



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Targretin (beksaroten)
we wskazaniu: w ramach programu lekowego
„Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL):
ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 –
choroba Sezary’ego”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-BP-4351-3/2014

Data ukończenia: 6 grudnia 2014r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem **żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eisai Europe Limited, UK reprezentowany przez VP Valeant Sp. Z o.o. Sp. J.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eisai Europe Limited, UK reprezentowany przez VP Valeant Sp. Z o.o. Sp. J.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Eisai Europe Limited, UK reprezentowany przez VP Valeant Sp. Z o.o. Sp. J.).

„Dane zakreślone kolorem **czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AE – analiza ekonomiczna
AEs – (ang. <i>advers events</i>) zdarzenia niepożądane
Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality
AKL, AEK – analiza kliniczna
APD – analiza problemu decyzyjnego
AR – analiza racjonalizacyjna
AW – analiza wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group
bd - brak danych
BIA – analiza wpływu na budżet
BSC - (ang. <i>Best Supportive Care</i>) – najlepsze leczenie objawowe
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada)
CEA – analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Analysis</i>)
CED – Committee to Evaluate Drugs
CEDAC – Canadian Expert Drug Advisory Committee
ChN – chemioterapia niestandardowa
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CR – ang. <i>complete response</i> –całkowita odpowiedź
CRD - The Centre for Reviews and Dissemination
CTCL - (ang. <i>Cutaneous T Cell Lymphoma</i>) chłoniaki skórne z komórek T
CUA – (ang. <i>Cost Utility Analysis</i>) analiza kosztów-użyteczności
DD – denileukin difitoks
DN - działanie niepożądane
EAN - (ang. <i>European Article Number</i>) – Europejski Kod Towarowy
ECP – (ang. <i>extracorporeal photopheresis</i>) fotofereza pozaustrojowa
EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków
FDA - (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) amerykańska agencja ds. żywności i leków
GRADE – (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS – Haute Autorité de Santé (Francja)
HRQL - (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>) jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych
ICD-10 - (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER – (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR - (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INAHTA – (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IQWIG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy)
ITT - (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MZ - Ministerstwo Zdrowia
nd – nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE - National Institute for Health and Care Excellence (Wlk. Brytania)
NIHR – (ang. <i>National Institute for Health Research</i>) Narodowy Instytut ds. Badań nad Zdrowiem
NGC – (ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>)
NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
p - (ang. <i>p-value</i>) współczynnik istotności statystycznej

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)

PD – (ang. *progressive disease*) progresja choroby

PICO – (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne

PLC - placebo

PPA – (ang. *per protocol analysis*) analiza zgodna z protokołem badania

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PTAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Nowa Zelandia)

QALY - (ang. *Quality-adjusted Life Years*) lata życia skorygowane o jakość

QOL - (ang. *Quality of Life*) jakość życia

RCT - (ang. *Randomized Control Trial*) randomizowane badanie z grupą kontrolną

RK - Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. z 2014 r. Nr 0, poz. 4)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP - Rada Przejrzystości

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. *risk-sharing schemes*) instrument podziału ryzyka

SAE - (ang. serious AEs) poważne zdarzenia niepożądane

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering (Szwecja)

SD - (ang. *stable disease*) stabilizacja choroby

SIGN – The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja)

SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja)

śsspz - środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TTF – (ang. *time to failure*) czas do niepowodzenia leczenia

TTP – (ang. *time to progression*) czas do niepowodzenia leczenia

TTR – (ang. *time to response*) czas do odpowiedzi

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO - (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

WMD - (ang. *Weighted Mean Difference*) średnia ważona różnica

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZN - zdarzenie niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	23
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	23
2.5.2. Status rejestracyjny	25
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	25
2.5.4. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	27
3. Ocena analizy klinicznej	27
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	27
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	27
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	44
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	45
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	46
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	46
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	47
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	50
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	57
3.4. Dodatkowa analiza kliniczna dla komparatorów	58
3.4.1. Metodyka analizy klinicznej.....	58
3.4.1.1. Strategia wyszukiwania	58
3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	58
3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie.....	59
3.4.2. Wyniki analizy skuteczności	65
3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	69
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	72
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	72
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	72
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	78
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	78

4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	79
4.4.4. Obliczenia własne Agencji.....	79
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	80
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	84
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	84
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	87
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	87
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	88
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	88
9.1. Rekomendacje kliniczne	88
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	90
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	91
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	92
11. Opinie ekspertów.....	93
12. Kluczowe informacje i wnioski	95
13. Źródła.....	102
14. Załączniki	104

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

26.11.2014

MZ-PLR-4610-755(3)/BR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Targretin (beksaroten), kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsułek, EAN: 5909990213504

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Eisai Europe Limited, UK
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield Hertfordshire AL10 9SN
Wie ka Brytania

Reprezentowany przez:

VP Valeant Sp. Z o.o. Sp. J.
ul. Marynarska 15,
02-674 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Eisai Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield Hertfordshire AL10 9SN
Wie ka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 26.11.2014 r., znak MZ-PLR-4610-755(3)/BR/14, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Targretin (beksaroten), kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsulek, EAN: 5909990213504

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w ramach programu lekowego: Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”.

Zważywszy na powyższe oraz wobec niestwierdzenia wielu poważnych uchybień względem wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, zrezygnowano z procedury występowania do wnioskodawcy o przedłożenie stosownych uzupełnień. Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały zatem analizy HTA złożone wraz z wnioskiem refundacyjnym:

- Targretin® (beksaroten) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórno T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0., Kraków 2014, Aestimo [redacted]
- Targretin® (beksaroten) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórno T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza kliniczna, wersja 1.0., Kraków 2014, Aestimo [redacted]
- Targretin® (beksaroten) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórno T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0., Kraków 2014, Aestimo [redacted]

Beksaroten w leczeniu CTCL był przedmiotem prac AOTM trzykrotnie: raz jako wniosek refundacyjny (2009 r.), który oceniono negatywnie, dwukrotnie jako zlecenie MZ z urzędu dotyczące usunięcia podania leku z programu chemioterapii niestandardowej (2013 i 2014 r.; rozstrzygnięcia pozytywne z ograniczeniami dla dalszego finansowania leku).

W ramach procesu analitycznego zwrócono się do konsultantów krajowych z dz. hematologii, onkologii klinicznej i dermatologii, z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Merytorycznej odpowiedzi udzieliło 2 z 3 ekspertów poproszonych o opinię.

W procesie przygotowania niniejszej analizy weryfikacyjnej korzystano z materiałów Agencji:

- Raport Nr: AOTM-BP-431-25/2014. Beksaroten we wskazaniu: C84.0 (Ziarniniak grzybiasty), C84.1 (Choroba Sezary’ego) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej,
- Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: beksaroten (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7. Nr: AOTM- DS-431-34/2013.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia Targretin (beksaroten) była przedmiotem rozważań Rady Przejrzystości w ramach realizacji programu chemioterapii niestandardowej w 2014 roku we wskazaniach identyfikowanych kodami ICD-10: C84.0 i C84.1, oraz grudniu 2013 r. we wskazaniach identyfikowanych kodami ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7; w 2009 roku w ramach programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórno T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 45/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r. w sprawie uruchomienia programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórniego z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za nieuzasadnione finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego beksaroten (Targretin®).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady brak jest przekonujących dowodów na efektywność kliniczną beksarotenu w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych w przeciwieństwie do udokumentowanych, licznych częstych, działań niepożądanych tego preparatu. Analizy ekonomiczne, wobec słabych dowodów na efektywność kliniczną terapii beksarotenenem, nie mogły być wiarygodne i służyć za podstawę dla podejmowania pozytywnych decyzji refundacyjnych.</p>	n.d.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 267/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary’ego, przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia beksarotenenem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Lek jest wysoce toksyczny, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84.0, C84.1.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.5, C85.7.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania terapii beksarotenenem w tak ogólnych rozpoznaniach jak: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T, C85.7 - Inne określone postaci chłoniaka niezziarnicznego, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo nadużywania leku. Biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii przedstawione przez Narodowy Fundusz Zdrowia, lek powinien być finansowany ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 - Ziarniniak grzybiasty oraz C84.1 - Choroba Sezary’ego. Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, dowodzących skuteczności beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji krajowych i międzynarodowych, opublikowanych w ostatnich latach, wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego (C84.0) oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary’ego (C84.1), przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia beksarotenenem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości, że lek powinien być stosowany jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych, z uwagi na jego toksyczność.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 248/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 198/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.</p> <p>w sprawie zasadności usunięcia</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 (ziarniniak grzybiasty) oraz C84.1 (choroba Sezary’ego), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu miejscowym i ogólnym. Rada Przejrzystości uważa, że cena leku powinna wynosić nie więcej niż cena progowa kosztów użyteczności określona przez podmiot odpowiedzialny w dokumentacji dostarczonej do</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 (ziarniniak grzybiasty) oraz C84.1 (choroba Sezary’ego)</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu</p>

<p>świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 oraz C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>AOTM, czyli poniżej 3587,14 zł. Uzasadnienie Pomimo braku badań klinicznych, wysokiej jakości, podawanie beksarotenu w omawianych wskazaniach jest rekomendowane przez Towarzystwa Naukowe i Ekspertów. Stosowanie leku w pierwszej czy też kolejnych liniach terapii (szczególnie we wczesnych stadiach choroby - bez zajęcia węzłów chłonnych) wydłuża przeżycia, jak również wpływa na poprawę jakości życia oraz opóźnia konieczność wdrożenia leczenia systemowego. Brak jest preparatów mogących zastąpić leczenie beksarotenu w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Ze względu na toksyczność, stosowanie preparatu powinno być ograniczone do wybranych wyspospecjalistycznych ośrodków.</p>	<p>chemioterapii niestandardowej. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania beksarotenu w ocenianych wskazaniach. Prezes Agencji podziela opinię Rady Przejrzystości, iż stosowanie leku w pierwszej czy też kolejnych liniach terapii wydłuża przeżycie, jak również wpływa na poprawę jakości życia oraz opóźnia konieczność wdrożenia leczenia systemowego chemioterapią. Ze względu na dużą toksyczność, stosowanie preparatu powinno być ograniczone do wybranych wyspospecjalistycznych ośrodków. Cena produktu Targretin nie powinna wynosić więcej niż 3 587,14 PLN, tj. cena progowa oszacowana względem obowiązującego progu opłacalności z perspektywy płatnika publicznego.</p>
---	---	---

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W zakresie technologii alternatywnych dotyczących leczenia ogólnie chłoniaków nieziarniczych z komórek T były przedmiotem oceny Agencji: m.in. rytuksymab, doksorubicyna liposomalna, przeciwciała monoklonalne.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Rytuksymab		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012</p> <p>Rekomendacja nr 7/2012 Prezesa AOTM z dnia 27 lutego 2012 r.</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), finansowanego ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”</p>	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera)”</p> <ul style="list-style-type: none"> •Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. <p>Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią. •Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. •Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP. <p>Uwaga Rada nie procedowała nad oceną Mabthera we wskazaniu: leczenie podtrzymujące po I linii terapii indukcyjnej, gdyż obecny Terapeutyczny Program Zdrowotny nie obejmuje tego wskazania.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabTheraR (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabTheraR (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> · u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią; · jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych; · u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabTheraR (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, które dotychczas było finansowane w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie przedmiotowego świadczenia ze środków publicznych. W świetle odnalezionych doniesień naukowych, skuteczność stosowania monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabtheraR) nie jest wystarczająco</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p>udowodniona. Równocześnie, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje pozostawienie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabTheraR (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> · u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią; · jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych; · u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. Dostępne dowody wskazują, iż terapia rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego lub w skojarzeniu z chemioterapią, w wyżej wymienionych wskazaniach posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ponadto koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość spełnia kryteria opłacalności
<p>Stanowisko RP nr 32/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 24/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p> <p>w sprawie usunięcia albo dokonania zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD10 C84 ekspresja CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.</p> <p>Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD-10 C84 ekspresja cząsteczki CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.</p>
Doksorubicyna liposomalna		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r.</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków nieziarniczych NHL (ang. non-Hodgkin's lymphoma).</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do wniosku zawartego w stanowisku Rady Przejrzystości, iż podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i przebytych terapii. Doksorubicyna liposomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoxyczności, wyjaśniony mechanizmem polegającym na zmniejszeniu dystrybucji leku do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej. Pomimo niewielkiej ilości</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.	dostępnych danych klinicznych (ponadto o ograniczonej wiarygodności), można wnioskować, że w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną spowodowanego występowaniem przeciwwskazań kardiologicznych, zastosowanie postaci liposomalnej umożliwi dostęp do leczenia m. in. dla tej populacji chorych. Ze względu na stosowanie Myocetu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej powinno nadal odbywać się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
Przeciwciała monoklonalne		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 235/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 158/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p> <p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej</p>	<p>Rada Przejrzystości nierekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Natomiast, Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie tej technologii w chłoniakach grudkowych opornych na dotychczasowe leczenie lub nawrotowych, w ramach trybu ambulatoryjnego w leczeniu szpitalnym lub chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Jest to nowoczesne leczenie, pozwalające na precyzyjne umiejscowienie radioizotopu, skutecznie niszczącego komórki B, z których zbudowany jest chłoniak. Badania średniej jakości wskazują, że terapia ibrutumabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 70% do 85% pacjentów z chłoniakiem grudkowym, zaś odpowiedzi całkowitej u 15% do 70% chorych. Zastosowanie ibrutumabem tiuksetanem pozwala na istotną statystycznie poprawę jakości życia. Leczenie może mieć charakter ambulatoryjny, czym różni się od chemioterapii.</p> <p>Terapia charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą uszkodzenie szpiku, czasem znacznym, ale najczęściej o charakterze przejściowym. Koszt leczenia w ramach radioimmunoterapii, oszacowany na poziomie blisko 39 tys. zł na pacjenta, jest zbliżony do innych programów lekowych w ocenianym wskazaniu (rytuksymab oraz bendamustyna), ale należy wziąć pod uwagę konieczność jednoczesnego zastosowania dwóch dawek rytuksymabu (mniejszych niż w monoterapii).</p> <p>Stosowanie leku rekomenduje 7 międzynarodowych organizacji medycznych oraz Polska Unia Onkologii, jedynie opinia Prescrire jest negatywna.</p> <p>Spośród 5 opinii ekspertów klinicznych AOTM jedna jest niejednoznaczna, zaś 4 - pozytywne.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej do finansowania w leczeniu chłoniaki grudkowe oporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, w leczeniu szpitalnym (w ramach trybu ambulatoryjnego).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie przedmiotowej technologii w leczeniu chłoniaki grudkowe oporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, wyłącznie w leczeniu szpitalnym, w ramach trybu ambulatoryjnego.</p> <p>Powyższe związane jest z faktem, że warunki realizacji świadczenia wymagają specjalistycznego zaplecza, co nie jest możliwe do spełnienia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p>Wnioskowana technologia pozwala na precyzyjne lokowanie radioizotopu, skutecznie niszczącego komórki B, z których zbudowany jest chłoniak. Na podstawie wyników jednego badania RCT Witzig 2002 wykazano, iż zastosowanie terapii ibrutumabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem u pacjentów nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym grudkowym, zwiększa istotnie statystycznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,55 [1,22; 2,05]). Badania bez grupy kontrolnej wskazują, że terapia ibrutumabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 70% do 85%, zaś odpowiedzi całkowitej u 15% do 70% pacjentów z chłoniakiem grudkowym, leczonych wcześniej rytuksymabem. Zastosowanie ibrutumabem tiuksetanem pozwala ponadto na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów, a leczenie może mieć charakter ambulatoryjny.</p> <p>Należy mieć jednocześnie na uwadze możliwe poważne działania niepożądane związane z ekspozycją na 90Y, takie jak podwyższone ryzyko ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA - 2013).</p> <p>Wnioskowana technologia jest rekomendowana przez ekspertów klinicznych oraz międzynarodowe i polskie towarzystwa naukowe.</p>

[Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 4.12.2014)]

2.4. Problem zdrowotny

Chłoniaki skórne to wysoce heterogeniczny typ rozrostów układowych, wchodzący w skład większej grupy chorób określanej mianem chłoniaków nieziarniczych (NHLs, z ang. *non-Hodgkin lymphomas*). Zalicza się

do nich zarówno chłoniaki pierwotne (przy rozpoznaniu nie stwierdza się komórek chłoniakowych w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych), jak również wtórne nacieki nowotworowych komórek limfoidalnych w przebiegu np. białaczki limfocytarnej typu T czy chłoniaka anaplastycznego T-komórkowego. Pierwotne chłoniaki skórne (PCLs, z ang. *Primary Cutaneous Lymphomas*) są najczęstszym typem chłoniaków nieziarnicznych o lokalizacji pozawęzłowej. Stanowią one niejednorodną grupę nowotworów układu limfoidalnego, wśród których około 75% wywodzi się z limfocytów T (CTCLs, z ang. *Cutaneous T-Cell Lymphomas*), oraz których dominującą i pierwotną kliniczną lokalizacją jest skóra. Chłoniaki linii B (CBCLs, z ang. *Cutaneous B-Cell Lymphomas*) są o wiele mniej liczne i stanowią około 20-25% wszystkich PCLs. Pierwotne chłoniaki skórne charakteryzują się przebiegiem klinicznym i rokowaniami znacznie odbiegającymi od tych obserwowanych w chłoniakach układowych. Ich przebieg jest najczęściej przewlekły, ale całkowite wyleczenie chorego zdarza się rzadko. Wyraźnie widoczna jest bogata symptomatologia tej grupy nowotworów, często obserwuje się niejednoznaczny obraz histologiczny – wszystko to sprawia, że stanowią one duży problem diagnostyczny i terapeutyczny (Batycka-Baran 2009, Biernat 2000, PLRG 2010).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, kod **C84** obejmuje „**Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T**”, gdzie jego rozszerzaniem są wymienione i rozwinięte kody:

- C84.0 – „Ziarniniak grzybiasty”
- C84.1 – „Choroba Sezary’ego”
- C84.2 – „Chłoniak strefy T”
- C84.3 – „Chłoniak limfoepitelioidalny”
- C84.4 – „Obwodowy chłoniak z komórek T”
- C84.5 – „Inne i nieokreślone chłoniaki T”

Skórne chłoniaki z komórek T (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL, są heterogenną grupą nowotworów wywodzących się z klonalnego nacieku limfocytów T-pomocniczych i których pierwotnym i dominującym klinicznie umiejscowieniem jest skóra. Są złożoną klinicznie grupą chorób limfoproliferacyjnych o różnym stopniu złośliwości. (AOTM-OT-431-45/2013).

Epidemiologia

Zapadalność na pierwotne chłoniaki skórne szacuje się w Stanach Zjednoczonych na ok. 3 tysięcy przypadków rocznie – 1 na 100 tysięcy osób. Wydaje się, że częstość występowania tej grupy nowotworów w Polsce jest na podobnym poziomie (Batycka-Baran 2009).

Częstość występowania skórnych chłoniaków typu T w Stanach Zjednoczonych wykazuje stabilną tendencję wzrostową – w latach 1998-2002 wynosiła ona 9,6 na 1000000 osobolat, podczas gdy w latach 1973-1977 kształtowała się na poziomie 2,8 na 1000000 osobolat. **Chorobowość** wzrasta wraz z wiekiem – jest ona dość niska przed 20 rokiem życia (0,3 na 1000000 osobolat), by w przedziale wiekowym 70-79 osiągnąć 24,6 na 1000000 osobolat. CTCLs odnotowuje się częściej u mężczyzn w porównaniu do kobiet, choć obserwuje się stopniowe zbliżanie się wartości częstości występowania między płciami – w latach 1973-1982 nowotwory z tej grupy występowały 2,5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, w latach 1993-2002 już tylko 1,7 razy częściej (Markova 2010).

W chwili obecnej **częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,6-0,8 przypadków na 100 000 na rok**. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest zróżnicowana (Sokołowska-Wojdyło 2013, AOTM-OT-431-45/2013). W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki zapadalności na chłoniaka skórniego T-komórkowego w Polsce.

Tabela 2. Zapadalność na chłoniaka skórniego T-komórkowego w Polsce.

Zapadalność	Źródło
6/1 000 000	AOTM-OT-431-45/2013
0,7-0,8/100 000	PUO 2013

Ziarniniak grzybiasty (MF, ICD-10: C84.0) i choroba Sezary’ego (SS, ICD-10: C84.1) to najczęstsze podtypy pierwotnych chłoniaków skóry, występujące głównie u ludzi w starszym wieku. Większość wszystkich CTCL stanowi ziarniniak grzybiasty, choroba o przebiegu przewlekłym oraz zespół Sezary’ego – chłoniak agresywny (Robak 2014).

CTCL stanowią ok. 65% chłoniaków skórnych z predylekcją do płci męskiej (ok. 2:1)², najczęściej u osób pomiędzy 40 a 60 r¹. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego określają zapadalność na chłoniaki skórne na 4 przypadki/mln/rok, z czego 2/3 stanowią CTCL (gł. mycosis fungoides) (Whittaker 2003). Według danych Państwowego Zakładu Higieny chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce w 2004 roku wynosiła 1,6/100 tys. mieszkańców (AOTM-DS-431-34/2013).²

Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na grudzień 2013 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

Tabela 3. Roczne liczby zachorowań na obwodowego i skórno chłoniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na grudzień 2014 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Roczna liczba zachorowań	K	77	42	64	40	48	59	62	53	56	64	76	86	86	100
	M	105	57	93	72	74	77	101	92	101	119	106	140	151	142
Łącznie		182	99	157	112	122	136	163	145	157	183	182	226	237	242

http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp (data dostępu 4.12.2014).

