwi: 18 (95%) chorych

Uwagi

- CCR – brak oznak choroby (w tym objawów skórnych i pozaskórnych) przez ≥ 4 tyg. (chorzy z SS: wyniki morfologii krwi w normie)
- PR – $\geq 50\%$ redukcja oznak CTCL przez ≥ 4 tyg. (chorzy z SS: $\geq 50\%$ redukcja liczby kom. nowotworowych)
- PD – $\geq 25\%$ wzrost oznak CTCL lub celiakii
- StD – brak istotnych zmian w oznakach choroby
- czas trwania odpowiedzi – czas od udokumentowania pierwszej odpowiedzi do progresji choroby
- czas do PD – czas od włączenia chorych do wystąpienia progresji choroby
- EFS (z ang. *event-free survival*) – czas od włączenia do badania do momentu wystąpienia progresji choroby, zmiany leczenia, poważnych komplikacji lub śmierci chorego

Tabela 36. Charakterystyka (critical appraisal) badania Sokołowska-Wojdyło 2014.

Sokołowska-Wojdyło 2014						
Metodyka						
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji	średni okres leczenia (zakres): 14,5 (0,6-53) miesiąca; okres zbierania danych: 2007-2012 r.		
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTM	IVC		
Liczba ośrodków	5 (Polska)		Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %)					
Interwencja	<p>Beksaroten, doustnie, w wyjściowej dawce 300 mg/m²; w zależności od tolerancji leku i odpowiedzi na leczenie → odpowiednio redukcja lub zwiększenie dawki leku</p> <p>W okresie leczenia o medianie 14,5 (zakres: 0,6-53) miesiąca dawka leku wynosiła od 150 do 600 mg/m²/dobę</p> <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu kontroli AEs: suplementacja hormonów tarczycy, fenofibrat, atorwastatyna, symwastatyna, kaptopryl, furosemid, spironolakton i kwasy tłuszczowe omega-3 – stosowane w razie potrzeby u 4/21 (19%) chorych i równocześnie z beksarotenem u pozostałych pacjentów; • terapia skojarzona beksarotenem (n = 5) z: metotreksatem (n = 1), interferonem i prednizonem (n = 2), prednizonem (n = 1), PUVA, UVB 311 i interferonem (n = 1); ostatecznie w późniejszym okresie terapię skojarzoną otrzymywało 11 chorych 					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono formalnych kryteriów selekcji chorych; podano jedynie, że rozpoznanie CTCL dokonywano na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań histopatologicznych, immunohistochemicznych i oceny rearanżacji receptora limfocytów T metodą PCR w bioptatach skóry, morfologii krwi z rozmazem i immunofenotypowania, a także, że większość chorych otrzymywała wcześniej terapię systemową 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • włączano chorych leczonych beksarotenem w 5 ośrodkach klinicznych w Polsce w latach 2007-2012 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (zakres) [lata]	Stadium zaawansowania CTCL, n (%)	Rodzaj CTCL, n (%)	Wcześniejsza terapia CTCL, n (%)
Beksaroten	21	9 (42,3%)	58,6 (19-84)	IA: 1 (4,8%) IB: 1 (4,8%) IIA: 1 (4,8%) IIB: 4 (19,0%) III: 4 (19,0%) IIIA: 5 (23,8%) IVA1: 3 (14,3%) IVB: 2 (9,5%)	MF: 19 (90,5%) SS: 2 (9,5%)	18 (85,7%)
Przeptyw chorych	<p>do badania włączono 21 chorych; najczęstsze przyczyny wycofania z badania: progresja choroby (n = 8; 38,1%), brak ubezpieczenia (n = 3; 14,3%) i hipercholesterolemia (n = 2; 9,5%); ponadto wiadomo, że 1 (4,8%) chory przerwał stosowanie beksarotenu po uzyskaniu CR, a innego (4,8%) utracono z obserwacji;</p> <p>Na końcu badania spośród 21 chorych 10 (47,6%) pozostawało przy życiu</p>					