Tabela 4. Roczne liczby zgonów z powodu obwodowego i skórno chłoniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na grudzień 2014 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Roczna liczba zgonów	K	22	18	18	19	20	25	26	23	29	38	42	34	33	49
	M	33	23	37	27	22	31	30	26	43	52	55	57	78	59
Łącznie		55	41	55	46	42	56	56	49	72	90	97	91	111	108

http://85.128.14.124/krn/liczba_zg_rozp/default.asp (data dostępu 4.12.2014).

Etiologia i patogenez

Etiologia pierwotnych chłoniaków skóry nie jest znana. Podkreśla się istotną rolę czynników toksycznych oraz alergenów działających na układ immunologiczny. Nie potwierdzono natomiast zależności choroby od zakażeń wirusowych, uprzemysłowienia, narażenia na promieniowanie słoneczne, spożywania alkoholu, przyjmowania leków czy palenia papierosów (Lesiak 2011).

Długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne, fizyczne oraz wirusy nie wpływa na rozwój ziarniniaka grzybiastego, najczęstszej postaci skórno chłoniaka z komórek T. Zmiany kliniczne i histologiczne imitujące chłoniaki skórne mogą być wywołane niektórymi lekami, np. hydantoiną (powstają wówczas tzw. pseudolymphoma). W niektórych przypadkach utrzymują się one pomimo odstawienia leku, co może przemawiać za zdolnością do wywołania prawdziwego chłoniaka z komórek T.

Przebieg chłoniaków skórnych z komórek T (od zmian naciekowych do guzowatych) jest powolny i związany prawdopodobnie z przewagą komórek Th1 w początkowym okresie, a następnie komórek Th2 wraz z postępowaniem choroby i tworzeniem się guzów. We wczesnym okresie wytwarzany przez limfocyty Th2 interferon gamma powoduje wysoką ekspresję receptora ICAM-1 na keratynocytach, która wchodzi w interakcję z cząsteczką adhezyjną LFA-1 limfocytów T. Wskutek tego procesu limfocyty migrują do naskórki, co powoduje m.in. powstanie mikroopni Pautiera (Grzanka 2004). Guzy w przebiegu chłoniaków T powstają w sytuacji, gdy przeważają limfocyty Th2, które poprzez IL-4 hamują wytwarzanie interferonu γ przez komórki Th1. Następstwem tego jest spadek ekspresji receptora ICAM-1, a co za tym idzie zanik epidermotropizmu i przechodzenie komórek nowotworowych do głębszych warstw skóry. Wzmożone wytwarzanie IL-4, a także IL-5 i IL-10 przez limfocyty Th2 powoduje również obniżenie odczynowości komórkowej, wzrost IgE i eozynofilię (Jabłońska 1997).

¹ www.cancerbackup.org.uk/

² AOTM-OT-0131/2009, na podstawie danych PZH

Klasyfikacja

W obowiązującej klasyfikacji pierwotnych chłoniaków skóry wyróżnia się 19 jednostek chorobowych, które określane są w oparciu o obraz kliniczny i zmiany patologiczne. Wśród nich 13 jednostek dotyczy chłoniaków z komórek T i są to (Gniadecki 2009, Lesiak 2011):

- ziarniniak grzybiasty;
- warianty ziarniniaka grzybiastego lub jego podtypy:
 - odmiana folikulotropowa;
 - siatkowica pagetoidalna;
 - ziarniniakowe zwiotczenie skóry;
- zespół Sézary’ego;
- pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+:
 - lymphomatoid papulosis*;
 - pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+;
- białaczka lub chłoniak z komórek T u dorosłych;
- chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej;
- pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy;
- pierwotne chłoniaki skórne z obwodowych komórek T:
 - pierwotnie skórny, agresywny chłoniak z cytotoksycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu,
 - pierwotnie skórny chłoniak z komórek T gamma-delta,
 - pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z drobnych lub średnich komórek T CD4+.

Częstość występowania poszczególnych jednostek typu T oraz charakteryzującą je 5-letnią przeżywalność na podstawie *Dutch and Austrian Cutaneous Lymphoma Group* w okresie od 1986 do 2002 roku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Klasyfikacja chłoniaków skóry (Gniadecki 2009).

Jednostka chorobowa	Częstość*	5-letnia przeżywalność
Chłoniaki o niskiej złośliwości		
Ziarniniak grzybiasty	44%	88%
Folikulotropowy ziarniniak grzybiasty	4%	80%
Siatkowica pagetoidalna	< 1%	100%
Ziarniniakowe zwiotczenie skóry	< 1%	100%
Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+	8%	95%
<i>Lymphomatoid papulosis</i>	12%	100%
Podskórny chłoniak z komórek T	1%	82%
Pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z drobnych lub średnich komórek T CD4+	2%	75%
Chłoniaki o wysokiej złośliwości		
Zespół Sézary’ego	3%	24%
Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy	< 1%	nieznana
Pierwotnie skórny, agresywny chłoniak z cytotoksycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu	<1 %	18%
Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T gamma-delta	< 1%	nieznana
Pierwotnie skórny chłoniak z obwodowych komórek T bliżej nieokreślony	2%	16%

* dane na podstawie 1905 pacjentów zarejestrowanych w *Dutch and Austrian Cutaneous Lymphoma Group* w okresie od 1986 do 2002 roku.

Klasyfikacja porządkująca pierwotne chłoniaki skóry opracowana przez EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) opiera się na obrazie histopatologicznym, obrazie klinicznym, immunofenotypowaniu oraz badaniu rearanżacji genów.

Tabela 6. Podział CTCL wg klasyfikacji EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) za Willemze 2005

Klasyfikacja chłoniaków skórnych z komórek T wg EORTC	
łagodne	Mycosis fungoides (MF) Mycosis Fungoides z muciłą mieszkową Siatkowica pagetoidalna O brzymiokomórkowy CTCL, CD30+ <ul style="list-style-type: none"> • Anaplastyczny • Immunoblastyczny • Pleomorficzny Lympphomatoid papulosis
agresywne	Zespół Sezarego O brzymiokomórkowy CTCL, CD30+ <ul style="list-style-type: none"> • Immunoblastyczny • pleomorficzny
grupa tymczasowa (jednostki o niejasnym przebiegu)	Skóra ziarniniakowa wiotka CTCL pleomorficzny z małych i średnich komórek Subcutaneous panniculitis – like T-cell lymphoma Pozawęzłowy NK/T komórkowy chłoniak nisa

Dla klinicystów, w celu ogólnej oceny pacjentów z CTCL, pomocna jest klasyfikacja opierająca się na systemie TNM, określająca kliniczny stopień zaawansowania choroby zaproponowanego przez Mycosis Fungoides Cooperative Group w 1979 roku (tabela poniżej). Na podstawie systemu TNM wyróżnia się cztery stadia zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T .

Tabela 7. Klasyfikacja TNM określająca stadium zaawansowania chłoniaków skórnych T za Sokołowska-Wojdyło 2009

Stadium kliniczne	Klasyfikacja kliniczna chłoniaków skórnych w oparciu o klasyfikację TNM	
	Wg systemu TNM*	Opis
IA	T1, N0, M0	Plamki wypryskowe, grudki lub ograniczone nacieki obejmujące mniej niż 10% powierzchni skóry. Bez zmian klinicznych obwodowych węzłów chłonnych i zajęcia narządów wewnętrznych. Badania histopatologiczne nie wykazują obecności komórek typowych dla CTCL.
IB	T2, N0, M0	Plamki wypryskowe, grudki lub ograniczone nacieki obejmujące co najmniej 10% powierzchni skóry. Bez zmian klinicznych obwodowych węzłów chłonnych i zajęcia narządów wewnętrznych. Badania histopatologiczne nie wykazują obecności komórek typowych dla CTCL.
IIA	T1 lub T2, N1, M0	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki. Zmiany kliniczne obwodowych węzłów chłonnych. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. Nie stwierdza się komórek typowych dla CTCL w badaniu histopatologicznym.
IIB	T3, N0 lub N1, M0	Jeden lub więcej guzów skórnych, obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. Nie stwierdza się komórek typowych dla CTCL w badaniu histopatologicznym
III	T4, N0 lub N1, M0	Uogólniona erytrodermia, obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. Nie stwierdza się komórek typowych dla CTCL w badaniu histopatologicznym
IVA	T1/T4, N2 lub N3, M0	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki i/lub jeden lub więcej guzów skórnych i/lub uogólniona erytrodermia. Obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. W badaniu histopatologicznym stwierdza się komórki typowe dla CTCL.
IVB	T1/T4, N0/N3, M1	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki i/lub jeden lub więcej guzów skórnych i/lub uogólniona erytrodermia. Obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Badania histopatologiczne wykazują lub nie wykazują obecności komórek typowych dla CTCL. Zajęte narządy wewnętrzne (potwierdzenie w badaniu histologicznym).

* **T0** – zmiany podejrzane klinicznie lub histologicznie; **T1** – zmiany o charakterze rumieniowym, naciekowym lub wypryskowym ograniczone do mniej niż 10% powierzchni skóry; **T2** – uogólnione zmiany o charakterze rumieniowym, naciekowym lub wypryskowym, zajmujące ponad 10% powierzchni skóry; **T3** – guzy – jeden lub więcej; **T4** – erytrodermia; **N0** – obwodowe węzły chłonne klinicznie prawidłowe, bez cech histologicznych CTCL; **N1** – obwodowe węzły chłonne klinicznie powiększone, bez cech histologicznych CTCL; **N2** – obwodowe węzły chłonne klinicznie prawidłowe, z cechami CTCL; **N3** – obwodowe węzły chłonne klinicznie powiększone, z cechami CTCL; odległe przerzuty: **M0** – narządy wewnętrzne niezajęte; **M1** – narządy wewnętrzne zajęte (potwierdzone badaniem histopatologicznym).

Obraz kliniczny

W tabeli zamieszczonej poniżej zebrano opis chłoniaków T-komórkowych: ziarniniaka grzybiastego i zesp. Sezar'ego (Gniadecki 2009).

Tabela 8. Charakterystyka najczęstszych chłoniaków skóry (Gniadecki 2009, PRLG 2010, Robak 2014, Willemze 2005, Sokołowska-Wojdyło 2008).

Jednostka chorobowa	Częstość*	Charakterystyka
Ziarniniak grzybiasty	44%	Chłoniaki te występują przeważnie u ludzi w starszym wieku.

Jednostka chorobowa	Częstość*	Charakterystyka
(MF, z ang. <i>mycosis fungoides</i>)		Ziarniniak grzybiasty to najczęstszy pierwotny chłoniak skórny. Etiopatogeneza może mieć powiązanie ze skórą infekcją gronkowca w obrębie SALT (z ang. <i>Skin Associated Lymphoid Tissue</i>). Obraz histologiczny składa się z rozlanych nacieków limfocytów T, które przekraczają rozmiarami prawidłowe komórki T we krwi. Charakterystyczne jest także wnikanie komórek chłoniakowych do naskórka i tworzenie tzw. mikroropni Pautiera. W przebiegu klinicznym stwierdza się obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które wraz z postępem choroby, tworzą bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. Jednocześnie obraz histopatologiczny zaczynają zajmować limfocyty T o większej atypii komórkowej i rozmiarach, które tracą zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Klinicznie przejawia się to uogólnieniem procesu chłoniakowego.
Zespół Sézary'ego (SS, z ang. <i>Sézary syndrome</i>)	3%	Ten okres choroby utożsamiany jest z zespołem Sézary'ego, definiowanym także jako triada objawów: erytrodemia nowotworowa, limfadenopatia oraz odczyn białaczkowy we krwi. Podstawą rozpoznania tego zespołu jest obecność uogólnionej erytrodemii i chłoniakowych nacieków z limfocytów T (zwykle CD4+) na terenie zmienionej chorobowo skóry oraz we krwi obwodowej i szpiku kostnym. Najczęściej jednak zespół Sézary'ego powstaje <i>de novo</i> , bez poprzedzającej przewlekłej fazy chorobowej typowej dla ziarniniaka grzybiastego. Komórki tych chłoniaków cechuje obecność antygenów CD2, CD3, CD5 i w większości przypadków CD4, natomiast rzadka jest obecność koekspresji antygeny CD8. Kariotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych.
Folikulotropowy ziarniniak grzybiasty (FMF, z ang. <i>Folliculotropic Mycosis Fungoides</i>)	4%	Jest to odmiana ziarniniaka grzybiastego charakteryzująca się występowaniem nacieków folikulotropowych. Powstający nacieki oszczędza naskórek, natomiast w większości przypadków zajmuje mieszki włosowe, zwłaszcza w okolicach głowy i karku, gdzie zmiany mają postać miękkich i naciekowych ognisk wyłysienia. Ta odmiana ziarniniaka grzybiastego występuje częściej u mężczyzn niż kobiet. Często widoczne są zgrupowane grudki pęcherzykowe, zmiany wysypkowe, utwardzone plamki, a także guzy. Odmienne niż w klasycznej postaci MF, świadczy o występowaniu w postaci ciężkiej i może być dobrym wskaźnikiem postępu schorzenia. Obserwuje się także wtórne zakażenia bakteryjne.

*- dane na podstawie 1905 pacjentów zarejestrowanych w *Dutch and Austrian Cutaneous Lymphoma Group* w okresie od 1986 do 2002 roku.

Ocenę stopnia zaawansowania pierwotnych chłoniaków skóry przeprowadza się w oparciu o badania fizykalne, pełną morfologię wraz z rozmazem, biochemię surowicy, techniki obrazowania oraz opcjonalnie biopsję szpiku (*Willemze 2013*). W poniższej tabeli zaprezentowano klasyfikację TNMB ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary'ego, jako dwóch najczęstszych pierwotnych chłoniaków skóry (*Robak 2014*).

Tabela 9. Klasyfikacja TNMB ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary'ego (PLRG 2010).

Skala	Stopień	Opis
T (Skóra)	T1	Zmiany rumieniowe, grudki i/lub zmiany naciekowe zajmujące poniżej 10% powierzchni skóry. •T1a – tylko zmiany rumieniowe; •T1b – zmiany rumieniowe i naciekowe.
	T2	Zmiany rumieniowe, grudki i/lub zmiany naciekowe zajmujące ponad 10% powierzchni skóry.
	T3	Guz (pojedynczy lub liczne, o średnicy powyżej 1cm).
	T4	Erytrodemia (ponad 80% powierzchni skóry).
N (Węzły chłonne)	N0	Bez klinicznie badalnych, nieprawidłowych węzłów chłonnych (szyjnych, nadobojczykowych, okolicy nadkłykcia przyśrodkowego kości ramiennej, pachowych, pachwinowych; centralne węzły chłonne nie są ujęte w klasyfikacji); biopsja nie jest wymagana.
	N1	Klinicznie nieprawidłowe (spiste, nieregularne, w pakietach lub o średnicy przekraczającej 1,5 cm) węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN0-2 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 1.: •N1a – w badaniu molekularnym: poliklonalne; •N1b – w badaniu molekularnym: monoklonalne.
	N2	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN3 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 2.: •N2a – w badaniu molekularnym: poliklonalne; •N2b – w badaniu molekularnym: monoklonalne.
	N3	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN4 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 3. i 4., poliklonalne lub monoklonalne.
	N4	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne bez oceny histopatologicznej.

Skala	Stopień	Opis
M (Zajęcie narządów wewnętrznych)	M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych.
	M1	Z zajęciem narządów wewnętrznych.
B (Stopień zajęcia krwi obwodowej)	B0	≤ 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii atypowych komórek Sézary'ego: •B0a – poliklonalnych; •B0b – monoklonalnych.
	B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii atypowych komórek Sézary'ego, w liczbie niespełniającej kryterium B2: •B1a – poliklonalnych; •B1b – monoklonalnych.
	B2	≥ 1000 monoklonalnych komórek Sézary'ego we krwi obwodowej lub rozrost komórek CD3+ lub CD4+ ze stosunkiem CD4/CD8 > 10 lub rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym fenotypie (z utratą CD7 i CD26)

Na podstawie przedstawionych kryteriów dokonano podziału choroby na stadia zaawansowania klinicznego. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według Society of Cutaneous Lymphoma i European Organisation of Research and Treatment of Cancer (PLRG 2010).

Stadium zaawansowania choroby	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Najczęstszą postacią pierwotnych chłoniaków skóry jest **ziarniniak grzybiasty (Mycosis fungoides – MF)** obejmujący ponad 50% wszystkich przypadków CTCL (44% wg. *Gniadecki 2009*). Zgodnie z klasyfikacją WHO-EORTC termin ten powinien być stosowany jedynie do przypadków o klasycznym przebiegu klinicznym, a więc cechujących się ewolucją zmian skórnych od rumieniowych, przez nacieki i guzy, do uogólnienia procesu chorobowego z zajęciem węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych. Przebieg choroby jest wieloletni. Według EORTC za rozpoznaniem MF przemawiają następujące zmiany skórne typowe dla poszczególnych stadiów choroby:

- **I stadium - wstępny** (stadium *praemycoticum*), w którym obserwuje się mało charakterystyczne zmiany rumieniowe, rumieniowo-złuszczające, wypryskowate, łuszczycowate,
- **II stadium - naciekowe** (stadium *infiltrativum*) dominują szerzące się pełzakowato ogniska naciekowe, zlokalizowane w obrębie wcześniejszych zmian rumieniowych lub ogniska (okrągłe, owalne, obrączkowate) powstałe w obrębie skóry wcześniej niezmięnionej,
- **III stadium - guzowate** (stadium *tumeforme*) charakterystyczne jest występowanie, w obrębie zmian naciekowych guzów wykazujących tendencję do rozpadu.

W codziennej praktyce klinicznej często spotyka się przypadki współwystępowania u jednego chorego wszystkich spośród omówionych wyżej zmian skórnych. Cechą typową dla MF jest także świąd nasilający się wraz z postępem choroby.

Drugą co do częstości występowania postacią skórniego chłoniaka z komórek T jest **zespół Sezary'ego (SS)**. U chorych z zespołem Sezary'ego obserwuje się erytrodermię (zajęcia całej powierzchni skóry) i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych oraz występowanie we krwi komórek nowotworowych,

zwanych komórkami Sezary’ego (powyżej 5%) (3% wg. *Gniadecki 2009*). Może występować łysienie, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp oraz zmiany paznokciowe (*Willemze 2005*).

Rozpoznanie i diagnostyka

Pomimo coraz doskonalszych kryteriów diagnostycznych, rozpoznanie CTCLs jest wciąż trudne. Problemy stwarzają zwłaszcza wczesne stadia chłoniaków, których jedynymi manifestacjami zewnętrznymi są wypryski, atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, liszaj płaski, przyłuszczyca czy erytrodemia, a więc cechy chorób zapalnych. Głównymi metodami diagnostycznymi chłoniaków skóry jest analiza obrazu klinicznego i histologicznego. Istotne wydaje się wykrywanie komórek nowotworowych w skórze i krwi obwodowej. Ponadto wykorzystuje się także badanie w mikroskopie elektronowym, immunofenotypowanie (określanie specyficznych markerów immunologicznych na komórkach chłoniakowych za pomocą przeciwciał monoklonalnych, a także ocena przynależności liniowej – dla komórek typu T charakterystyczne są markery pan-T: CD2, CD3, CD7 oraz CD4 i CD8), a także metodę polegającą na wykrywaniu nieprawidłowych klonów komórek T za pomocą analizy rearanżacji genów TCR γ . Ostatnie postępowanie wiąże się z faktem posiadania przez limfocyty T receptorów TCR, których zadaniem jest rozpoznawanie różnych antygenów. Na powierzchni 95% limfocytów ekspresji ulegają łańcuchy $\alpha\beta$ (kodowane przez geny z chromosomu 7), natomiast na pozostałych łańcuchy $\gamma\delta$ (kodowane przez geny z chromosomu 14). Podczas dojrzewania komórek limfocytarnych dochodzi do rearanżacji różnych regionów genów TCR, co jest gwarantem powstania wielu klas limfocytów. Jednak w przypadku chorych z pierwotnymi chłoniakami skóry następuje rozrost tylko jednej z linii. Są to limfocyty monoklonalne, posiadające ten sam typ rearanżacji genów TCR, który jest wykrywany w PCR – polimerazowej reakcji łańcuchowej. Diagnostykę chłoniaków ułatwia fakt, że wszystkie możliwe rearanżacje mogą być wykryte małą ilością *primerów*. Metoda ta wydaje się szczególnie przydatna w sytuacji, kiedy ani obraz kliniczny, ani histopatologiczny nie jest charakterystyczny (*Grzanka 2004, Sokołowska-Wojdyło 2007, Warzocha 2000*). Z uwagi na to, że w grupie CTCLs ziarniniak grzybiasty (MF, z ang. *Mycosis Fungoides*) stanowi około 44-60% przypadków (*Batycka-Baran 2009, Gniadecki 2009*) w poniższej tabeli jako przykładowy schemat rozpoznawania chłoniaków skórnych przedstawiono algorytm diagnostyczny dla tej właśnie jednostki chorobowej – aby jednoznacznie rozpoznać ziarniniaka grzybiastego konieczne jest uzyskanie co najmniej 4 punktów.

Tabela 11. Algorytm diagnozowania wczesnych postaci MF (*Batycka-Baran 2009*).

Charakterystyka	Kryteria główne	Kryteria dodatkowe	Punktacja
Obraz kliniczny	nieustępujące lub postępujące zmiany plamisto-rumieniowe (<i>patches</i>) lub naciekowe (<i>plaques</i>)	<ul style="list-style-type: none"> zmiany zlokalizowane na skórze nieekspozowanej na UV zmiany o zmiennym kształcie i rozmiarach po kiloderma 	<ul style="list-style-type: none"> obecne kryterium główne i 2 kryteria dodatkowe – 2 pkt obecne kryterium główne i 1 kryterium dodatkowe – 1 pkt
Zmiany histologiczne	powierzchnowy naciek limfocytarny	<ul style="list-style-type: none"> epidermotropizm bez cech spongiozy atypia limfocytów (komórki z powiększonymi, hiperchromatycznymi jądrami lub z jądrami o nieregularnym, mózgokształtnym obrysie) 	<ul style="list-style-type: none"> obecne wszystkie cechy – 2 pkt obecne kryterium główne i 1 kryterium dodatkowe – 1 pkt
Zaburzenia molekularne	Klonalna rearanżacja genu TCR	-	tak – 1 pkt
Zaburzenia immunopatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> obecność CD-2, CD3 i/lub CD5 na mniej niż 50% komórek T obecność antygeny CD7 na mniej niż 10% komórek T niezgodność pod względem ekspresji antygenów CD2, CD3, CD5 lub CD7 na skórnych komórkach T w naskórku i skórze (brak ekspresji w naskórku) 	-	obecność przynajmniej 1 kryterium – 1 pkt

* uzyskanie przynajmniej 4 punktów jest jednoznaczne z rozpoznaniem MF.

Przyjmuje się, że proces nowotworowy musi być ograniczony do skóry przez 6 mies., aby rozpoznać CTCL. Diagnostyka CTCL jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w które powinni być zaangażowani nie tylko lekarze dermatolodzy, ale również onkolodzy, hematolodzy i specjaliści patomorfologodzy (*Gniadecki 2009*).

U chorych na CTCL w celu orientacyjnej oceny rozległości zmian skórnych stosuje się regułę dziewiątek Wallace'a oraz regułę dłoni. Według reguły dziewiątek powierzchnia głowy i każdej z kończyn górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnia przednia lub tylna tułowia zajmują po 18% (9% powierzchnia brzucha oraz 9% powierzchnia klatki piersiowej), powierzchnia każdej kończyny dolnej to 18%, a powierzchnia krocza stanowi 1%. Z kolei według reguły dłoni powierzchnia dłoni odpowiada 1% łącznej powierzchni ciała dorosłej osoby (*Prince 2009*).

Leczenie i cele leczenia

Znikoma liczba pacjentów z CTCL leczona jest z intencją wyleczenia. W większości przypadków terapia ma charakter paliatywny: uzyskanie remisji zmian skórnych, podtrzymanie remisji tak długo jak to możliwe, maksymalne wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia. (*NHSC 2002*)

Jak dla większości nowotworów, leczenie zależy od stadium choroby, gdy została zdiagnozowana, wieku i stanu ogólnego chorego, efektów uzyskanych przy prowadzonym wcześniej leczeniu oraz możliwości terapeutycznych ośrodka podejmującego leczenie.

W terapii wykorzystuje się wiele metod w różnych modyfikacjach. W przypadkach ograniczonych do powłok skórnych stosuje się silnie działające maści kortykosteroidowe, chemioterapię miejscową chlormetyną albo karmustyną, fotochemoterapię (PUVA) bądź fototerapię UVB oraz radioterapię z zastosowaniem napromieniania całej skóry szybkimi wiązkami elektronów. Każdą z wymienionych metod można kojarzyć z podawaniem interferonów czy retinoidów. Ogólna polichemioterapia stosowana jest głównie jako leczenie paliatywne zaawansowanych przypadków, z zajęciem węzłów chłonnych czy narządów wewnętrznych lub w przypadkach nawrotów po wykorzystaniu innych metod leczenia. Agresywna chemioterapia stosowana w połączeniu lub jako jedyne leczenie nie poprawia okresów przeżycia, co skłania do stosowania metod mniej toksycznych. Leczenie ogólne prowadzi się początkowo w formie monoterapii kortykosteroidami, metotreksatem, lekami alkilującymi. Obok interferonów i retinoidów w leczeniu MF znalazły zastosowanie IL-2 i IL-12, cytokiny skoniugowane z toksynami, przeciwciała monoklonalne. (*Pawlaczyk 2002*)

Decyzja o podjęciu odpowiedniego leczenia ma w swojej podstawie właściwe rozpoznanie typu histopatologicznego i stopnia zaawansowania chłoniaka oraz obecność określonych czynników rokowniczych na początku choroby (*Warzocha 2000*). W większości przypadków współczesne metody leczenia ograniczają się jedynie do zmniejszania nasilenia objawów, nie mając wpływu na przeżycie chorych. Poniżej przedstawiono aktualne standardy leczenia poszczególnych jednostek chorobowych w obrębie pierwotnych chłoniaków skórnych typu T według rekomendacji Sekcji Chłoniaków Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (*PLRG 2010*).

Ziarniniak grzybiasty - MF – (ang. Mycosis Fungoides)

Wybór terapii zależy od wieku oraz stopnia zaawansowania choroby, a także od stanu ogólnego pacjenta. W przypadku najwcześniejszego stadium chorobowego, stadium schorzenia nie wpływa na długość życia chorego, zatem nie zaleca się stosowania terapii agresywnych oraz toksycznych, lecz takich, które mogą doprowadzić do remisji zmian. Na leczenie to składa się: miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów, fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA, z ang. *Psoralen Plus Phototherapy UVA*) oraz promieniowania ultrafioletowego typu B i typu A – są to tzw. terapie pierwszego rzutu i w tym okresie zaawansowania choroby są leczeniem z wyboru. Zmiany pojedyncze o charakterze rumieniowym z reguły poddaje się terapii glikokortykosteroidami klasy I w postaci maści i kremów, co skutkuje długotrwałą remisją. W sytuacji stwierdzenia zmian skórnych zajmujących ponad 30% powierzchni skóry zalecane są terapia PUVA oraz UVB, rzadziej UVA. U części pacjentów, u których zastosowanie fototerapii jest przeciwwskazane rozważa się kwalifikację do napromieniania elektronami całego ciała (TSEB, z ang. *Total Skin Elektron Beam Therapy*), choć lekarz prowadzący może wdrożyć leczenie fototerapią pomimo wystąpienia przeciwwskazań. Fototerapia skutkuje całkowitą remisją u około 58-83% chorych, a częściową nawet u 95% pacjentów. Skuteczność terapii można zwiększyć łącząc PUVA z interferonem α lub retinoidami (np. acytretyną lub izotretynołą). Po zastosowaniu napromieniania TSEB, oprócz fototerapii można zastosować mechloretaminę (NM, z ang. *Nitrogen Mustard*) oraz fotoforezę pozaustrojową, co również umożliwia przedłużenie czasu remisji, nie wpływa jednak na przeżycie całkowite chorego. Oprócz tego rozważa się także leczenie karmustyną lub terapią fotodynamiczną, warto jednak zaznaczyć, że metody te wymagają sprowadzenia leku w trybie importu docelowego, co opóźnia wprowadzenie terapii. Ponadto stosuje się także retinoidy, reksinoidy oraz metotreksat (MTX), a także radioterapię, która jest skuteczna zarówno w stadium rumieniowym, naciekowym, jak i guzowatym oraz w przypadku nawrotów i progresji choroby. Ponieważ u pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium

choroby zastosowanie chemioterapii nie prowadzi do przedłużenia czasu przeżycia zalecane jest stosowanie leków o innym mechanizmie działania: interferonu α , beksarotenu czy denileukinu difitoksu (dwa ostatnie dostępne w Polsce w imporcie docelowym). Często rozważa się też podjęcie leczenia w ramach badań klinicznych np. inhibitorów daecetylazy histonowej HDACi (np. vorinostat czy romidepsin). Duża skuteczność, dobra tolerancja oraz brak istotnych powikłań infekcyjnych wskazuje na możliwość leczenia PCLs za pomocą alemtuzumabu w niskich dawkach. Kolejnym krokiem postępowania jest włączenie chemioterapii, najlepiej w schemacie monoterapii. W przypadku chorych z wolną progresją choroby leczenie polega na podawaniu doustnym chlorambucylu lub etopozydu. Natomiast u pacjentów wykazujących gwałtowną progresję stosuje się terapię dożylną – gemcytabinę czy liposomalną doksorubicynę. W przypadku podjęcia leczenia z wykorzystaniem polichemioterapii (w schematach CHOP, EPOCH czy ESHAP) należy pamiętać, że, tak jak leczenie analogami zasad purynowych (kladrybina, fludarabina), związana jest ona z dużym ryzykiem wystąpienia immunosupresji i mielosupresji oraz zwiększoną podatnością na infekcje. Jediną możliwością wyleczenia MF u młodych chorych jest alogeniczne przeszczepienie komórek układu krwionośnego (alo-HCT), jednakże również ta procedura, mimo korzyści w postaci całkowitych i trwałych remisji, obciążona jest dużym ryzykiem wystąpienia infekcji i powikłań okołoprzeszczepowych (PLRG 2010).

Wczesne stadium MF ma charakter najczęściej łagodny, ale istnieją przypadki transformacji wielokomórkowej, która znacznie pogorsza rokowania. Poprzez transformację rozumie się obecność w badaniu histopatologicznym 4-krotnie większych komórek w porównaniu z małymi limfocytami, w liczbie przekraczającej 25% komórek nacieku lub formujących mikroskopowo widoczne guzki. Wymusza to intensyfikację prowadzonego leczenia – w przypadku postaci erytodermicznych wdraża się PUVA, a następnie TSEB. Z kolei fotoforeza pozaustrojowa (łączona także z PUVA, beksaroteniem i interferonem α) jest najkorzystniejszą metodą w przypadku stwierdzenia komórek Sézary’ego we krwi. Terapię drugiego rzutu stanowią natomiast: beksaroten, alemtuzumab oraz denileukin difitoks i HDAC (leki dostępne w Polsce w imporcie docelowym) (PLRG 2010).

Folikulotropowa odmiana ziarniniaka grzybiastego

Leczenie tej odmiany MF wymaga zmiany schematu terapii podstawowej, co związane jest z redukcją odpowiedzi na leczenie spowodowaną głębokością nacieku. Zaleca się, aby fototerapia była połączona z interferonem α oraz retinoidami i reksinoidami. Rekomendowana jest również terapia TSEB, a w sytuacji stwierdzenia przetrwałych guzów radioterapia celowana (PLRG 2010).

Siatkownica pagetoidalna

W przypadku tego typu MF terapią z wyboru jest radioterapia lub wycięcie chirurgiczne zmiany. Alternatywę stanowi leczenie miejscowe steroidami lub mechloretaminą (PLRG 2010).

Skóra obwisła i ziarniniakowa

Odmiana ta charakteryzuje się rozwojem wiotkich, obwisłych fałdów skóry w dołach pachowych i pachwinowych, z naciekiem z klonalnych komórek T. Zalecaną metodą leczenia jest radioterapia (PLRG 2010).

Zespół Sézary’ego - SS – (ang. Sezary Syndrom)

W przypadku zdiagnozowania zespołu Sézary’ego metodą z wyboru jest zastosowanie fotoforezy pozaustrojowej oddzielnie lub w połączeniu z PUVA, beksaroteniem czy interferonem α . Pozostałe terapie (początkowe leczenie systemowe, chemioterapia czy alo-HCT) rozważa się tak, jak w przypadku ziarniniaka grzybiastego (PLRG 2010).

Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie u chorych z MF zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują < 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98%. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują > 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat. Transformacja MF do chłoniaka agresywnego wiąże się z pogorszeniem rokowania, a średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji wynosi 11–36 miesięcy. (PUO 2013)

Rokowanie u chorych z SS jest zwykle niepomyślne, z medianą przeżycia wynoszącą 2–4 lata. 5-letnie przeżycie dotyczy zaledwie 24% chorych. Pacjenci umierają głównie na skutek powikłań oportunistycznych infekcji, którym sprzyja immunosupresja występująca u tych chorych. (PUO 2013)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 12. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	TARGRETIN 75 mg x 100 kaps. kapsułki miękkie EAN 5909990213504																											
Substancja czynna	Każda kapsułka zawiera 75 mg beksarotenu																											
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inne środki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX25																											
Droga podania	Podanie doustne.																											
Mechanizm działania	<p>Beksaroten jest związkiem syntetycznym, z grupy retinoidów, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α, β i γ. W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co przemawia za tym, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR.</p> <p><i>In vitro</i> beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczaających się.</p> <p><i>In vivo</i> beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórno T-komórkowego (ang. CTCL).</p>																											
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt Targretin należy rozpocząć po właściwym rozpoznaniu przez lekarza specjalistę, który posiada doświadczenie w leczeniu pacjentów z CTCL.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 300mg/m² pc./dobę, która została obliczona zgodnie z polem powierzchni ciała według schematu podanego w poniższej tabelce.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dawka początkowa (300mg/m² p.c./dobę)</th> <th rowspan="2">Ilość kapsułek Targretin 75 mg</th> </tr> <tr> <th>Pole powierzchni ciała (m²)</th> <th>Całkowita dawka dobową (mg/dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,88 – 1,12</td> <td>300</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>1,13 - 1,37</td> <td>375</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1,38 – 1,62</td> <td>450</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1,63 – 1,87</td> <td>525</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>1,88 – 2,12</td> <td>600</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2,13 – 2,37</td> <td>675</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>2,38 – 2,62</td> <td>750</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Dostosowanie dawkowania (wytyczne):</u> w przypadku wystąpienia objawów toksyczności preparatu dawkę 300 mg/m²/pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m² pc./dobę, a następnie do 100 mg/m² pc./dobę lub przejściowo zaprzestać podawania leku. Jeśli objawy toksyczności nie występują, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. W przypadku pojedynczych pacjentów, którzy są objęci właściwą kontrolą kliniczną, korzystne u nich mogą być dawki wyższe od dawek początkowych. Dla dawek powyżej 650 mg/m² pc./dobę nie przeprowadzono badań u pacjentów z CTCL. Podczas przeprowadzonych badań klinicznym pacjentom z CTCL podawano beksaroten przez okres do 118 tygodni. Należy kontynuować terapię, dopóki to przynosi korzyść pacjentowi.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności beksarotenu u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u></p> <p>W grupie pacjentów z CTCL uczestniczących w badaniach klinicznych 61% stanowiły osoby w wieku 60 lat i powyżej, a 30% stanowili pacjenci w wieku 70 lat i powyżej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie pomiędzy pacjentami w wieku 70 lat i więcej, a młodszymi, jednak nie wyklucza się większej wrażliwości na działanie beksarotenu u niektórych osób starszych.</p>		Dawka początkowa (300mg/m ² p.c./dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg	Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)	0,88 – 1,12	300	4	1,13 - 1,37	375	5	1,38 – 1,62	450	6	1,63 – 1,87	525	7	1,88 – 2,12	600	8	2,13 – 2,37	675	9	2,38 – 2,62	750	10
Dawka początkowa (300mg/m ² p.c./dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg																										
Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)																											
0,88 – 1,12	300	4																										
1,13 - 1,37	375	5																										
1,38 – 1,62	450	6																										
1,63 – 1,87	525	7																										
1,88 – 2,12	600	8																										
2,13 – 2,37	675	9																										
2,38 – 2,62	750	10																										

	<p>U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie standardowych dawek.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</u></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań w grupie pacjentów z niewydolnością nerek. Kliniczne dane farmakokinetyczne wykazały, że wydalanie w moczu bekсаротенu i jego metabolitów jest poboczną drogą eliminacji bekсаротенu. Wartość klirensu nerkowego bekсаротенu oznaczonego u wszystkich badanych chorych była mniejsza niż 1 ml/min. W świetle powyższych danych pacjenci z niewydolnością nerek leczeni bekсаротенem powinni znajdować się pod staranną obserwacją.</p> <p><u>Sposób podania</u></p> <p>Podanie doustne. Kapsułki Targretin przyjmuje się doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku. Kapsułek nie należy rozgryzać.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sorbitol) •Cięża i laktacja •Kobiety płodne nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży •Przebyte zapalenie trzustki •Nieleczona hipercholesterolemia •Nieleczona hipertrójglicydemia •Hiperwitaminoza A •Nieleczona choroba tarczycy •Niewydolność wątroby •Zakażenie ogólnoustrojowe.
<p>Ostrzeżenia i środki ostrożności</p>	<p><u>Ogólne:</u> u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na retynoidy kapsułki Targretin należy stosować z zachowaniem ostrożności. Nie odnotowano klinicznych przypadków reakcji krzyżowych. Pacjenci przyjmujący bekсаротен nie powinni oddawać krwi do przetaczania. Składnikiem leku Targretin jest butylohydroksyanizol — substancja drażniąca błony śluzowe, dlatego kapsułek nie wolno rozgryzać, lecz należy je połykać w całości.</p> <p><u>Lipidy:</u> w badaniach klinicznych udokumentowano hiperlipidemię jako objaw połączony ze stosowaniem bekсаротенu. Oznaczenia lipidów w surowicy krwi pobranej na czczo (cholesterol i trójglicerydy) powinny być wykonywane bezpośrednio przed rozpoczęciem terapii bekсаротенem i w tygodniowych odstępach czasu aż do ustalenia wpływu bekсаротенu na stężenia lipidów, co zazwyczaj zachodzi w ciągu dwóch do czterech tygodni, a następnie w odstępach czasu nie krótszych niż jeden miesiąc. Przed rozpoczęciem leczenia bekсаротенem stężenie triglicerydów mierzone na czczo powinno być prawidłowe, bądź zostać znormalizowane poprzez odpowiednie leczenie. Należy wykorzystać wszystkie metody aby utrzymać stężenia trójglicerydów poniżej 4,52 mmol/l, w celu zmniejszenia ryzyka następstw klinicznych. Jeśli stężenie trójglicerydów mierzone na czczo jest podwyższone lub zwiększy się w trakcie leczenia, należy wprowadzić leczenie hipolipemizujące i w razie konieczności obniżyć dzienną dawkę bekсаротенu z 300 mg/m² pc./dobę do 200 mg/m² pc./dobę, a nawet do 100 mg/m² pc./dobę, względnie przerwać terapię. Badania kliniczne wykazały brak wpływu równoczesnej terapii atorwastatyną na stężenie bekсаротенu w osoczu. Jednak równoczesne podanie gemfibrozylu znacznie podwyższało stężenie bekсаротенu w osoczu, i dlatego nie zaleca się równoczesnego podawania gemfibrozylu z bekсаротенem (patrz 4.5). Należy również znormalizować stężenie cholesterolu w surowicy zgodnie z bieżącą praktyką medyczną.</p> <p><u>Zapalenie trzustki:</u> w badaniach klinicznych stwierdzono ostre zapalenie trzustki związane z podwyższonym stężeniem mierzonych na czczo trójglicerydów. Pacjenci z CTCL obciążeni czynnikami ryzyka zapalenia trzustki (np. przebyte zapalenie trzustki, nieleczona hiperlipidemia, nadmierne spożycie alkoholu, niewyrównana cukrzyca, schorzenia dróg żółciowych, stosowanie leków podwyższających stężenie trójglicerydów lub wykazujących toksyczne działanie na trzustkę) nie powinni być leczeni bekсаротенem, o ile potencjalne korzyści nie przewyższają ryzyka.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT):</u> stwierdzono podwyższenie LFT, związane ze stosowaniem bekсаротенu. W oparciu o wyniki prowadzonych aktualnie badań klinicznych, podwyższenie LFT ustępowało u 80% pacjentów w przeciągu jednego miesiąca po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii. Należy oznaczyć początkowe wartości LFT, a następnie starannie monitorować LFT co tydzień przez pierwszy miesiąc, a później co miesiąc. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia bekсаротенem, jeśli wyniki badań SGOT/AspAT i SGPT/AIAT lub bilirubiny przekraczają trzykrotnie górną granicę wartości prawidłowych.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy:</u> u pacjentów otrzymujących bekсаротен obserwowano odchylenia w wynikach badań czynności tarczycy; najczęściej opisywano odwracalne obniżenie stężeń hormonu tarczycy (całkowitej tyroksyny <input type="checkbox"/>T4<input type="checkbox"/> i h) początkowe wyniki badań czynności tarczycy i następnie kontrolować je podczas leczenia, co najmniej raz w miesiącu oraz w stanach zagrożenia, kiedy wystąpią objawy niedoczynności tarczycy. Pacjenci z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy w przebiegu terapii bekсаротенem byli leczeni uzupełniająco hormonami tarczycy, co spowodowało ustąpienie objawów.</p> <p><u>Leukopenia:</u> w badaniach klinicznych opisano leukopenię towarzyszącą terapii bekсаротенem. W większości przypadków normalizacja następowała po obniżeniu dawki leku lub zakończeniu leczenia. Należy oznaczyć początkowe wartości liczby całkowitej i wzoru odsetkowego leukocytów, następnie sprawdzać co tydzień podczas pierwszego miesiąca a później co miesiąc.</p> <p><u>Niedokrwistość:</u> w badaniach klinicznych opisano niedokrwistość związaną z leczeniem bekсаротенem. Należy oznaczyć początkową wartość stężenia hemoglobiny. Zmniejszone stężenie hemoglobiny należy leczyć zgodnie z bieżącą praktyką lekarską.</p>