Sokołowska-Wojdyło 2014

<p>Skuteczność kliniczna</p>	<p>Populacja ogółem (N = 21):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (CCR lub PR): 81,0% • StD: 9,5% • PD: 9,5% • średni czas do wystąpienia ORR: 1,8 mies. • średni czas trwania ORR: 16,4 mies.
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Populacja ogółem (N = 21):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie dawki leku z powodu AEs: 14,3% • najczęstsze AEs: hipercholesterolemia 57,1%, hipertriglicerydemia 42,9%, ośrodkowa niedoczynność tarczycy 42,9%, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych 4,8%, zmęczenie i złe samopoczucie 4,8%, obrzęk nogi 4,8% • zgony: 52,4%; wszystkie z powodu progresji choroby
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u 1 (4,8%) chorego stopniowo zwiększano dawkę beksarotenu (w miarę tolerancji leczenia); po uzyskaniu CR zmienił on terapię doustną na beksaroten w postaci żelu • CCR – 100% zanik zmian skórnych i/lub pozaskórnych potwierdzony podczas drugiej oceny dokonanej po upływie co najmniej miesiąca (chorzy z SS: wyniki morfologii krwi w normie) • PR – zmniejszenie nasilenia zmian skórnych i/lub pozaskórnych o $\geq 50\%$, trwające ≥ 1 miesiąc • StD – zmniejszenie lub zwiększenie masy guza, niewystarczające do stwierdzenia PD lub PR • PD – powiększenie zmian skórnych i/lub pozaskórnych o $\geq 50\%$ • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie – okres od rozpoczęcia leczenia beksarotenenem do pierwszego udokumentowania CR lub PR • czas trwania odpowiedzi – okres od pierwszej potwierdzonej CR lub PR do stwierdzenia PD

3.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
dr n. med. Marcin Kaczor	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
mgr Rafał Wójcik	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
mgr Katarzyna Tota	ekstrakcja danych, charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, opis skrótów i piśmiennictwa, dodatkowy opis bezpieczeństwa, badania w toku, korekta i formatowanie tekstu
mgr Mirosław Rolka	proces wyszukiwania, weryfikacja danych, opis wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych, korekta i formatowanie tekstu
mgr Łukasz Kaczyński	ekstrakcja danych, opis metodyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa włączonych badań, korekta i formatowanie tekstu, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu
mgr Konrad Pisarczyk	proces wyszukiwania, weryfikacja danych, opis wyników, korekta i formatowanie tekstu
lek. med. Łukasz Niewiara	bieżące konsultacje medyczne
mgr Dariusz Pawlik	bieżące konsultacje statystyczne

3.8. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	13
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	13
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	13
Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej beksarotenu.	19
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.....	26
Tabela 6. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.....	28
Tabela 7. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.....	30
Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu beksarotenu.	33
Tabela 9. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.	36
Tabela 10. Szczegółowy opis leczenia beksarotenem oraz terapii dodatkowych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności beksarotenu.	38
Tabela 11. Odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję kliniczną lub remisję częściową; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	42
Tabela 12. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	44
Tabela 13. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	45
Tabela 14. Choroba stabilna; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	45
Tabela 15. Kontrola choroby; badania Abbott 2009, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	46
Tabela 16. Nawrót choroby; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a i Quéreux 2013.....	46
Tabela 17. Progresja choroby; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.....	47
Tabela 18. Przeżycie wolne od zdarzenia; badania Abbott 2009 i Querfeld 2004.....	48
Tabela 19. Jakiegokolwiek działanie niepożądane; badania Duvic 2001 i Duvic 2001a.....	49
Tabela 20. Poważne działania niepożądane; badanie Duvic 2001.	50

Tabela 21. Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych; badania Duvic 2001 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	50
Tabela 22. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013 i Sokołowska-Wojdyło 2014.....	51
Tabela 23. Poszczególne działania niepożądane; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	52
Tabela 24. Zgony; badania Abbott 2009, Duvic 2001, Duvic 2001a, Quéreux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014.	59
Tabela 25. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących beksaroten w badaniach klinicznych.....	61
Tabela 26. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania beksarotenu... ..	67
Tabela 27. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	80
Tabela 28. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	87
Tabela 29. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	87
Tabela 30. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	87
Tabela 31. Charakterystyka (critical appraisal) badania Abbott 2009.	89
Tabela 32. Charakterystyka (critical appraisal) badania Duvic 2001.....	92
Tabela 33. Charakterystyka (critical appraisal) badania Duvic 2001a.....	95
Tabela 34. Charakterystyka (critical appraisal) badania Quéreux 2013.....	97
Tabela 35. Charakterystyka (critical appraisal) badania Querfeld 2004.	99
Tabela 36. Charakterystyka (critical appraisal) badania Sokołowska-Wojdyło 2014.....	101

3.9. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych..... 24