	<p>Zmętnienia soczewki: w przebiegu terapii beksarotenu u niektórych pacjentów zaobserwowano pojawienie się niewykrytego uprzednio zmętnienia soczewek, bądź zmiany w istniejącym uprzednio zmętnieniu soczewek, niezależne od czasu trwania leczenia ani od dawki leku. Uwzględniając wysoką chorobowość i naturalne tempo powstawania zaćmy w populacji starszych pacjentów objętej badaniami klinicznymi, nie stwierdzono oczywistego związku częstości występowania zmętnienia soczewki z podawaniem beksarotenu. Jednak nie wykluczono wpływu długotrwałej terapii beksarotenu na powstawanie zmętnienia soczewki u ludzi. Każdy pacjent poddany terapii beksarotenu, u którego występują zaburzenia wzroku, powinien zostać poddany stosownemu badaniu okulistycznemu.</p> <p>Uzupełnianie witaminy A: z powodu istnienia związku między beksarotenu a witaminą A zaleca się ograniczenie uzupełniania witaminy A do działania toksycznego.</p> <p>Pacjenci z cukrzycą: należy zachować ostrożność w stosowaniu beksarotenu u pacjentów przyjmujących insulinę, leki wzmagające wydzielanie insuliny (np. pochodne sulfonilomocznika) lub zwiększające wrażliwość na insulinę (np. tiazolidynodiony). W oparciu o poznane mechanizmy działania, beksaroten może potencjalnie wzmacniać działanie tych leków, co w efekcie prowadzi do hipoglikemii. Nie stwierdzono przypadków hipoglikemii związanej ze stosowaniem beksarotenu w monoterapii.</p> <p>Wrażliwość na światło: zastosowanie niektórych retinoidów było połączone z wrażliwością na światło. Pacjenci powinni być powiadomieni, że w trakcie leczenia beksarotenu należy ograniczyć do minimum ekspozycję na światło słoneczne i unikać promieniowania z lamp emitujących światło słoneczne, ponieważ dane uzyskane w warunkach in vitro wykazały, że beksaroten jest potencjalnym fotouczulaczem.</p> <p>Doustne środki antykoncepcyjne: beksaroten jest potencjalnym aktywatorem enzymów metabolicznych i tym samym teoretycznie zmniejsza skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i progesteron. Jeśli terapia beksarotenu dotyczy kobiet w okresie rozrodczym, wymagane jest stosowanie skutecznych niehormonalnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ beksaroten należy do grupy leków cechujących się dużym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych u ludzi.</p> <p>Dzieci i młodzież: Produktu leczniczego Targretin nie należy stosować u dzieci (w wieku poniżej 18 lat). Targretin zawiera niewielką ilość sorbitolu. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.</p>
--	--

[Źródło: ChPL Targretin

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000326/human_med_001078.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (stan na dzień 04.12.2014 r.)]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 13. Zagadnienia rejestracyjne - Targretin

Procedura rejestracyjna	centralna
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla preparatu Targretin wydano firmie Eisai Ltd. w dniu 29 marca 2001, data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 marca 2006. Numer pozwolenia: EU/1/01/178/001.
Wnioskowane wskazanie	Produkt Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórniego T-komórkowego (ang. Cutaneous T-cell lymphoma = CTCL), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.
Status Leku sierocego	NIE
Rejestracja w USA	29.12.1999

[Źródło: ChPL Targretin (stan na dzień 04.12.2014 r.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (data dostępu 4.12.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 4.12.2014 r.)]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 14. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie

Grupa limitowa	odrębna grupa limitowa obejmująca beksaroten
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 15. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10: C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub C84.1 – choroba Sezary’egow																										
Cel programu	brak																										
Kryteria włączenia do programu	<p>Do leczenia beksaroteniem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Potwierdzona diagnoza dla zespołu Sezary’ego (w oparciu o cytometrię) lub ziarniniaka grzybiastego (diagnoza kliniczna poparta albo badaniem PCR albo badaniem wycinka skóry). 2. Stadium zaawansowania choroby 1 B i powyżej według klasyfikacji TNM określającej stadium zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T. 3. Progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN). Leczenie powinno być prowadzone minimum 3 miesiące, a progresja potwierdzona w ciągu minimum dwóch kolejnych badań lekarskich mimo stosowania leczenia I linii . 4. Nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem. 5. Nieakceptowalna toksyczność leczenia metotreksatem (MTX) i interferonem (IFN) w pierwszej linii (G4 i G3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów po odstawieniu leku i następnym zmniejszeniu dawki) 6. Wiek \geq 18 lat. 7. Prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego. 																										
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> •Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie. •Wystąpienie objawów toksyczności w 3 lub 4 stopniu, w przypadku gdy nie dochodzi do poprawy stanu zdrowia. Brak cofania objawów toksycznych w 3 i 4 stopnia. •Progresja choroby w trakcie leczenia – wymagane potwierdzenie dwiema kolejnymi wizytami. •Pojawienie się nowych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do kontynuacji chemioterapii. •Ciąża, karmienie piersią lub niewłaściwa antykoncepcja. 																										
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie beksaroteniem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL przy znacznej współpracy placówek onkologicznych, dermatologicznych i hematologicznych z uwagi na interdyscyplinarny charakter przebiegu choroby. Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i powinno być rozpoczęte od dawki 150 mg/m²pc./dobę i prowadzone przez okres 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m²pc./dobę.</p> <p>Obliczanie dawki początkowej zgodnie z polem powierzchni ciała wykonuje się następująco:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dawka 300 mg/m²/dobę</th> <th rowspan="2">Ilość kapsułek Targretin</th> </tr> <tr> <th>Pole powierzchni ciała (m²)</th> <th>Całkowita dawka dobową (mg/dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,88 - 1,12</td> <td>300</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>1,13 - 1,37</td> <td>375</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1,38 - 1,62</td> <td>450</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1,63 - 1,87</td> <td>525</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>1,88 - 2,12</td> <td>600</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2,13 - 2,37</td> <td>675</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>2,38 - 2,62</td> <td>750</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>W przypadku toksyczności w stopniu 1 lub 2 dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m²pc./dobę lub 100 mg/m²pc./dobę.</p>	Dawka 300 mg/m ² /dobę		Ilość kapsułek Targretin	Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)	0,88 - 1,12	300	4	1,13 - 1,37	375	5	1,38 - 1,62	450	6	1,63 - 1,87	525	7	1,88 - 2,12	600	8	2,13 - 2,37	675	9	2,38 - 2,62	750	10
Dawka 300 mg/m ² /dobę		Ilość kapsułek Targretin																									
Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)																										
0,88 - 1,12	300	4																									
1,13 - 1,37	375	5																									
1,38 - 1,62	450	6																									
1,63 - 1,87	525	7																									
1,88 - 2,12	600	8																									
2,13 - 2,37	675	9																									
2,38 - 2,62	750	10																									

	W przypadku wystąpienia objawów toksyczności w stopniu 3 lub 4 leczenie należy przerwać do ustąpienia objawów. Do terapii można powrócić w zmniejszonej dawce rozpoczynając od dawki 150 mg/m ² pc./dobę. W przypadku objawów toksycznych 4 stopnia, stanowiących zagrożenie życia, od leczenia należy odstąpić.
Monitorowanie leczenia	Badania przeprowadzane 2 razy w ciągu pierwszych 30 dni terapii oraz 1 raz w miesiącu w kolejnych miesiącach w trakcie leczenia (przy wydawaniu leku).
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie ma charakter ciągły. Leczenie beksarotenenem trwa do stwierdzenia progresji choroby (wymagany okres 2 miesięcznej obserwacji celem potwierdzenia progresji) lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności (stopień 4 lub 3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów toksycznych).

2.5.4. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie, beksaroten w rozpoznaniu: C84.0 i C84.1 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że rocznie zgody na leczenie beksarotenenem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, wydaje się dla stosunkowo niewielkiej grupy pacjentów, jednak koszty związane z ich leczeniem są bardzo wysokie. W 2014 r., zapewne w efekcie pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTM z grudnia 2013, nastąpił istotny wzrost liczby składanych wniosków i wydawanych zgód.

Wstępne dane za okres styczeń – październik br. wskazują, iż wydano 58 zgód na leczenie beksarotenenem 30 pacjentów, w tym 24 z rozpoznaniem MF i 6 – SS. Przeznaczono na ten cel prawie 1 614 tys. zł.

Tabela 16. Finansowanie beksarotenu we wskazaniach C84.0 i C84.1 w latach 2010-2014 w ramach świadczenia CHN

Rok	Rozpoznanie	Liczba PESELi (wnioski)	Liczba wniosków	Liczba PESELi (zgody)	Liczba zgód	Wartość
2010	C84.0	13	34	7	26	901 716,68
2011	C84.0	10	29	7	24	817 187,82
2012	C84.0	7	22	1	4	592 043,63
	C84.1	1	4	7	24	74 543,81
	Razem	8	26	6	20	666 587,44
2013	C84.0	4	14	3	12	439 644,31
	C84.1	1	2	1	2	58 500,00
	Razem	5	16	4	14	498 144,31
2014*	C84.0	25	51	24	48	1 351 762,68
	C84.1	6	10	6	10	262 100,81
	Razem	31	61	30	58	1 613 863,49

*wg stanu z dnia 3 grudnia 2014 (wstępne dane za okres styczeń-październik)

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz stron internetowych stowarzyszeń naukowych odnaleziono 7 aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T. W poniższej tabeli zebrano najważniejsze zalecenia z odnalezionych dokumentów.

Następnie przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, którzy udzielili odpowiedzi na prośbę Agencji podczas procedowania niniejszego tematu. Dla uzupełnienia informacji przedstawiono także stanowiska ekspertów klinicznych, uzyskane podczas wcześniejszych prac nad tematem dotyczącym finansowania Targretinu w ramach chemioterapii niestandardowej (Raport AOTM-BP-431-25/2014).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ustalonym **na dzień 1 listopada 2014 r. we wskazaniu C84.0 i C84.1**, w ramach katalogu chemioterapii nowotworów, refundowane są:

- asparaginasum
- bleomycin sulphate
- carboplatinum
- chlorambucilum
- cisplatinum
- cladribinum
- cyklophosphamidum
- cytarabinum
- cytarabinum depocyste
- dacarbazinum
- doxorubicinum
- doxorubicinum liposomanum (forma niepegylowana)
- epirubicinum
- etoposidum
- fludarabinum
- gemcytabinum (obwodowy i skórny chłoniak z komórek t w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego)
- ifosfamidum
- interferonum alfa-2a
- interferonum alfa-2b
- melphalanum
- mercaptopurinum
- methotrexatum
- pegasparagasum
- thiotepum
- tioguaninum
- vinblastinum
- vincristinum

Źródło <http://mz.gov.pl>

Tabela 17. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie ziarniniaka grzybiastego i Choroby Sezary’ego

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Świat, NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2014</p>	<p>W leczeniu MF/SS zastosowanie mają:</p> <p>A) Terapia miejscowa, skierowana na skórę:</p> <p>1. Lokalne (ograniczone) zmiany skórne Miejscowe kortykosteroidy Miejscowa chemioterapia (mechloretoamina, karmustyna) Lokalna radioterapia (8-36 Gy) Miejscowe retinoidy (beksaroten, tezaroten) Fototerapia (UVB, nbUVB, PUVA) Im kwimod - miejscowo</p> <p>2. Ogólne zmiany skórne Miejscowe kortykosteroidy Miejscowa chemioterapia (mechloretoamina, karmustyna) Fototerapia (UVB, nbUVB, PUVA) TSEBT (12-36 Gy) stosowany w przypadku ciężkich zmian skórnych</p> <p>B) Terapia układowa</p> <p>1. Kategoria A Retinoidy (beksaroten, kwasy <i>all-trans</i>-retinowe, izotretynoina [13-cis-kwas retinowy], acytretyna) Interferon IFN-α oraz IFN-γ Inh bitory HDAC (vorinostat, romidepsin) Fotofereza pozaustrojowa Metotreksat (≤100 mg/tydz)</p> <p>2. Kategoria B</p> <p>I linia leczenia Doksorubicyna liposomalna Gemcytabine</p> <p>II linia leczenia chlorambucil, pentostatyna, etopozyd, cyklofosfamid, temozolomid, metotreksat (≤100 mg/tydz), pralatreksat (niskie dawki)</p> <p>3. Kategoria C Doksorubicyna liposomalna Gemcytabine Romidepsin Pralatreksat (niskie dawki)</p> <p>C) Terapia kombinowana</p> <p>1) Połączenie terapii miejscowej oraz układowej Fototerapia + retinoid Fototerapia + IFN Fototerapia + fotofereza</p>

	<p>TSEBT + fotofereza</p> <p>2) Połączenie dwóch terapii układowych Retinoid + IFN Fotofereza + retinoid Fotofereza + IFN Fotofereza + <u>retinoid</u> + IFN</p> <p>D) Alemtuzumab E) Przeszczep allogeniczny F) Udział w badaniu klinicznym</p>																							
<p>Europa, ESMO (European Society for Medical Oncology), 2013</p>	<p>Rekomendowane schematy leczenia dla MF i jego wariantów: IA terapia miejscowa, skierowana na skórę (miejscowe steroidy- monoterapia, PUVA, UVB, mechloretramina, karmustyna) IB terapia miejscowa (miejscowe steroidy - jako terapia wspomagająca, PUVA, UVB, mechloretramina, karmustyna) IIB j.w., dodatkowo rekomendowana jest lokalna radioterapia (TSEB) Pacjenci oporni na leczenie miejscowe – rekomendowane są: PUVA+ α-interferon, PUVA+ retinoidy (w tym beksaroten), α-interferon+ retinoidy, α-interferon+ TSEB, IV polichemioterapia systemowa, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna Rekomendowane schematy leczenia dla SS: I linia leczenia ECP w monoterapii lub w połączeniu z α-interferonem, retinoidami, TSEB lub PUVA. Chemioterapia (niskie dawki), chlorambucyl (niskie dawki) + prednizolon II linia leczenia Metotreksat (niskie dawki), beksaroten, denileukin diftitox, alemtuzumab (niskie dawki), polichemioterapia</p>																							
<p>Niemcy, DCOG (Dermatologic Cooperative Oncology Group), 2013</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 770 808 810">Stadium kliniczne</th> <th data-bbox="808 770 1451 810">I LINIA LECZENIA</th> <th data-bbox="1451 770 2152 810">II LINIA LECZENIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 810 808 882">MF IA</td> <td data-bbox="808 810 1451 882">Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm</td> <td data-bbox="1451 810 2152 882">karmustyna – miejscowo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 882 808 962">Unilesional MF, pagetoidreticulosis</td> <td data-bbox="808 882 1451 962">Radioterapia lokalna ≥30 Gy</td> <td data-bbox="1451 882 2152 962">PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 962 808 1090">MF IB-IIA</td> <td data-bbox="808 962 1451 1090">PUVA</td> <td data-bbox="1451 962 2152 1090">-PUVA+IFN-α, -PUVA+beksaroten, -Beksaroten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1090 808 1265">MF IIB</td> <td data-bbox="808 1090 1451 1265">- PUVA - PUVA+IFN-α,/beksaroten/RT</td> <td data-bbox="1451 1090 2152 1265">- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inhibitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftitox - TSEBT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1265 808 1361">MF III*</td> <td data-bbox="808 1265 1451 1361">- PUVA - PUVA+IFN-α/beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN-α/metotreksat/beksaroten lub PUVA</td> <td data-bbox="1451 1265 2152 1361">j.w.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1361 808 1417">MF IVA</td> <td data-bbox="808 1361 1451 1417">PUVA PUVA+IFN-α/beksaroten/RT</td> <td data-bbox="1451 1361 2152 1417">j.w.</td> </tr> </tbody> </table>	Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA	MF IA	Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm	karmustyna – miejscowo	Unilesional MF, pagetoidreticulosis	Radioterapia lokalna ≥30 Gy	PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV	MF IB-IIA	PUVA	-PUVA+IFN-α, -PUVA+beksaroten, -Beksaroten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT	MF IIB	- PUVA - PUVA+IFN-α,/beksaroten/RT	- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inhibitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftitox - TSEBT	MF III*	- PUVA - PUVA+IFN-α/beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN-α/metotreksat/beksaroten lub PUVA	j.w.	MF IVA	PUVA PUVA+IFN-α/beksaroten/RT	j.w.		
Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA																						
MF IA	Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm	karmustyna – miejscowo																						
Unilesional MF, pagetoidreticulosis	Radioterapia lokalna ≥30 Gy	PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV																						
MF IB-IIA	PUVA	-PUVA+IFN-α, -PUVA+beksaroten, -Beksaroten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT																						
MF IIB	- PUVA - PUVA+IFN-α,/beksaroten/RT	- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inhibitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftitox - TSEBT																						
MF III*	- PUVA - PUVA+IFN-α/beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN-α/metotreksat/beksaroten lub PUVA	j.w.																						
MF IVA	PUVA PUVA+IFN-α/beksaroten/RT	j.w.																						

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

	<p>MF IVB</p>	<p>-PUVA -PUVA+IFN-α/ beksaroten - chlorambucil/steroid RT</p>	<p>j.w. dodatkowo - CHOP polichemioterapia - alemtuzumab - fludarabina, kladrybina, cyklofosfamid</p>
	<p>SS</p>	<p>- ECP, ECP+ PUVA/ IFN-α i/lub beksaroten - PUVA+IFN-α, i/lub beksaroten</p>	<p>- chlorambucil/steroidy (schemat Winkelmann'a) - beksaroten - metotreksat (niskie dawki) - denileukin diftitox - TSEBT - alemtuzumab (i.v. /s.c.) - vorinostat, romidepsin - fludarabina, kladrybina, gemcytabina</p>
<p>Polska, PUO (Polska Unia Onkologii), 2013</p>	<p>MF:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) zaleca się terapię jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie taką, która zwykle prowadzi do remisji zmian. Leczenie pierwszej linii prowadzone jest głównie przez lekarzy dermatologów. W przypadku pojedynczych zmian rumieniowych stosuje się <u>miejscowo glikokortykosteroidy klasy I</u> (dipropionian betametazonu w stężeniu 0,05% lub pirośluzan mometazonu w stężeniu 0,1%), <u>cytostatyki</u>, takie jak mechlerotamina (nitrogranulogen mustard) w postaci maści lub roztworu 10–20 mg/1 ml 1 raz dziennie lub karmustyna (BCNU) w formie 20–40-procentowej maści lub roztworu 10 mg/60 ml 95-procentowego alkoholu 1 raz dziennie. Jeśli zmiany skórne mają charakter rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, zaleca się terapię <u>PUVA</u> (psolaren + fototerapia UVA), UVB i UVA. W przypadku wczesnej fazy MF, kiedy nie występują jeszcze wydatne zmiany naciekowe czy guzy, można stosować terapię <u>UVB</u> o szerokim (300–320 nm) lub wąskim (311 nm) paśmie promieniowania. Terapia UVB jest lepiej tolerowana przez chorych, bo nie wymaga stosowania psolarenów, ale ma mniejszą skuteczność w porównaniu z PUVA. Skuteczność terapii PUVA można zwiększyć, <u>dodając</u> w leczeniu <u>drugiej linii retinoidy</u> (acitretin, isotretinoina), <u>reksynoidy</u> (beksaroten) lub <u>IFN-α</u> w dawce 3–5 MU dziennie. W przypadku przeciwwskazań do terapii PUVA należy rozważyć zastosowanie <u>napromieniania elektronami całego ciała (TSEB)</u>. W przypadku zmian bardziej zaawansowanych i/lub guzowatych należy rozważyć <u>radioterapię promieniami X</u>. U pacjentów z MF w stopniu IIB–IVB wykazano, że zastosowanie chemioterapii nie prowadzi do przedłużenia OS, dlatego też zaleca się w pierwszej linii leczenia stosowanie <u>IFN-α</u> i <u>beksarotenu</u> w dawkach jak w stadiach mniej zaawansowanych. Rekomendowaną opcją terapeutyczną u tych chorych jest <u>próba leczenia w ramach badań klinicznych</u> przed wdrożeniem systemowej chemioterapii. W leczeniu drugiej linii chorych na MF można również zastosować <u>doustny MTX</u> w dawce 20–30 mg tygodniowo, do dawki maksymalnej 75 mg na tydzień. Lek ten można łączyć z <u>glikokortykosteroidami</u>, <u>PUVA</u> czy <u>IFN-α</u>. U pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii <u>PUVA w skojarzeniu z beksaroteniem, IFN-α lub MTX</u>. Wykazano, że stosowanie chemioterapii u chorych w zaawansowanym stadium MF nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia, dlatego też zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania, takich jak <u>beksaroten</u>, <u>IFN-α</u> czy <u>denileukin diftitox</u>. W ostatnim czasie wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACi) w leczeniu chorych z MF. Dwa spośród HDACi — <u>vorinostat i depsipeptyd</u> — zostały zatwierdzone przez Food and Drug Administration (FDA) do stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia chorych na MF. W przypadku braku skuteczności lub dostępności wymienionego leczenia zaleca się stosowanie chemioterapii. U chorych z wolną progresją choroby można rozpocząć leczenie od doustnego <u>chlorambucylu</u> w dawce 4 mg/dobę lub <u>etopozydu</u> w dawce 50 mg/ /dobę. Czas stosowania doustnej chemioterapii zależy od jej tolerancji i skuteczności. U chorych z gwałtowną progresją MF zaleca się rozpoczynanie monochemioterapii dożylną przy użyciu <u>gemcytabiny</u> (6 cykli 1200 mg/m² i.v. tygodniowo) lub <u>liposomalnej doksorubicyny</u> (40 mg/m² i.v. 1 raz w miesiącu; forma pegylowana w dawce 20 mg/m² i.v. 1 raz w miesiącu). <u>Polichemioterapia</u> powinna być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, głównie u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (stopnie IVA–IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza. Zastosowanie polichemioterapii, na przykład schematu CHOP, EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizolon) czy kladrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie odpowiedzi, ale jest ona zwykle krótkotrwała. Należy podkreślić, że stosowanie analogów zasad purynowych (kladrybina, fludarabina) i polichemioterapii u chorych z MF i SS wiąże się z dużym ryzykiem immunosupresji i mielosupresji oraz zwiększoną podatnością na infekcje. W przypadku rozpadu guzów, wskazane jest stosowanie doustnej profilaktyki antybiotykowej. Miejscowo na owrzodzenia zaleca się używanie jedynie środków antyseptycznych, na przykład dichlorowodoru oktenidyny w płynie. Należy unikać miejscowego stosowania antybiotyków ze względu na szybki rozwój oporności. Jedyną możliwością wyleczenia MF, w szczególności u młodych chorych, daje <u>allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) transplantation</u>. <p>SS: Leczeniem z wyboru u chorych z SS jest <u>fotofereza pozaustrojowa (ECP)</u>, często w połączeniu z <u>beksaroteniem</u> lub <u>IFN-α</u>, która pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR + PR) u 30–80% chorych, w tym CR obserwuje się u 14–25% chorych. Podobnie jak w zaawansowanych postaciach MF, zaleca się rozpoczynanie leczenia systemowego od leków o innym mechanizmie działania, takich jak <u>IFN-α</u>, <u>beksaroten</u>, <u>romidepsin</u> czy <u>denileukin diftitox</u>. Zasady stosowania chemioterapii systemowej są podobne jak w MF. U chorych z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od <u>MTX</u> w dawce 15–25 mg raz na tydzień lub chlorambucylu w dawce 2–4 mg/dobę. Małe dawki MTX są dobrze</p>		

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

	tolerowane i można je podawać długotrwale przez kilka lat. U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się <u>monochemioterapie gemcytabina lub liposomalną doksorubicyną</u> . U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania <u>allo-HSCT</u> , zanim zastosuje się agresywniejszą chemioterapię.		
USA, USCLC (United States Cutaneous Lymphoma Consortium), 2011	I LINIA LECZENIA		II LINIA LECZENIA
	<u>Terapia systemowa - monoterapia</u> ECP IFN- α beksaroten metotreksat (niskie dawki) denileukin diftitox (+kortykosteroidy) <u>Terapia skojarzona: systemowa + miejscowa</u> - IFN- α lub IFN- γ + PUVA lub iperyt azotowy - miejscowo - metotreksat (niskie dawki) + iperyt azotowy miejscowo - beksaroten + PUVA - immunomodulatory (ECP, lub IFN- α / IFN- γ beksaroten pojedynczo lub w kombinacji) + TSEBT <u>Połączenie dwóch terapii systemowych</u> - IFN- α + beksaroten - ECP + beksaroten lub IFN- α / IFN- γ / MTX(niskie dawki) - metotreksat (niskie dawki) + IFN- α		<u>Terapia systemowa</u> -Alemtuzumab -Chlorambucil + kortykosteroid -Liposomalna doksorubicyna -HDAC inhibitors (Vorinostat, Romidepsin) -Gemcytabina -pentosatatin -methotrexate (wysokie dawki 100 mg/tydz.) -Fludarabina -cyclofosfamid -Mechloreتامina -transplantacja allogeniczna -badania kliniczne
Polska, PLRG (Polska Grupa Badawcza Chłoniaków), 2010	Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA
	IA-IIA MF	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), • PUVA \pm retinoidy / <u>reksinoidy</u> • UVB 2-3/tydz. • beksaroten miejscowo • karmustyna miejscowo • radioterapia zlokalizowana • terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>beksaroten</u> doustnie w dawce 300 mg/m² p.c. • monoterapia IFN-α – w dawce 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA, retinoidami i <u>reksinoidami</u> • małe dawki MTX p.o. – 20–30 mg tygodniowo (do dawki 75 mg tygodniowo); skuteczne u pacjentów z towarzyszącym lymphomatoïd papulosis; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA i IFN-α • vorinostat* – można łączyć ze steroidami, PUVA i IFN-α, a także chemioterapią • denileukin diftitoks* – najczęściej po nieskutecznej terapii beksarotenenem i/lub HDACi*; u pacjentów, u których komórki chłoniakowe wykazują ekspresję CD25 • nowe leki w trakcie badań klinicznych; w stadiach IA–IIA nie należy wdrażać chemioterapii, jeśli wydaje się to konieczne, należy spróbować zakwalifikować pacjenta do badania klinicznego
	IIB MF	<ul style="list-style-type: none"> • IFN-α – może być łączony z PUVA, retinoidami, <u>beksarotenenem</u>, MTX • napromienianie elektronami całego ciała (TSEB) lub naświetlania promieniowaniem X (6–10 tygodni terapii) • fototerapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA) – jak w stadium IA–IIA 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>beksaroten</u> – jak w stadium IA–IIA • vorinostat* – jak w stadium IA–IIA • romidepsin* • denileukin diftitoks* – jak IA–IIA • badania kliniczne nowych leków, jeśli powyższe są nieskuteczne (przed wdrożeniem chemioterapii) • chemioterapia – jeśli nieskuteczne są: beksaroten i/lub HDACi*, i/lub denileukin diftitoks* <ul style="list-style-type: none"> – monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd – monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna • transplantacja szp ku – u wybranych pacjentów
	III MF + SS III - IVA	<ul style="list-style-type: none"> • fotoforeza pozaustrojowa – powinna być rozważana u pacjentów z zespołem Sézary’ego; często łączona z doustnymi steroidami, IFN-α, <u>beksarotenenem</u> oraz MTX; czas leczenia: wiele tygodni–miesiący 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>beksaroten</u> – jak w stopniach mniej zaawansowanych; rekomenduje się łączenie z fotoforezą pozaustrojową i INF-α • vorinostat* – jak w stopniach mniej zaawansowanych • romidepsin* • denileukin diftitoks* – jak w stopniach mniej zaawansowanych

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

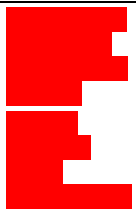
	<ul style="list-style-type: none"> • IFN-α – 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA (nie rekomenduje się leczenia fototerapią PUVA oddzielnie; naświetlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, <u>beksaroteniem</u> i fotoforezą pozaustrojową • MTX – jak w stopniach mniej zaawansowanych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne nowych leków – rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii • chemioterapia – u pacjentów z SS: po beksarotenie i/lub HDACi* i/lub denileukin dift toks* <ul style="list-style-type: none"> – monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd – monoterapia i.v.: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna – polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) • transplantacja szp ku – głównie u młodych chorych, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN-α, beksarotenu, HDACi* lub denileukin dift toksu* 	
IVA i B MF	<ul style="list-style-type: none"> • napromienianie elektronami całego ciała (TSEB) i/lub radioterapia fotonami X • chemioterapia: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna w monoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>beksaroten</u> – jak w stopniach mniej zaawansowanych • IFN-α – 3–5 MU dziennie; można łączyć z fototerapią PUVA (nie rekomenduje się leczenia PUVA oddzielnie; naświetlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, <u>beksaroteniem</u> i fotoforezą pozaustrojową; rekomendowane dla pacjentów, którzy nie tolerują chemioterapii • vorinostat*, romidepsin* – jak w stopniach mniej zaawansowanych • badania kliniczne nowych leków • małe dawki MTX – w dawkach jak w mniej zaawansowanych stopniach; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA • denileukin dift toks* – jak w stopniach mniej zaawansowanych • chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> – monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd – monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna – polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) • transplantacja szp ku – wskazania jak w stopniu III 	
*lek dostępny w Polsce tylko w imporcie docelowym			
Świat, WHO-EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), 2006	Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA
	MF IA, IB, IIA	Miejscowe gl kokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), nitrogranulogen, karmustyna, PUVA, UVB, terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i>)	beksaroten doustnie, IFN- α (monoterapia), denileukin dift toks, metotreksat (niskie dawki), romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, IFN- α + PUVA, retinoidy +PUVA, beksaroten + PUVA
	MF IIB	PUVA+IFN- α , retinoidy +IFN- α , PUVA+retinoidy	beksaroten, chemioterapia systemowa, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin dift toks
	MF III	PUVA+IFN- α , IFN- α , metotreksat, PUVA+ retinoidy, pozaustrojowa fotofereza (ECP)	beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin dift toks, chemioterapia systemowa
	MF IVA i B	chemioterapia systemowa, TSEB, powierzchniowa X-radioterapia, beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezom b denileukin dift toks, IFN- α , alemtuzumab, metotreksat (niskie dawki)	Beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, alemtuzumab, metotreksat, chemioterapia systemowa
	SS	ECP, INF- α , denileukin dift toks, chlorambucil + prednizolon	

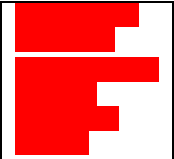
Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C84.0 (MF) i C84.1 (SS) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Najlepszy komparator (mając na względzie wymóg, aby komparator był refundowaną opcją leczenia), z którym należałoby porównać ocenianą interwencję. Proszę podać uzasadnienie wyboru.
Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku	Nie znam technologii, która mogłaby być komparatorem dla beksarotenu.
Dr hab. n. med. Joanna Maj, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu	Brak.

[Źródło: stanowiska ekspertów]

Tabela 19. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C84.0 (MF) i C84.1 (SS) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych (AOTM-BP-431-25/2014)

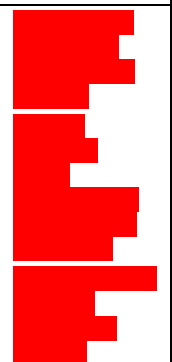

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
C84.0					
Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu	Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene, interferonami, inh bitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.	W tej chwili nie ma jednej skutecznej	Zależne jest to od stadium, ale najtańsze są cytostatyki, które niekoniecznie są skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach, a także opornych na leczenie	Wg mnie nie można określić jednoznacznie	Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene, interferonami, inh bitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.
	Dane szacunkowe na podstawie własnych doświadczeń i kontaktów zawodowych. • Glikokortykosteroidy miejscowo - 95% • Brak aktywnego leczenia w okresach remisji w najwcześniejszych stadiach 10% • Fototerapia PUVA, UVB311 - 40%	Nie ma terapii, która może zastąpić beksaroten. W przypadku braku możliwości leczenia tym lekiem pacjent otrzyma IFN alfa (leczenia obarczone licznymi działaniami niepożądanymi – m.in. głęboką depresją – co obniża jakość życia pacjentów w tej przewlekłej chorobie) lub będzie poddany	W zależności od stadium choroby: 1. we wczesnych stadiach ograniczonych do skóry z zajęciem poniżej 25-30% powierzchni ciała MF IA-IIA – gl kortykosteroidy miejscowe z najsilniejszej	MFIA – glikokortykosteroidy MFIB – terapia UVB311 MFIIA i MFIII – PUVA jako monoterapia lub z beksarotemem z okresowymi przerwami w naświetlaniach lub z IFN alfa (ale z obniżeniem jakości życia w	Leczenie C84.0 w stadiach IA-IIB (I linia) • Glikokortykosteroidy miejscowo (np. clobetasol propionas), 1-2 razy dziennie przez 3-4 miesiące, początkowo pod okluzję • Fototerapia PUVA 2-3 razy w tygodniu, można łączyć z IFN alfa,

	<ul style="list-style-type: none"> • Miejscowo stosowany beksaroten - 0% • Miejscowo stosowana karmustyna* – niedostępna w Polsce (oznaczenie*) 0% • Radioterapia pojedynczych zmian 15% • Total Skin Elektron Beam Therapy (TSEBT) 1% • Acitretin, izotretinoina doustnie – 1% • Beksaroten doustnie 1% • Monoterapia IFNalfa – 3% • Vorinostat*, Romidepsyna*, Denileukin diftitoks* –0% • Fotofereza pozaustrojowa- 0% • Metotreksat – 10% • Chemioterapia: monoterapia: gemcytabina 5%, pegylowana liposomalna doksorubicyna 0%, chlorambucyl 0%, etopozyd 0% • polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) 5-10% • Transplantacja komórek krwiotwórczych – poniżej % <p>Sumarycznie nie 100% ponieważ część pacjentów jest leczona ki koma lekami</p>	<p>wcześnie, niż powinien chemioterapii systemowej. Retinoidy acitretin i izotretinoina są lekami stosowanymi w połączeniu z fotochemoterapią. Ich skuteczność jest niższa niż beksarotenu. Klasyczna chemioterapia systemowa, zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa - nie przedłuża życia pacjentów z C84.0. Można wówczas rozważyć także procedurę przeszczepienia komórek macierzystych (allo-HSCT) – głównie u młodych chorych, przy wysokim ryzyku powikłań okołoprzeszczepowych i zgonu.</p>	<p>grupy</p> <p>2. w kolejnych stadiach – metotreksat w niskich dawkach (przewlekła terapia 20-30mg co tydzień, rzadziej dawki wyższe do75mg)</p> <p>3. w stadium z zajęciem narządów wewnętrznych – chemioterapia systemowa (gemcytabina, CHOP)</p>	<p>związku z depresją w ostatnim przypadku</p> <p>MFIIIB – radioterapia poszczególnych guzów, jeśli guzy i nacieki - terapie łączone beksarotene + radioterapia, MTX + radioterapia,</p> <p>MF IV – nie można jednoznacznie ocenić – skuteczność porównywalna beksarotenu, i INF alfa przy różnych działaniach niepożądanych; zalecane wdrażanie pacjentów do badań klinicznych przed wdrożeniem chemioterapii systemowej</p>	<p>retinoidami/ rexinoidami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia UVB311 3 razy w tygodniu • Miejscowo stosowany beksaroten • Miejscowo stosowana karmustyna* – niedostępna w Polsce (oznaczenie*) • Radioterapia pojedynczych zmian (30-40Gy, frakcje 2Gy) • Total Skin Elektron Beam Therapy (TSEB) - pacjenci w stadium IB z powolną progresją (standardowo 30-36Gy, w wybranych przypadkach 10Gy we frakcjach co tygodniowych 1Gy) <p>W stadiach IA-IIB (II linia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beksaroten doustnie w dawce 300mg/m2/dobę • Acitren, izotretinoina doustnie • Monoterapia IFNalfa – w dawce najczęściej 3MU 3 razy w tygodniu; • Niskie dawki metotreksatu p.o. – 20-30 mg tygodniowo (do dawki 75mg tygodniowo) • Vorinostat*, Romidepsyna*, Denileukin diftitoks* –u pacjentów, u których komórki chłoniakowe CD25+ • Nowe leki w trakcie badań klinicznych; <p>w stadiach IA-IIA nie należy wdrażać chemioterapii, jeśli to możliwe – wskazana kwalifikacja do badań klinicznych</p> <p>W stadium III (I linia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFNα- można łączyć z PUVA (nie rekomenduje się leczenia PUVA samodzielnie; naświetlania 2-3 razy w tygodniu), retinoidami, beksarotemem i fotoferezą pozaustrojową • Fotofereza pozaustrojowa- w SS; czas leczenia: tygodnie– miesiące • Metotreksat – jw • TSEB <p>W stadium III (II linia)</p>
---	--	--	---	---	--

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

					<ul style="list-style-type: none"> • jak w stopniach mniej zaawansowanych; rekomenduje się łączenie z fotoferezą pozaustrojową i INFa • Badania kliniczne nowych leków – rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii W stadium IV (I linia) • TSEB i/lub radioterapia (jw., również radioterapia paliatywna wiązką elektronów 8Gy) • Chemioterapia: Monoterapia: gemcytabina, pegylowana liposomalna doksorubicyna W stadium IV (II linia) • Bexaroten - jak w stopniach mniej zaawansowanych • IFNalfa– 3-5MU dziennie • Vorinostat*, Romidepsin*, Denilekuin diftitoks* - jak w stopniach mniej zaawansowanych • Badania kliniczne nowych leków • Niskie dawki metotreksatu – w dawkach jak w mniej zaawansowanych stopniach; • Chemioterapia: • monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd • monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna • polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) • Transplantacja komórek krwiotwórczych – wskazania jak w stopniu III
C84.1					
Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski Konsultant Wojewódzki w dz.	Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene, interferonami, inh bitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.	W tej chwili nie ma jednej skutecznej	Zależne jest to od stadium, ale najtańsze są cytostatyki, które niekoniecznie są skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach, a także opornych na	Wg mnie nie można określić jednoznacznie	Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene,

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu			leczenie		interferonami, inh bitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.
 	Dane szacunkowe jw. (doświadczenia własne i kontakty zawodowe) • IFN α z PUVA poniżej 1% • Fotofereza pozaustrojowa 0% • Metotreskat – 1-2% • Beksaroten – poniżej 1% • HDACi* i/lub denileukin diftitoks* 0% • chemioterapia systemowa klasyczna–gdy nieskuteczne beksaroten i/lub • monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd 0% • monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyną 30%, pegylowana liposomalna doksorubicyną 0% • polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) 70% • allo-HSCT – poniżej 1%	Nie ma terapii, która zastępuje beksaroten jw. W praktyce pacjent najczęściej otrzymuje chemioterapię systemową.	W zależności od stadium choroby: 1. metotreskat w niskich dawkach przewlekłe gdy przebieg mniej gwałtowny 2. w przypadku gwałtownych progresji - chemioterapia systemowa (zasady jak w C84.0)	Nie ma jednoznacznej odpowiedzi – porównywalne efekty terapii beksarotenem, IFN α , metotreskatem.	Leczenie I linii jak C84.0 stadium III,; Leczenie II linii: rekomenduje się łączenie z fotoferezą pozaustrojową i IFN α • Badania kliniczne nowych leków – rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii • chemioterapia systemowa klasyczna–gdy nieskuteczne beksaroten i/lub HDACi* i/lub denileukin diftitoks* • monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd • monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyną, pegylowana liposomalna doksorubicyną • polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) • Allo-HSCT – głównie u młodych chorych, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN α , beksarotenu, HDACi*, lub denileukin diftitoks*

[Źródło: stanowiska ekspertów]

W poniższej tabeli zestawiono dane NFZ, pozyskane w ramach wcześniejszego procesu analitycznego (AOTM-BO-431-25/2014) w zakresie sfinansowanych ze środków publicznych substancji czynnych z katalogu chemioterapii dla rozpoznania C84.0 i C84.1, w latach 2010-2014 (I połowa). Z przytoczonych informacji wynika, iż najczęściej w ocenianych wskazaniach stosowano: interferon alfa, poza tym: doxorubicynę, metotreksat, gemcytabinę, cyklofosamid, winkrystynę. Sposób przedstawienia danych nie pozwala jednak stwierdzić, czy leki były podawane w mono- czy politerapii, a także w której linii leczenia.

Tabela 20. Finansowanie leków we wskazaniach C84.0 i C84.1 w ramach chemioterapii w latach 2010-2014

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Wartość 1 jedn. rozliczeniowej
2010	70		98 167,91 zł	
C84.0	50	7 224,8	72 248,40 zł	1 229,01 zł
CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	38,5	384,75 zł	0,51 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	99,6	996,32 zł	0,77 zł
DOXORUBICINI LIPOSOMANI PEGYLOWANA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	1 019,2	10 192,40 zł	127,41 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	143,4	1 434,05 zł	14,96 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10,7	107,10 zł	0,51 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	24,0	239,91 zł	8,00 zł
FLUDARABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	658,2	6 581,52 zł	109,69 zł
IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	34,7	346,50 zł	0,03 zł
INTERFERON ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	432,0	4 320,00 zł	80,00 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	11	1 862,9	18 629,13 zł	241,26 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	10	2 779,3	27 792,65 zł	344,61 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	14,2	141,90 zł	0,04 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	0,1	1,49 zł	0,10 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	6,4	63,84 zł	4,81 zł
VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	44,2	441,67 zł	8,71 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	57,5	575,18 zł	287,59 zł
C84.1	20		25 919,51 zł	
CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	263,5	2 635,16 zł	263,52 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	31,4	313,60 zł	0,14 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	26,7	267,03 zł	2,97 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10,2	102,00 zł	1,02 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	734,1	7 341,25 zł	138,41 zł

Targretin (beksaroten)

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	931,5	9 314,57 zł	222,05 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	453,1	4 531,41 zł	80,56 zł
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	1	79,5	794,91 zł	23,66 zł
MITOXANTRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	42,3	422,71 zł	21,14 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	2,4	24,32 zł	1,01 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	17,3	172,55 zł	86,28 zł
2011	71		118 862,37 zł	
C84.0	61		105 965,74 zł	
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	67,0	670,30 zł	0,24 zł
DARBEPOETIN ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0,001 MG	1	375,0	3 750,00 zł	7,50 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	115,4	1 153,67 zł	19,78 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	715,6	7 156,04 zł	107,36 zł
FLUDARABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	3	1 444,3	14 442,78 zł	142,58 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	17	6 555,4	65 554,40 zł	690,29 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	7	785,4	7 854,44 zł	262,93 zł
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	1	29,0	289,88 zł	8,53 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	9,8	97,90 zł	0,02 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	3,9	38,71 zł	0,08 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	2,2	22,28 zł	0,40 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	6,4	63,84 zł	3,04 zł
PEGFILGRASTIM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	380,0	3 800,00 zł	633,33 zł
VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	10,9	109,46 zł	10,95 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	23,0	230,07 zł	115,04 zł
VINORELBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	73,2	731,97 zł	16,27 zł
C84.1	10		12 896,62 zł	
CHLORAMBUCILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	1,7	16,92 zł	4,23 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	9,6	96,00 zł	0,08 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	15,8	158,24 zł	1,98 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	183,0	1 829,86 zł	1 829,86 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	1 067,4	10 673,99 zł	151,05 zł

Targretin (beksaroten)

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	1,2	12,16 zł	1,52 zł
VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10,9	109,46 zł	10,95 zł
2012	106		114 042,10 zł	
C84.0	79		99 616,11 zł	
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	129,2	1 292,00 zł	0,13 zł
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	1,9	18,78 zł	1,25 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	325,8	426,58 zł	0,36 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	112,3	325,89 zł	5,23 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	7,7	76,50 zł	0,51 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	179,7	1 797,18 zł	59,91 zł
IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	19,8	198,00 zł	0,10 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	31	43 744,2	62 232,39 zł	1 007,99 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	14	4 863,7	32 324,04 zł	689,78 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	6,6	66,00 zł	0,03 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4	27,5	40,34 zł	0,30 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	30,3	303,44 zł	0,20 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	10	26,4	105,78 zł	13,22 zł
VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	184,9	184,90 zł	18,49 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	109,3	109,27 zł	54,64 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	11,5	115,04 zł	57,52 zł
C84.1	27		14 426,00 zł	
CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	598,5	2 150,87 zł	358,48 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	197,2	391,60 zł	0,21 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	17,8	178,02 zł	1,98 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	2 944,7	2 944,66 zł	36,88 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	4	2 658,4	4 833,48 zł	92,87 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	1 002,5	3 721,31 zł	213,15 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	90,5	102,40 zł	13,22 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	2,4	2,38 zł	0,07 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	9,5	15,01 zł	1,82 zł

Targretin (beksaroten)

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	8,6	86,28 zł	57,52 zł
2013	99		131 913,80 zł	
C84.0	64		113 612,10 zł	
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	6	1 347,0	1 347,00 zł	0,96 zł
DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	1	7 212,1	7 212,10 zł	14 424,20 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	1 098,0	1 098,03 zł	14,84 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	4	6 746,9	6 746,86 zł	218,18 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	24	96 172,5	96 172,46 zł	1 320,96 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	5	94,0	93,98 zł	0,62 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	35,5	35,49 zł	4,44 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	906,2	906,16 zł	425,61 zł
C84.1	35		18 301,71 zł	
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	165,9	165,94 zł	0,55 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	6	1 336,4	1 336,36 zł	0,46 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	189,6	189,57 zł	2,47 zł
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	323,6	323,55 zł	3,60 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	366,4	366,40 zł	0,61 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	2 184,0	2 184,00 zł	59,56 zł
FLUDARABINI PHOSPHAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	490,9	490,86 zł	4,91 zł
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	175,0	175,00 zł	0,10 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	6 042,0	6 041,99 zł	358,04 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	6 646,0	6 645,95 zł	80,56 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	144,2	144,18 zł	0,24 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	9	54,7	54,75 zł	3,84 zł
VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	45,8	45,79 zł	4,58 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	137,4	137,38 zł	82,43 zł
2014	40		25 285,83 zł	
C84.0	36		21 750,67 zł	
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	150,0	150,02 zł	0,12 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	130,6	130,62 zł	1,63 zł

Targretin (beksaroten)

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	89,0	88,98 zł	2,97 zł
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	638,3	638,30 zł	0,55 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	16	20 542,1	20 542,15 zł	359,43 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4	76,4	76,39 zł	0,61 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	15,3	15,34 zł	1,92 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	108,9	108,86 zł	54,43 zł
C84.1	4		3 535,16 zł	
BLEOMYCINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	408,2	408,24 zł	27,22 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	1 007,0	1 007,00 zł	16,78 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	2 114,6	2 114,63 zł	23,50 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	5,3	5,29 zł	0,53 zł
			488 272,01 zł	

[Źródło: korespondencja NFZ]

W poniższej tabeli zestawiono dane NFZ w zakresie sfinansowanych ze środków publicznych substancji czynnych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej dla rozpoznania C84.0 i C84.1, w latach 2010-2014 (I połowa). Z przytoczonych informacji wynika, iż w pojedynczych przypadkach w ocenianych wskazaniach stosowano: doxorubicynę liposomalną, gemcytabinę i alemtuzumab.

Tabela 21. Finansowanie leków we wskazaniach C84.0 i C84.1 w latach 2010-2014 w ramach świadczenia CHN (brak wniosków na poniższe produkty w roku 2014)

Lek	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów - zgoda	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
2010	3	1	6	4	27 739,98 zł
C84.0	2	1	5	4	27 739,98 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	2	1	5	4	27 739,98 zł
C84.1	1	0	1	0	0,00 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	1	0	1	0	0,00 zł
2011	9	7	9	7	45 997,38 zł
C84.0	8	7	8	7	45 997,38 zł
CAELYX (doksorubicyna liposomalna)	1	1	1	1	27 005,07 zł
GEMZAR LZ (gemcytabina)	5	4	5	4	2 181,60 zł
GITRABIN (gemcytabina)	1	1	1	1	4 636,47 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	1	1	1	1	12 174,24 zł
C84.1	1	0	1	0	0,00 zł
MABCAMPATH (alemtuzumab)	1	0	1	0	0,00 zł
2012	11	11	13	13	77 106,40 zł
C84.0	10	10	12	12	76 700,32 zł

Targretin (beksaroten)

w ramach PL „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 lub ICD-10 C84.1”

GEMZAR LZ (gemcytabina)	3	3	4	4	4 620,78 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	7	7	8	8	72 079,54 zł
C84.1	1	1	1	1	406,08 zł
GEMZAR LZ (gemcytabina)	1	1	1	1	406,08 zł
2013	9	8	12	11	111 295,83 zł
C84.0	7	6	9	8	52 326,63 zł
CAELYX (doksorubicyna liposomalna)	1	0	1	0	0,00 zł
GEMBIN (gemcytabina)	2	2	3	3	5 929,20 zł
GEMCIT (gemcytabina)	1	1	1	1	386,70 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	3	3	4	4	46 010,73 zł
C84.1	2	2	3	3	58 969,20 zł
CAELYX (doksorubicyna liposomalna)	1	1	2	2	58 386,00 zł
GEMCITABIN –EBEWE (gemcytabina)	1	1	1	1	583,20 zł
Suma					262 139,59 zł

[Źródło: korespondencja NFZ]

W poniższej tabeli zebrano dane uzyskane z MZ dotyczące importu docelowego leków zawierających substancje czynne: denileukin diftiox, vorinostat, romidepsin. Z przedstawionych danych wynika, iż leki te były stosowane w niewielkiej populacji w latach 2011-2012 w leczeniu szpitalnym, natomiast aktualnie nie są sprowadzane. W piśmie zaznaczono także, że zapotrzebowanie na denileukin diftiox nie zostało prawdopodobnie zrealizowane, natomiast lek zawierający romidepsin został przekazany przez firmę farmaceutyczną w formie darowizny dla szpitala, zatem nie było możliwości oszacowania cen powyższych produktów.

Tabela 22. Import docelowy produktów leczniczych zawierających substancje czynne: denileukin diftiox, vorinostat, romidepsin, za lata 2011-2014

Rok	Substancja czynna	Nazwa handlowa	Liczba zgód na sprowadzenie	Liczba sprowadzonych opakowań	Kraje pochodzenia	Średnia cena za opakowanie	Liczba zgód na refundację	Liczba zrefundowanych opakowań	Wydatki na refundację ogółem
2011	denileukin diftiox	-	-	-	-	-	-	-	-
	vorinostat	-	-	-	-	-	-	-	-
	romidepsin	Istodax	6	324 ampułki	Szwajcaria	brak danych	0	0	0
2012	denileukin diftiox	Ontak	1	16 ampułek	przypuszczalnie USA	brak danych	0	0	0
	vorinostat	Zolinza	1	360 kapsulek	brak danych	brak danych	0	0	0
	romidepsin	Istodax	5	171 ampułek	Szwajcaria	brak danych	0	0	0
2013	denileukin diftiox	-	-	-	-	-	-	-	-
	vorinostat	-	-	-	-	-	-	-	-
	romidepsin	Istodax	1	18 ampułek	Szwajcaria	brak danych	0	0	0
2014	denileukin diftiox	-	-	-	-	-	-	-	-
	vorinostat	-	-	-	-	-	-	-	-
	romidepsin	-	-	-	-	-	-	-	-

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla beksarotenu w populacji z SS i MF w analizie wnioskodawcy wskazano tę samą interwencję, która finansowana jest aktualnie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa:

„beksaroten jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sezary’ego (scenariusz aktualny), co stanowi komparator do zastosowania beksarotenu w ramach programu lekowego (scenariusz nowy)”.

Jako uzasadnienie, wnioskodawca podał fakt, iż każda z opcji terapeutycznych wymieniana w wytycznych postępowania klinicznego obok beksarotenu, możliwa do zastosowania u pacjentów leczonych w zaawansowanych stadiach chłoniaków skóry T-komórkowych, w szczególności MF oraz SS została odrzucona ze względu na brak dostępności w warunkach polskich (vorinostat, denileukin diftitox i romidepsin) lub brak refundacji w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T (retinoidy³). Powołano się także na Rekomendację Prezesa AOTM (RP198/2014) z dnia z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, w której stwierdzono, że „nie można wskazać jednoznacznie najlepszego komparatora dla beksarotenu, który stanowiłby finansowaną ze środków publicznych i najczęściej stosowaną alternatywę”.

Dodatkowo, wnioskodawca zaznaczył, że zgodnie z zapisami programu lekowego beksaroten jest stosowany po leczeniu interferonem alfa lub metotreksatem (zatem nie stanowią one komparatorów), oraz że beksaroten „opóźnia konieczność wdrożenia leczenia systemowego chemioterapią”, zatem stanowi dodatkową linię leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, tj., że ocena dotyczy porównania dwóch sposobów finansowania beksarotenu, wnioskodawca uznał, iż „analiza kliniczna powinna zatem objąć przegląd piśmiennictwa odnośnie efektywności klinicznej beksarotenu w docelowej populacji chorych”.

Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest w ocenie Agencji co najmniej dyskusyjny. Beksaroten finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej jest technologią refundowaną, niemniej jednak jest to nadal ta sama technologia medyczna co oceniana, nie stanowi więc dla niej opcji terapeutycznej. Zmiana sposobu finansowania jest niewątpliwie bardzo istotna z punktu widzenia wpływu na budżet płatnika publicznego, ale w kontekście analizy klinicznej jako komparator nie ma racji bytu (co wnioskodawca sam przyznaje), a w przypadku analizy opłacalności sprowadza się do zmiany poziomu finansowania.

W ocenie analityków Agencji, podtrzymując stanowisko wyrażone w dokumencie RP198/2014, należy stwierdzić, iż nie istnieje refundowana opcja terapeutyczna dla zastosowania beksarotenu w SS i MF.

Jak przytoczono w argumentacji wnioskodawcy – wytyczne postępowania klinicznego w CTCL umiejscawiają beksaroten po leczeniu miejscowym a przed włączeniem chemioterapii, wymieniając go obok takich terapii systemowych jak interferon alfa (IFN- α), metotreksat, romidepsin, vorinostat czy denileukin diftitoks. Spośród tych leków, romidepsin, vorinostat i denileukin diftitoks są dostępne w Polsce tylko w procedurze importu docelowego, natomiast izotretinoina i acytretyna nie są finansowane ze środków publicznych ani nawet zarejestrowane w Polsce w ocenianych wskazaniach. Z kolei interferon alfa i metotreksat, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do PL, powinny być zastosowane wcześniej. Ponadto, według opinii eksperckiej, IFN- α z powodu działań niepożądanych jest stosowany rzadko (1-3% pacjentów), a pacjenci z reguły szybciej otrzymują chemioterapię, jeśli nie jest u nich możliwe zastosowanie beksarotenu. W opinii konsultantów krajowych w dz. hematologii oraz dermatologii, refundowany komparator dla beksarotenu nie istnieje.

Wobec powyższego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, AKL powinna zawierać porównanie z inną technologią opcjonalną.

Zdaniem analityków Agencji, z klinicznego punktu widzenia, najbardziej odpowiednie byłyby więc: romidepsin, vorinostat i denileukin diftitoks. Należy jednak mieć na uwadze, że, ze względu na ograniczoną dostępność, są one stosowane u polskich pacjentów bardzo rzadko (rozdz. 3.1.1.), nie spełniają więc kryterium komparatora określonego w Wytycznych, tj. nie stanowią istniejącej praktyki, zgodnej ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Niemniej jednak w ramach analizy uzupełniającej, wykonano w Agencji dodatkowe przeszukiwanie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej tych leków.

³ izotretinoina i acytretyna nie posiadają także rejestracji do stosowania w CTCL

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne oceniających efektywność kliniczną beksarotenu w omawianych wskazaniach (publikacje: *Mestel 2008*, *Weberschock 2012*).

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 4.12.2014 r. nie odnaleziono innych badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do AWA.

Tabela 23. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną beksarotenu w CTCL

Autor, rok	Metodyka	Wyniki, wnioski oraz ograniczenia
<p>Mestel 2008</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> autorzy zaznaczyli, że nie otrzymywali żadnej pomocy finansowej podczas tworzenia opracowania</p>	<p>Cel analizy: przegląd dostępnych nowych terapii w leczeniu chłoniaków skórnych</p> <p>Data wyszukiwania: Pubmed, abstrakty z konferencji ASCO oraz ASH;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Populacja:</u> : chorzy z chłoniakami skóry <u>Interwencja:</u> dostępne i potencjalnie nowe leki w terapii chorych z chłoniakami skóry <u>Komparator:</u> nie zdefiniowany <u>Rodzaj badania:</u> nie sprecyzowano</p>	<p>Włączone badania: Duvic 2001 oraz Duvic 2001a</p> <p>Kluczowe wyniki dla beksarotenu:</p> <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 <p>Wnioski autorów przeglądu: 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</p>
<p>Weberschock 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Cochrane Collaboration</p>	<p>Cel analizy: ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w ziarniniaku grzybiastym we wszystkich stadiach choroby</p> <p>Data wyszukiwania: do styczeń 2011: The Cochrane Library, MEDLINE (od 2005), EMBASE (od 2010), and LILACS (od 1982).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z MF w każdym stadium choroby. Przynajmniej 90% uczestników musi mieć histopatologicznie zdiagnozowaną MF (klasyczny typ Alibert-Bazin). <u>Interwencja:</u> dowolna, w tym beksaroten <u>Komparator:</u> niezdefiniowany <u>Punkty końcowe:</u> I rządowe: poprawa jakości życia</p>	<p>Włączone badania: <u>Duvic 2001</u> – randomizowane badanie ze 142 uczestnikami jednak z powodu eliminacji pozostało 58 pacjentów. Oceniano efekt dwóch dawek beksarotenu (300 – 650 – 43 osoby vs. 6,5 mg/m²/dobę – 15 osób, bez dodatkowej interwencji) przez 16 tyg. Dwukrotnie zredukowano dawkę beksarotenu. Procent uczestników, którzy wypadli z badania wyniósł 72,4 dlatego wyniki zostały przedstawione jedynie jakościowo.</p> <p><u>Guitart 2002</u> (jedynie w formie abstraktu konferencyjnego) – randomizowane badanie kliniczne obejmujące 43 uczestników jednak z powodu eliminacji pozostało 39 pacjentów. Oceniano efekt 2 dawek beksarotenu (300 – 20 osób vs. 150 mg/m²/dobę – 23 osoby, w kombinacji z inną interwencją – PUVA oraz z 54 mg/dz. fenofibratu) przez 24 tyg.</p> <p>Kluczowe wyniki nt. beksarotenu:</p> <p><u>jakość życia:</u> <i>Duvic 2001</i> oceniano poprawę jakości życia przy pomocy 2 kwestionariuszy (niezwalidowany CTCL kwestionariusz oraz Spitzer kwestionariusz), które przeprowadzono na początku badania i co miesiąc. Otrzymane wyniki były jednak analizowane pod kątem odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, a nie w zaplanowanych grupach. <i>Guitart 2002</i> nie oceniano jakości życia.</p> <p><u>skuteczność leczenia:</u> W badaniu <i>Duvic 2001</i>, min. 90% poprawa nie wystąpiła u żadnego pacjenta w grupie przyjmującej niską dawkę, zaś w grupie przyjmującej wysoką dawkę odsetek wyniósł 14%. Min. 50% poprawa wystąpiła u 20% i 58% pacjentów w nisko- i</p>

	<p>oraz działania niepożądane po leczeniu beksaroteniem</p> <p>II rzędowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek uczestników wykazujących poprawę (przynajmniej 90% całej powierzchni zmiany, uszkodzeń lub rozmiaru guza) 2. Nawrót choroby po remisji - okres po remisji, w którym ponownie po poprawie krótkoterminowej pojawiają się zmiany. 3. PFS 4. Współczynnik przeżycia – oceniany po 4 tyg. od zakończenia badania 5. Poprawa co najmniej 50% w stosunku do zmian powierzchni lub rozmiaru guza 6. Rzadkie działania niepożądane. <p><u>Typ badań:</u> badania kliniczne randomizowane</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Badanie nierandomizowane •Badania, w których więcej niż 10% uczestników miało zdiagnozowany inny typ niż klasyczny MF (Al bert-Bazin) 	<p>wysokodawkowej grupie, odpowiednio. Nawrót choroby po częściowej remisji nastąpił u 0/3 pacjentów w grupie niskodawkowej i u 7/25 w grupie wysokodawkowej. W trakcie badania oraz do 4 tyg. po zakończeniu nie odnotowano żadnego zgonu. 3 pacjentów zmarło z powodu infekcji lub progresji choroby w okresie do 3 mcy od ukończenia badania.</p> <p>Wyniki badania <i>Guitart 2002</i> zawiera poniższa tabela:</p> <table border="1" data-bbox="772 407 1442 640"> <thead> <tr> <th></th> <th>RR 150 vs 300 mg</th> <th>CI</th> <th>Fisher test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clearance (min. 90% poprawa)</td> <td>0,86</td> <td>0,46-1,60</td> <td>p≤0,75</td> </tr> <tr> <td>min. 50% poprawa</td> <td>0,93</td> <td>0,69-1,25</td> <td>p≤0,69</td> </tr> <tr> <td>nawrót choroby</td> <td>0,53</td> <td>0,19-1,46</td> <td>p≤0,30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nie obserwowano istotnie statystycznych różnic między nisko i wysokodawkową grupą w zakresie 90% poprawy, 50% poprawy oraz odsetka nawrotu choroby. Mediana <i>disease-free interval</i> (oceniana 6 mcy po zakończeniu leczenia) wyniosła 155 dni dla grupy niskodawkowej i 103 dni dla wysokodawkowej. Nie obserwowano zgonów w trakcie okresu obserwacji.</p> <p><u>bezpieczeństwo leczenia:</u> Duvic 2001 raportuje takie działania niepożądane jak: podwyższenie poziomu hormonów, osłabienie, dreszcze, bóle głowy, infekcje, ból, ból brzucha, biegunka, nudności, niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, leukopenia, hypercholestaeremia, hiperlipidemia, wzrost LDH, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, łuszczenie się skóry, świąd, wysypka, zaburzenia skóry. Po cross-over grupy niskodawkowej do wysokodawkowej obserwowano zwiększenie częstości wszystkich działań niepożądanych.</p> <p>Odnotowano także 3 przypadki ostrego zapalenia trzustki z powodu masywnej hiperlipidemii w ramionach terapii wysokimi dawkami. Ponadto, zmętnienie soczewki bez utraty ostrości wzroku stwierdzono u 2 z 58 uczestników (3%) w badaniu (nie podano, w którym ramieniu).</p> <p>W badaniu <i>Guitart 2002</i> tylko dla hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii obserwowano zwiększoną istotnie statystycznie częstość ich występowania w grupie wysokodawkowej. Poza tym obserwowano: nadwrażliwość na światło, nudności, zaparcia, zmęczenie, świąd, bóle stawów, zapalenie nosogardzieli, bóle głowy, bezsenność.</p> <p>Wnioski autorów publikacji w zakresie beksarotenu:</p> <p>Jakość badań włączonych do przeglądu jest niska. Beksaroten został przebadany dla różnych schematów dawkowania, ale wyniki nie wykazały istotnych różnic między ramionami. Interwencja powoduje występowanie działań niepożądanych o szerokim zakresie, niektóre z nich mogą zagrażać życiu.</p>		RR 150 vs 300 mg	CI	Fisher test	Clearance (min. 90% poprawa)	0,86	0,46-1,60	p≤0,75	min. 50% poprawa	0,93	0,69-1,25	p≤0,69	nawrót choroby	0,53	0,19-1,46	p≤0,30
	RR 150 vs 300 mg	CI	Fisher test															
Clearance (min. 90% poprawa)	0,86	0,46-1,60	p≤0,75															
min. 50% poprawa	0,93	0,69-1,25	p≤0,69															
nawrót choroby	0,53	0,19-1,46	p≤0,30															

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna (AKL) wnioskodawcy zgodnie ze złożonym wnioskiem obejmuje dowody naukowe dotyczące zastosowania beksarotenu w populacji pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym (ziarniak grzybiasty i zespół Sézary'ego), z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych:

- 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).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 4 grudnia 2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo beksarotenu we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via Ovid), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych niż wskazał wnioskodawca badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 24. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli pacjenci z zaawansowanym (1B lub powyżej) chłoniakiem skórnym T-komórkowym (ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego), u których wystąpił nawrót choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym;	-
Interwencja	beksaroten w postaci doustnej, podawany w dawce startowej 150-300 mg/m ² z następowym dostosowaniem w zależności od odpowiedzi i działań niepożądanych; 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	Brak ograniczeń	-
Punkty końcowe	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.	-
Typ badań	RCT opublikowane w postaci pełnych tekstów, badania bez randomizacji, pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.	-
Inne kryteria	badania, w których odsetek chorych otrzymujących beksaroten w połączeniu z interferonem, metotreksatem lub jakąkolwiek chemioterapią nie był większy niż 50% całej populacji; Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań z grupą kontrolną dlatego też do analizę skuteczności oparto na następujących zidentyfikowanych badaniach:

- 2 prospektywne próby: *Duvic 2001* i *Duvic 2001a*
- 4 retrospektywne analizy: *Abbott 2009*, *Querfeld 2004*, *Quéreux 2013*, *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Opis badań włączonych do analizy znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 25. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<i>Duvic 2001</i> Źródło finansowania: Częściowo grant NIH	– prospektywne badanie II/III fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia, – 08.11.1996-30.07.1998. – 26 ośrodków (międzynarodowe)	beksaroten, wyjściowa dawka leku miała wynosić 650 mg/m ² /dzień, jednak z powodu toksyczności leczenia u pierwszych chorych zredukowano ją do 500 mg/m ² /dzień, a następnie do optymalnej dawki początkowej 300 mg/m ² /dzień	Do badania włączono 107 chorych, z czego 13 (12%) po dacie odcięcia danych dla głównej analizy; ostatecznie w ocenie uwzględniono 94 chorych; w momencie odcięcia danych 63 (67%) zostało wycofanych z próby,	Pierwszorzędowe: całkowity odsetek odpowiedzi – ORR (ang. <i>overall response rate</i>); PR; PD Drugorzędowe: czas do odpowiedzi; czas do nastąpienia progresji – TTP (ang. <i>time to progression</i>); jakość życia (QoL – ang. <i>Quality of Life</i>)
<i>Duvic 2001a</i> Źródło finansowania:	–prospektywne badanie II/III fazy, bez grupy kontrolnej	beksaroten, dawka początkowa 6,5 lub 650 mg/m ² /dzień, która była zmniejszana do optymalnej 300	do badania włączono 58 chorych z potwierdzonym biopsją CTCL w stadium IA-IIA, który okazał się oporny	Pierwszorzędowe: ORR; CR; PR; Drugorzędowe: czas do odpowiedzi; TTP;

grants NIH oraz Ligand Pharmaceuticals Incorporated	i zaślepienia –02.1997-11.1998 –18 ośrodków (międzynarodowe)	mg/m ² /dzień 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	(lub pacjent nie tolerował leczenia) na leczenie lub nie odnotowano poprawy przez przynajmniej 6 miesięcy leczenia dwoma wcześniejszymi terapiami	czas trwania kontroli nad chorobą; QoL
Querfeld 2004 Źródło finansowania: grant American Cancer Society	– retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia – Mediana okresu obserwacji: 13,8 (zakres: 4-34) mies – 1 ośrodek (USA)	– beksaroten, dawka początkowa 300 mg/m ² /dzień leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenie przerywano w momencie wystąpienia działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości, a następnie po ich ustąpieniu wznawiano z 25-50% redukcją dawki – ATRA – doustnie, dawka dobowo wynosiła 45 mg/m ² , była podawana w dwóch równych porcjach [§]	do badania włączono 52 chorych – beksaroten otrzymywało 19, natomiast ATRA 33 chorych; w momencie zakończenia zbierania danych 13 (68%*) pozostawało przy życiu	CR; PR; SD; PRD; mediana czasu trwania odpowiedzi; mediana czasu od włączenia do badania do momentu wystąpienia progresji choroby, poważnych komplikacji lub śmierci chorego (EFS - ang. <i>event-free survival</i>); Mediana czasu przeżycia;
Abbot 2009 Źródło finansowania: Bd	– Retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej, – 2002-2007 – Jeden z londyńskich szpitali.	beksaroten w monoterapii lub różnych skojarzeniach, w dawce początkowej 150 do 300 mg/m ² .	Do badania włączono 66 chorych z CTCL (40 z MF oraz 26 z SS) 28 (42,4%) z nich otrzymywało beksaroten w monoterapii, a 38 w terapii skojarzonej	odpowiedź całkowita – CR (ang. <i>complete response</i>); odpowiedź częściowa – PR (ang. <i>partial response</i>); stabilizacja choroby – SD (ang. <i>stable disease</i>); progresja choroby – PRD (ang. <i>progressive disease</i>); czas trwania odpowiedzi; czas do PRD; EFS
Quéreux 2013 Źródło finansowania: bd	– retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia – Mediana okresu obserwacji: 21 (zakres 3-82) mies – 1 ośrodek (Francja)	beksaroten, dawka początkowa 300 mg/m ² /dzień, która mogła być zredukowana do 150 mg/m ² /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	do badania włączono 32 chorych z CTCL (20 z MF, 12 z SS)	CR; PR; PRD; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi; czas do PRD
Sokołowska-Wojdyła 2014 Źródło finansowania: bd	– retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia – Średni czas leczenia (zakres): 14,5 (0,6-53) mies – 5 ośrodków (Polska)	Dawka początkowa beksarotenu wyniosła 300 mg/m ² na dobę, jednak u 3 pacjentów została ona obniżona w wyniku działań niepożądanych. Ostatecznie, dawka dobowo wahała się od 150 do 600 mg/d, a leczenie trwało średnio 14,5 mca (zakres 0,6-53 mcy)	Badanie objęło łącznie 21 pacjentów, w tym 3 we wczesnym stadium MF (IA do IIA), 16 w zaawansowanym stadium MF (≥IIB) i 2 pacjentów z SS. Mediana wieku w momencie rozpoczynania terapii beksarotenu wynosiła 58,6 lat (zakres: 19-84), 42,3% stanowili mężczyźni. Wcześniejsze terapie obejmowały: leczenie ukierunkowane na skórę (33,3%), terapia systemowa (85,7%).	wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem – ORR (ang. <i>overall response rate</i>); PR; PRD; Średni czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie; Średni czas trwania odpowiedzi

[§] ze względu na brak rejestracji ATRA w omawianym wskaźniku odstępiono od przedstawiania wyników dla tej interwencji

Tabela 26. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Kwestionariusz Spitzera	Narzędzie składa się z oceny 5 obszarów funkcjonowania pacjenta: aktywność, codzienne życie, zdrowie, wsparcie i wygląd. Każdy z obszarów może zostać oceniony w skali trzystopniowej (0-2 pkt). Interpretacji wyników można dokonać w odniesieniu do poszczególnych składowych kwestionariusza bądź też całości.	Jest to kwestionariusz dobrze odzwierciedlający sprawność i stan fizyczny chorego, jednakże gorzej pokazuje stan psychiczny pacjenta.
Swoisty kwestionariusz w dla chorych z CTCL	Swoisty kwestionariusz stworzony do mierzenia QoL pacjentów z CTCL.	

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy włączono 6 badań klinicznych: 2 badania eksperymentalne i 4 badania obserwacyjne. Do oceny jakości użyto 8 punktowej skali NICE

- *Duvic 2001* – open-label Wieloośrodkowe; NICE 7/8 pkt.;
- *Duvic 2001a* – open-label Wieloośrodkowe; NICE 7/8 pkt.;
- *Querfeld 2004* – retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną na podstawie danych zebranych z medycznych kart pacjentów; skala NICE 5/8
- *Abbott 2009* – retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia; skala NICE 4/8
- *Quereux 2013* – retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia; skala NICE 5/8
- *Sokołowska-Wojdyło 2014* – retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia; skala NICE: 5/8

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na fakt, że dla wnioskowanej technologii nie odnaleziono badań RCT odstąpiono od syntezy jakościowej.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- *nie odnaleziono żadnego badania z randomizacją oceniającego stosowanie beksarotenu w populacji chorych z CTCL z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym, przy czym włączono badanie Sokołowska-Wojdyło 2014 przedstawiające rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce – opisano w nim wszystkich chorych leczonych beksarotenenem w latach 2007-2012. Są to więc silne dowody potwierdzające wysoką efektywność praktyczną beksarotenu w polskich warunkach;*
- *4 spośród 6 włączonych badań (Abbott 2009, Quereux 2013, Querfeld 2004 i Sokołowska-Wojdyło 2014) było próbami retrospektywnymi, a więc pochodzące z nich dane należy interpretować z ostrożnością z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów; ponadto jakość tych badań została w niniejszym raporcie oceniona jako umiarkowana;*
- *w badaniach retrospektywnych oceniano różnorodną populację, część chorych nie miała wcześniej zastosowanej terapii systemowej, lub przyjmowała beksaroten w leczeniu skojarzonym z innymi terapiami, w tym z leczeniem systemowym (do raportu włączano próby wśród których przynajmniej 50% chorych miało wcześniej zastosowaną terapię systemową, a także jeżeli przynajmniej 50% chorych otrzymywało beksaroten w monoterapii, bez skojarzenia z interferonem, metotreksatem czy jakkolwiek chemioterapią);*
- *w badaniu Querfeld 2004 autorzy zaznaczyli, że często nie byli w stanie wykryć obiektywnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z przyjętymi przez siebie kryteriami, pomimo stwierdzenia odpowiedzi ocenionej na podstawie zmian objawów skórnych; wskazali także na różnice w sposobie wyboru i liczebności populacji oraz schemacie dopasowywania dawki i protokole badania w porównaniu do wcześniejszych prób – może być to przyczyną gorszych wyników uzyskanych w tej próbie w porównaniu z pozostałymi badaniami włączonymi do analizy;*
- *w polskim badaniu Sokołowska-Wojdyło 2014 w analizie odpowiedzi na leczenie przyjmowano, że chory, u którego początkowo wystąpiła progresja choroby, a następnie poprawa, był klasyfikowany jako pacjent odpowiadający na leczenie – odmienną klasyfikację stosowano w innych badaniach (np. Duvic 2001 i Duvic 2001a), co może tłumaczyć wyższą częstość odpowiedzi na beksaroten w badaniu*

polskim w porównaniu do pozostałych prób uwzględnionych w analizie; ponadto w polskiej publikacji nie wymagano, aby odpowiedź na leczenie była potwierdzona wykonaniem biopsji.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących skuteczności beksarotenu w terapii pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym (ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sezary’ego). Dostępne badania prospektywne nie posiadają grupy kontrolnej, a omówione w analizie klinicznej badania retrospektywne cechuje niska liczebność (21-66 pacjentów) co obniża ich jakość oraz siłę wnioskowania. Dodatkowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że wnioskodawca skupił się na zastosowaniu beksarotenu w monoterapii (jedynie badanie Abbott 2009 przedstawia wyniki dla terapii skojarzonej), a analiza wytycznych klinicznych wskazuje na możliwość stosowania omawianej substancji w terapii skojarzonej co może mieć również miejsce w praktyce klinicznej bo uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy skuteczności beksarotenu w leczeniu CTCL.

Tabela 27 Wyniki analizy skuteczności na podstawie badań pierwotnych

Parametry		Duvic 2001		Duvic 2001a		Querfeld 2004	Abbott 2009		Quereux 2013	Sokołowska-Wojdyło 2014
mediana czasu przeżycia całkowitego		bd		bd		nie została osiągnięta ^{&}	bd		bd	bd
Parametry		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=19	monoterapia (N = 28)**	łącznie [^] (N = 66) ^{^^}	N=32	N=21
Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA)	ORR	27 (48%)	20 (53%)	14 (50%; 95% CI: 32%;69%)	9 (60%; 95% CI: 35%; 85%)	4 (21%)	13 (46%)	29 (44%)	19 (60%)	17 (81,0%)
	CCR	bd	bd	2 (7%)	4 (27%)	0 (0,0%)***	4 (14%)	6 (9%)	4 (13%)	3 (14,3%*)
	PR	bd	bd	13 (46%)*	6 (40%)*	4 (21%)	9 (32%)	23 (35%)	15 (47%)	14 (67%)*
composite assessment (CA)	ORR	15 (27%)	18 (47%)	10 (36%; 95% CI: 18%; 54%)	7 (47%; 95% CI: 21%; 72%)	Bd	Bd	bd	bd	bd
Primary End point Classification (PEC)	ORR	25 (45%)	21 (55%)	15 (54%; 95% CI: 35%; 72%)	10 (67%; 95% CI: 43%; 91%)	Bd	Bd	bd	bd	bd
	CCR	1 (2%)	5 (13%)	bd	bd	Bd	Bd	bd	bd	bd
Parametry		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)		monoterapia (N = 28)**	łącznie [^] (N = 66) ^{^^}	N=32	N=21
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; mediana (zakres) [dni]		180 (14-197)	59 (22-169)	56,7 (27,3-114,1)*	91,7 (14,0-259,0)*	Bd	120 (60-270)*	90 (30-270)*	90 (30-990)*^^^	średnia: 54* (bd.)
Parametry						n=4	monoterapia (N = 13)	łącznie [^] (N = 29)	n=19	n=17
Czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana (zakres) [miesiące]		bd	bd	bd	bd	7,3 (1,8-12)	9 (3-42) [#]	8 (1-> 48) ^{\$}	15,8 (2-63)	16,4 (bd)
Parametry						n=19	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	n=32	n=21
Liczba chorych z SD		bd	bd	bd	bd	4 (21%)	5 (18%) ^{##}	15 (23%) ^{\$\$}	10 (31%)	2 (10%*)
Parametry						n=19	monoterapia (N = 28)	łącznie [^] (N = 66)	n=32	n=21

Parametry	Duvic 2001		Duvic 2001a		Querfeld 2004	Abbott 2009		Quereux 2013	Sokołowska-Wojdyło 2014
Liczba chorych z kontrolą choroby (%)	bd	bd	bd	bd	8 (42%)*	18 (64%)*	44 (67%)*	29* (91%)	19 (90%)*
Parametry	300 mg/m²/dzień (N z ORR wg PEC = 25)	> 300 mg/m²/dzień (N z ORR wg PEC = 21)	300 mg/m²/dzień (N z ORR wg PGA = 15)	> 300 mg/m²/dzień (N z ORR wg PGA = 10)		monoterapia (N z CCR lub PR wg PGA = 12)	łącznie[^] (N z CCR lub PR wg PGA = 28)	(N z CCR lub PR wg PGA = 19)	
Czas do wystąpienia nawrotu choroby; mediana (zakres) [dni]	299 (57-299)	385 (94-456)	nie osiągnięto	452,9 (58,8-452,9)*	bd	bd	bd	średnio: 660* (bd.)	bd
Liczba chorych z nawrotem choroby (%)	9 (36%)	8 (38%)	2 (13%)	5 (50%*)	bd	7 (58%)*	16 (55%)*	3 (16%)	bd
Parametry	300 mg/m²/dzień N=56	>300 mg/m²/dzień N=38	300 mg/m²/dzień (N = 28)	> 300 mg/m²/dzień (N = 15)	N=19	monoterapia (N = 28)	łącznie[^] (N = 66)	N=32	N=21
Czas do wystąpienia progresji choroby; mediana (zakres) [dni]	bd	bd	210 (7,7-210,0)*	515,9 (14,7-515,9)*	bd	bd	bd	bd	bd
Liczba chorych z progresją choroby (%)	22 (39%)	12 (32%)	bd.	bd	11 (58%)	2 (7%)**	8 (12%)*	3 (9%)	2 (10%*)
Parametry					N=19	monoterapia (N = 28)	łącznie[^] (N = 66)		
Przeżycie wolne od zdarzenia; mediana (zakres) [miesiące]	bd	bd	bd	bd	5,29 (bd)	11 (3-44)	7 (1,5-54)	bd	bd

* obliczenia wnioskodawcy 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;

\$ 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;

\$\$ w 8. tygodniu leczenia SD występowała u 22 (33%) chorych;

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

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

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

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

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

+ w 8. tygodniu leczenia PRD występowała u 8 (12%) chorych;

++ w 8. tygodniu leczenia PRD występowała u 2 (10%) chorych (spośród 20 pacjentów, którzy ukończyli 1 miesiąc terapii).

& spośród 19 chorych po okresie obserwacji o medianie 13,8 miesięcy, 13 (68%) pacjentów pozostawało przy życiu

W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza Spitzera oraz swoistego kwestionariusza do mierzenia QoL u pacjentów z CTCL. W próbie *Duvic 2001* podano, że ogólny status QoL według kwestionariusza Spitzer na początku badania był dosyć wysoki i nie uległ znacznej zmianie w trakcie badania. Wyniki swoistego kwestionariusza dla CTCL wskazują 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). Zaobserwowano również, 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. Poziom zadowolenia z terapii beksarotenenem był wysoko oceniony (72% u pacjentów przyjmujących 300 mg/m²/d i 91% przyjmujących powyżej 300 mg/m²/d). Autorzy publikacji zwracają uwagę na fakt, że wyniki badania QoL pacjentów stosujących beksaroten pozostały na wysokim poziomie niezależnie od tego czy uzyskali odpowiedź na leczenie czy nie.

Z kolei w badaniu *Duvic 2001a* odnotowano, że zmniejszyło się nasilenie świądu. Na początku badania było określane jako od łagodnego do umiarkowanego a po 16 tygodniu leczenie od łagodnego do braku takiego odczucia. Ponadto podano także, że wśród pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie względem pierwszorzędnym punktom końcowym 18 (95%) na 19 chorych oceniło zmianę swojej choroby jako umiarkowaną lub znaczną poprawę, a 16 (84%) na 19 pacjentów oceniło zadowolenie z leczenia beksarotenenem na poziomie umiarkowanym do bardzo satysfakcjonującego.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy włączono badania: *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Querfeld 2004*, *Abbott 2009*, *Quereux 2013*, *Sokołowska-Wojdyło 2014*

Tabela 28 Analiza bezpieczeństwa beksarotenu na podstawie badań pierwotnych

Parametr	<i>Duvic 2001</i>		<i>Duvic 2001a</i>	<i>Querfeld 2004</i>	<i>Abbott 2009</i>	<i>Quereux 2013</i>	<i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>
	n=94		n=58 [^]				
Liczba chorych z AEs (%)	93 (99%)		57 (98%)	bd	bd	bd	bd
Częstość poważnych AEs (%)	progresja lub pogorszenie objawów CTCL (6%) zapalenie płuc (5%) gorączka (4%) zakażenia (3%) świąd (3%)		bd	bd	bd	brak ^{^^}	bd
Parametr	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	N=58 [^]				300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Redukcja dawki z powodu AEs	28 (50%) [§]	34 (89%) [§]	41 (71%) [§]	bd	bd	bd	3 (14%*)
parametr	300 mg/m ² /dzień (N = 56)	> 300 mg/m ² /dzień (N = 38)	(N = 58) [^]		150-300 mg/m ² /dzień pop. Ogólna ^{**} (N = 66)	300 mg/m ² /dzień (N = 32)	300 mg/m ² /dzień (N = 21)
Przerwanie leczenia z powodu AEs †	4 (7%) [§]	5 (13%) [§]	18 (31%*) ^{§§}	bd	11 (16,7%*)	9 (28%*)	2 (9,5%*)

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

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

^{^^} u żadnego z 10 pacjentów leczonych beksarotenenem przez > 2 lata nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

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

† chorych wykluczono z badań.

[§] powiązane ze stosowaniem beksarotenu

^{§§} z czego 15 było powiązane ze stosowaniem beksarotenu

Szczegółowe dane na temat częstości poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Poszczególne działania niepożądane według badań pierwotnych

Działanie niepożądane	Nasilenie	Duvic 2001		Duvic 2001a		Querfeld 2004 ^{^^^}	Abbott 2009 [#]	Quéreux 2013 ^{^^}	Sokołowska-Wojdyło 2014
		300 mg/m ² /dzień	> 300 mg/m ² /dzień	300 mg/m ² /dzień	> 300 mg/m ² /dzień	300 mg/m ² /dzień	150-300 mg/m ² /dzień	300 mg/m ² /dzień	300 mg/m ² /dzień
		(N = 56)	(N = 38)	(N = 28)	(N = 15)	(N = 19)	pop. ogólna ^{##} (N = 66)	(N = 32)	(N = 21)
Ogólnoustrojowe działania niepożądane									
Zmieniony poziom hormonów	Ogółem	6 (10,7%)*	5 (13,2%)*	3* (11%)	2* (13%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Astenia	Ogółem	13 (23,2%)*	15 (39,5%)*	4* (14%)	9* (60%)	bd.	bd.	bd.	1 (4,8%**)
	Umiarkowanie ciężkie	1 (1,8%)	6 (15,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Gorączka	Ogółem	4 (7,1%)*	9 (23,7%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Ból głowy	Ogółem	12 (21,4%)*	11 (28,9%)*	13* (46%)	11* (73%)	3 (15,8%*)	bd.	2 (6%)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	2 (3,6%)	2 (5,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.		bd.
Zakażenia	Ogółem	10 (17,9%)*	8 (21,1%)*	1* (4%)	4* (27%)	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.
	Ciężkie	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	3 [^]	bd.		bd.
Ból	Ogółem	10 (17,9%)*	9 (23,7%)*	4* (14%)	5* (33%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Dreszcze	Ogółem	bd.	bd.	4* (14%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Skurcze mięśni	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (6%)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie lub ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.

Ból w nadbrzuszu	Ogółem	bd.	bd.	4* (14%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Ból stawów i mięśni	Ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	1^	bd.	bd.	bd.
Ból mięśni	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (1,5%*)	bd.	bd.
Sercowo-naczyniowe działania niepożądane									
Obrzęk obwodowy	Ogółem	11 (19,6%)*	6 (15,8%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Obrzęk nóg	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1* (4,8%)
Trawienne działania niepożądane									
Zaburzenia łaknienia	Ogółem	1 (1,8%)*	9 (23,7%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	2 (5,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Biegunka	Ogółem	4 (7,1%)*	16 (42,1%)*	2* (7%)	6* (40%)	bd.	2 (3,0%*)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	1 (1,8%)	2 (5,3%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
Nudności	Ogółem	bd.	bd.	7* (25%)	2* (13%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Żołądkowo-jelitowe	Umiarkowanie ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	1^	bd.	bd.	bd.
Endokrynologiczne działania niepożądane									
Niedoczynność tarczycy (hipotyroidyzm)	Ogółem	16 (28,9%)*	20 (52,6%)*	8* (29%)	8* (53%)	15 (79,0%*)	66 (100%)	30 (94%)	9* (42,9%)**
	Umiarkowanie ciężkie	1 (1,8%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.
	Ciężkie	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)		bd.
Hematologiczne i limfatyczne działania niepożądane									
Anemia	Ogółem	4 (7,1%)*	9 (23,7%)*	1* (4%)	4* (27%)	bd.	bd.	3 (9%)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (3%)	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.		bd.
Anemia hipochromiczna	Ogółem	bd.	bd.	1* (4%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Leukopenia	Ogółem	9 (16,1%)*	15 (39,5%)*	5* (18%)	8* (53%)	9 (47,4%*);	bd.	bd.	bd.

	Umiarkowanie ciężkie	2 (3,6%)	4 (10,5%)	bd.	bd.	3 zdarzenia w stopniu umiarkowanie ciężkim	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.		bd.	bd.	bd.
Neutropenia	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.		3 (4,5%*)	1 (3%*)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.		3 (4,5%*)	1 (3%*)	bd.
Limfopenia	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.		bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.		bd.	bd.	bd.
Powiększenie węzłów chłonnych	Ogółem	7 (12,5%)*	4 (10,5%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Metaboliczne działania niepożądane									
Hipercholesterolemia	Ogółem	17 (30,4%)*	21 (55,3%)*	10* (36%)	12* (80%)	bd.	bd.	14 (44%)	12* (57,1%)
	Umiarkowanie ciężkie	1 (1,8%)	3 (7,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (3%)	bd.
	Ciężkie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.		bd.
Hiperlipidemia	Ogółem	46 (82%)*	27 (71,1%)*	20* (71%)	15 (100%)	bd.	66 (100%)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	13 (23,2%)	12 (31,6%)	bd.	bd.	bd.	6 (9%*)	bd.	bd.
	Ciężkie	6 (10,7%)	5 (13,2%)	bd.	bd.	bd.	1 (1,5%*)	bd.	bd.
Hipertriglicydemia	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	15 (79,0%*)	bd.	25 (78%)	9* (42,9%)
	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3^	bd.	7 (22%)	bd.
	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3^	bd.		bd.
Zwiększenie stężenia LDH	Ogółem	bd.	bd.	1* (4%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność AST	Ogółem	8 (21%)*###	5 (19%)*###	2* (7%)	2* (13%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność ALT	Ogółem	bd.	bd.	2* (7%)	2* (13%)	bd.	1 (1,5%*)	1 (3%)	bd.
	Umiarkowanie ciężkie lub ciężkie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.

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	5 (8,9%)*	8 (21,1%)*	3* (11%)	6* (40%)	bd.	bd.	bd.	1* (4,8%)*
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	3 (7,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	1 (1,8%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Świąd	Ogółem	14 (25%)*	5 (13,2%)*	6* (21%)	3* (20%)	14 (73,7%*)	1 (1,5%*)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	4 (7,1%)	3 (7,9%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
	Ciężkie	4 (7,1%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
Wysypka	Ogółem	10 (17,8%)*	10 (26,3%)*	4* (14%)	2* (13%)	bd.	3 (4,5%*)	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	0 (0,0%)	1 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
	Ciężkie	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	0 (0,0%)	bd.	bd.
Choroby skóry	Ogółem	9 (16,1%)*	5 (13,2%)*	2* (7%)	3* (20%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	Umiarkowanie ciężkie	4 (7,1%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ciężkie	2 (3,6%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Suchość błon śluzowych skóry	Ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (5,3%*)	bd.	bd.	bd.

* obliczenia wnioskodawcy 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.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, bardzo częstymi (>1/10) działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu leku Targretin są: leukopenia, niedoczynność tarczycy, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka, ból, ból głowy, osłabienie.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji wnioskodawca przeszukał strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (Food and Drug Administration) (analizy FDA).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych / uzupełniających informacji o bezpieczeństwie stosowania beksarotenu.

3.4. Dodatkowa analiza kliniczna dla komparatorów

3.4.1. Metodyka analizy klinicznej

3.4.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach oceny skuteczności klinicznej komparatorów beksarotenu, dnia 1.12.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych w bazach informacji medycznej Medline. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące technologii medycznych oraz analizowanego wskazania. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych.

3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Założono, iż do analizy klinicznej zostaną włączone publikacje dotyczące przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, opublikowane w postaci pełnego tekstu, w języku polskim lub angielskim. Nie stosowano ograniczeń odnośnie wieku uczestników badań i komparatora. W przypadku braku badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia, do analizy włączano wyniki badań o możliwie najwyższej jakości.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu AOTM.

Tabela 30. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego AOTM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi
Populacja	Pacjenci z CTCL lub MF lub SS.	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia.	-
Interwencja	Vorinostat, romidepsin, denileukin diftiox – stosowane w monoterapii, jako co najmniej II linia leczenia.	Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia.	Dopuszczano możliwość włączenia badań, w których stosowano leczenie wspomagające oraz badań w których mediana liczby wcześniejszych terapii była większa lub równa 1.
Komparatory	Nie ograniczono	-	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, metaanalizy badań RCT, randomizowane badania kliniczne III fazy, a w przypadku ich braku badania II fazy (jeżeli analizowano w nich punkty końcowe dotyczące przeżycia, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie i profilu bezpieczeństwa). Ponadto, jeżeli dla danej substancji nie zidentyfikowano powyższych badań, wówczas do analizy klinicznej włączano również badania o niższej wiarygodności – tj. badania obserwacyjne prospektywne, w tym badania jednoramienne.	Inne typy badań niż wymienione w kryteriach włączenia.	-

Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim; • publikacje pełnotekstowe • badania na ludziach; • badania obejmujące co najmniej 30 osób 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia; • badania publikowane w formie abstraktu konferencyjnego lub posteru; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych. 	-
----------------------	---	---	---

3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Agencję dla komparatorów beksarotenu włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (RCT 3 fazy), porównujące denileukin diftiox z placebo (*Prince 2010*).

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań RCT dla romidepsinu i vorinostatu, podjęto decyzję o włączeniu badań możliwie najwyższej jakości dostarczających informacji o skuteczności klinicznej tych substancji czynnych. Z ww. powodu włączono do przeglądu otwarte badania jednoramienne: 2 dotyczące romidepsinu (*Piekarz 2009, Whittaker 2010*) i 2 dotyczące vorinostatu (*Olsen 2007, Duvic 2007*).

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń należy zaliczyć fakt, że brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości dla stosowania romidepsinu, vorinostatu i denileukin diftiox. Dla denileukin diftiox odnaleziono tylko jedno badanie RCT 3 fazy porównujące DD z placebo. Dla pozostałych dwóch substancji kryteria włączenia spełniały jedynie badania jednoramienne.

Odnalezione badania w większości nie przedstawiają wyników w podziale na rozpoznania MF i SS, mimo deklaracji o włączeniu takich pacjentów do badania. Do części badań włączano także pacjentów, którzy nie byli poddani wcześniejszemu leczeniu; wyniki w tych badaniach nie były rozgraniczone w zależności od linii leczenia.

Tabela 31. Charakterystyka badań dotyczących komparatorów beksarotenu włączonych do przeglądu systematycznego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																							
DENILEUKIN DIFTITOX																																											
L4389-11 (Prince 2010) <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie RCT 3 fazy kontrolowane placebo Liczba ośrodków: wieloośrodkowe Liczba ramion: 3 Randomizacja: tak Zaślepienie: tak, podwójne Okres obserwacji: bd Hipoteza: superiority Opis utraty chorych z badania: tak	<ul style="list-style-type: none"> Denileukin Diftitox (DD(9)): dawka 9 µg/kg/d Denileukin Diftitox (DD(18)): dawka 18 µg/kg/d Placebo (PLC) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z potwierdzoną histopatologicznie CTCL (włączając SS i MF) w stopniu IA do III i ekspresją CD25 pozytywną. Wiek ≥ 18 lat CTCL możliwa do oceny odpowiedzi (skóra i krew) ECOG status 0 lub 1 ≤3 wcześniejszych terapii (bez uwzględniania liczby kursów lub powtórzenia leczenia) Tylko 1 wcześniejsze leczenie systemowe Brak wcześniejszego leczenia DD <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zajęcie szpiku kostnego (stwierdzone u pacjentów z > 20% cyrkulujących anormalnych limfocytów), wątroby lub śledziony Potwierdzony biopsją status ≥ LN3 Obecność wysokiego stopnia lub ogromnokomórkowe, mało zróżnicowane guzy. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> N=146 Populacja ITT: n=144, w tym: -PLC - n=44 -DD(9) – n=45 -DD(18) – n=55 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Charakterystyka populacji</th> <th colspan="3">n (%)</th> </tr> <tr> <th>DD(9) (N=45)</th> <th>DD(18) (N=55)</th> <th>PLC (N=44)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zajęcie skóry</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MF</td> <td>39 (86,7)</td> <td>47 (85,5)</td> <td>37 (84,1)</td> </tr> <tr> <td>SS</td> <td>2 (4,4)</td> <td>3 (5,5)</td> <td>4 (9,1)</td> </tr> <tr> <td>inne</td> <td>4 (8,9)</td> <td>5 (9,1)</td> <td>3 (6,8)</td> </tr> <tr> <td>Zaawansowanie choroby</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>W stopniu ≤IIA</td> <td>29 (64,4)</td> <td>38 (69,1)</td> <td>30 (68,2)</td> </tr> <tr> <td>W stopniu ≥ IIb</td> <td>16 (35,6)</td> <td>17 (30,9)</td> <td>14 (31,8)</td> </tr> <tr> <td>Liczba wcześniejszych terapii onkologicznych</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	n (%)			DD(9) (N=45)	DD(18) (N=55)	PLC (N=44)	Zajęcie skóry				MF	39 (86,7)	47 (85,5)	37 (84,1)	SS	2 (4,4)	3 (5,5)	4 (9,1)	inne	4 (8,9)	5 (9,1)	3 (6,8)	Zaawansowanie choroby				W stopniu ≤IIA	29 (64,4)	38 (69,1)	30 (68,2)	W stopniu ≥ IIb	16 (35,6)	17 (30,9)	14 (31,8)	Liczba wcześniejszych terapii onkologicznych				<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) – zdefiniowany jako procent pacjentów z: pełną odpowiedzią (CR, brak klinicznych dowodów choroby na podstawie oceny obciążenia guza i badania histopatologicznego biopsji skóry z potwierdzonym brakiem komórek atypowych), kliniczną CR (CCR, tak samo jak CR, ale wyniki histopatologiczne wykazały obecność komórek atypowych lub histopatologiczne potwierdzenie było niedostępne) lub odpowiedzią częściową (PR; 50% zmniejszenie obciążenia guza w stosunku do wartości wyjściowych). <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS) – definiowany jako czas od pierwszego dnia leczenia do pierwszej obserwacji progresji choroby lub zgonu z każdej przyczyny do 30 dni po ostatniej dawce. Pacjenci którzy nie mieli progresji byli cenzorowani. Czas trwania odpowiedzi (DR) – definiowany jako czas od daty pierwszego udokumentowania odpowiedzi do daty nawrotu, nowego leczenia przeciwnowotworowego, lub ostatniej obserwacji. Czas do odpowiedzi (TTR) – definiowany jako czas od pierwszego dnia pierwszego kursu do pierwszej potwierdzonej odpowiedzi. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) – definiowany jako czas od pierwszego dnia leczenia do daty progresji choroby (PD) lub dyskontynuacji z powodu toksyczności. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane
Charakterystyka populacji	n (%)																																										
	DD(9) (N=45)	DD(18) (N=55)	PLC (N=44)																																								
Zajęcie skóry																																											
MF	39 (86,7)	47 (85,5)	37 (84,1)																																								
SS	2 (4,4)	3 (5,5)	4 (9,1)																																								
inne	4 (8,9)	5 (9,1)	3 (6,8)																																								
Zaawansowanie choroby																																											
W stopniu ≤IIA	29 (64,4)	38 (69,1)	30 (68,2)																																								
W stopniu ≥ IIb	16 (35,6)	17 (30,9)	14 (31,8)																																								
Liczba wcześniejszych terapii onkologicznych																																											

		ROMIDEPSIN																																																	
			brak	8 (17,8)	8 (14,5)	4 (9,1)																																													
			1	13 (28,9)	13 (23,6)	10 (22,7)																																													
			2	13 (28,9)	18 (32,7)	16 (36,4)																																													
			3	8 (17,8)	13 (23,6)	12 (27,3)																																													
			>3	3 (6,7)	3 (5,5)	2 (4,5)																																													
ROMIDEPSIN																																																			
NSC 630176 (Piekarz 2009) <u>Źródło finansowania:</u> bd	Jednoramienne, otwarte badanie kohortowe 2 fazy. Liczba ośrodków: wieloośrodkowe Okres obserwacji: bd Opis utraty chorych z badania: tak	Romidepsin (ROM) podawany w postaci 4-godzinnej infuzji w dawce 18 mg/m ² w dniach 1 i 5 w cyklu 21-dniowym. Następnie, w drodze zmiany, 14 mg/m ² w dniach 1, 8 i 15 w 28-dniowym cyklu. Dawkowanie dostosowywano do absolutnej liczby neutrofilii. Pacjenci otrzymywali leczenie wspomagające w celu zapobiegnięcia wystąpienia hipomagnezemii i hipokalemii związanymi z zaburzeniami rytmu serca.	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z CTCL lub MF i SS, którzy byli poddani wcześniejszemu leczeniu cytotoksycznemu nie więcej niż 2 razy (kohorta 1). Później poszerzono populację także o pacjentów, którzy byli poddani wcześniejszemu leczeniu cytotoksycznemu więcej niż 2 razy. Terapia miejscowa zmian (psoralen+UVA, chemioterapia miejscowa), leczenie systemowe (kortykosteroidy, retinoidy, interferon, denileukin difitox), przeciwciała nieznakowane radiologicznie (alemtuzumab) nie były uznawane za leczenie cytotosyczne; wcześniejsze leczenie ww. terapiami nie stanowiło kryteriów wykluczenia bez względu na liczbę powtórzeń. <u>Kryteria wyłączenia:</u> Brak opisu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedz na leczenie • Działania niepożądane 																																															
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>Kohorta 1 (n=27)</th> <th>Wszyscy pacjenci (N=71)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie systemowe</td> <td>13 (48%)</td> <td>46 (65%)</td> </tr> <tr> <td>- brak</td> <td>14 (52%)</td> <td>25 (35%)</td> </tr> <tr> <td>- 1 kurs</td> <td>11 (41%)</td> <td>20 (28%)</td> </tr> <tr> <td>- 2 kursy</td> <td>2 (7%)</td> <td>14 (20%)</td> </tr> <tr> <td>- więcej niż 2 kursy</td> <td>0</td> <td>12 (17%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Stopień zaawansowania</td> </tr> <tr> <td>- IA</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>- IB</td> <td>2</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>- IIA</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>- IIB</td> <td>5</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>- IIIA</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>- IIIB</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>- IVA</td> <td>14</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>- IVB</td> <td>4</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>				Charakterystyka populacji	Kohorta 1 (n=27)	Wszyscy pacjenci (N=71)	Wcześniejsze leczenie systemowe	13 (48%)	46 (65%)	- brak	14 (52%)	25 (35%)	- 1 kurs	11 (41%)	20 (28%)	- 2 kursy	2 (7%)	14 (20%)	- więcej niż 2 kursy	0	12 (17%)	Stopień zaawansowania			- IA	0	1	- IB	2	6	- IIA	0	2	- IIB	5	15	- IIIA	2	3	- IIIB	0	3	- IVA	14	28	- IVB	4	13
Charakterystyka populacji	Kohorta 1 (n=27)	Wszyscy pacjenci (N=71)																																																	
Wcześniejsze leczenie systemowe	13 (48%)	46 (65%)																																																	
- brak	14 (52%)	25 (35%)																																																	
- 1 kurs	11 (41%)	20 (28%)																																																	
- 2 kursy	2 (7%)	14 (20%)																																																	
- więcej niż 2 kursy	0	12 (17%)																																																	
Stopień zaawansowania																																																			
- IA	0	1																																																	
- IB	2	6																																																	
- IIA	0	2																																																	
- IIB	5	15																																																	
- IIIA	2	3																																																	
- IIIB	0	3																																																	
- IVA	14	28																																																	
- IVB	4	13																																																	

<p>NSC 630176 (Whittaker 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Jednoramienne, otwarte badanie 2 fazy Liczba ośrodków: wieloośrodkowe Czas trwania: 2.2005-7.2007 Okres obserwacji: bd Opis utraty chorych z badania: tak</p>	<p>Romidepsin (ROM) podawany w postaci 4-godzinnej infuzji w dawce 14 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 w 28-dniowym cyklu. Liczba cykli równa 6, z opcjonalnym wydłużeniem leczenia u pacjentów z SD lub odpowiedzią na leczenie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w stopniu IB-IVA CTCL potwierdzonej biopsją (w tym pacjenci z MF i SS). • Wiek \geq 18 lat • Co najmniej jedno nieskuteczne leczenie systemowe • Właściwa funkcja narządów • Status ECOG równy 0 lub 1 • Brak zdiagnozowanych zaburzeń kardiologicznych <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci przyjmujący leki: wydłużające odcinek QTc lub inhibitory CYP3A4, steroidy (miejscowo lub systemowo), antyhistaminowe <table border="1" data-bbox="1048 624 1563 1018"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>Wszyscy pacjenci (N=96)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Wcześniejsze leczenie, mediana (zakres)</td> </tr> <tr> <td>- jakiegokolwiek</td> <td>4 (1-11)</td> </tr> <tr> <td>- systemowe</td> <td>3 (1-8)</td> </tr> <tr> <td>- ukierunkowane na skórę</td> <td>2 (1-5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stopień zaawansowania choroby, n(%)</td> </tr> <tr> <td>- IB</td> <td>15 (16%)</td> </tr> <tr> <td>- IIA</td> <td>13 (14%)</td> </tr> <tr> <td>- IIB</td> <td>21 (22%)</td> </tr> <tr> <td>- III</td> <td>23 (24%)</td> </tr> <tr> <td>- IVA</td> <td>24 (25%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ECOG, n(%)</td> </tr> <tr> <td>- 0</td> <td>49 (51%)</td> </tr> <tr> <td>- 1</td> <td>47 (49%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	Wszyscy pacjenci (N=96)	Wcześniejsze leczenie, mediana (zakres)		- jakiegokolwiek	4 (1-11)	- systemowe	3 (1-8)	- ukierunkowane na skórę	2 (1-5)	Stopień zaawansowania choroby, n(%)		- IB	15 (16%)	- IIA	13 (14%)	- IIB	21 (22%)	- III	23 (24%)	- IVA	24 (25%)	ECOG, n(%)		- 0	49 (51%)	- 1	47 (49%)	<p>Odpowiedź na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Złożony punkt końcowy, który obejmował wynik SWAT (Severity-Weighted Assessment Tool) i wynik dla erytrodermy, z dodaniem kryteriów oceny węzłów chłonnych i zajęcia krwi. Wynik SWAT obliczano mnożąc procent zajęcia powierzchni ciała w 12 regionach przez liczbę od 1 do 3 odpowiednio dla najmniejszego (łata) do największego (guz) zajęcia skóry. Erytrodermę oceniano w 5-stopniowej skali gdzie zero oznaczało brak, a 4 ciężką erytrodermę. • CR – definiowana jako całkowite ustąpienie choroby skóry, brak dowodów na zajęcie węzłów chłonnych, brak w krążeniu komórek Sezary'ego. • PR – definiowana jako poprawa \geq 50% w sumie trzech ocen (zmiany skórne, węzłów chłonnych, krwi), ale z poprawą \geq 30% w zmianach skórnych, brakiem pogorszenia w węzłach chłonnych lub komórkach Sezary'ego oraz brakiem nowych guzów. • PD – definiowana jako wystąpienie nowych skórnych lub innych guzów lub pogorszenie $>$ 25% od wartości początkowych w sumie trzech ocen (z pogorszeniem \geq 15% w skórze) • SD – definiowana jako niewystarczająca poprawa w sumie trzech ocen aby możliwe było zaklasyfikowanie jako PR lub PD przy braku nowych guzów. • Wyniki w skali VAS dla gorączki
Charakterystyka populacji	Wszyscy pacjenci (N=96)																															
Wcześniejsze leczenie, mediana (zakres)																																
- jakiegokolwiek	4 (1-11)																															
- systemowe	3 (1-8)																															
- ukierunkowane na skórę	2 (1-5)																															
Stopień zaawansowania choroby, n(%)																																
- IB	15 (16%)																															
- IIA	13 (14%)																															
- IIB	21 (22%)																															
- III	23 (24%)																															
- IVA	24 (25%)																															
ECOG, n(%)																																
- 0	49 (51%)																															
- 1	47 (49%)																															
VORINOSTAT																																
<p>NCT 00091559 (Olsen 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd ale podano informację o konflikcie interesów autorów badania</p>	<p>Jednoramienne, otwarte badanie 2 fazy Liczba ośrodków: wieloośrodkowe Czas trwania: 2.2005-7.2007 Okres obserwacji: bd Opis utraty chorych z badania: tak</p>	<p>Vorinostat (VOR) doustnie w dawce 400mg raz dziennie przez 7 dni w tygodniu. Możliwa była modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia toksyczności – leczenie włączano po ich ustąpieniu (\leqgrade 1) – 300mg raz dziennie przez 7 dni w tyg. Przy kolejnej konieczności zmniejszenia dawkowania – 300mg raz dziennie przez 5 kolejnych dni w tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z histologicznie potwierdzonym SS lub MF, udokumentowanym jako stopień zaawansowania IB lub wyższy z chorobą progresywną, trwałą lub nawracającą. • Pacjenci po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach systemowych, z których przynajmniej jedna musiała zawierać beksaroten chyba że pacjent nie tolerował tej terapii. • Wiek \geq 18 lat • Status ECOG od 0 do 2 • Oczekiwana długość życia wyższa niż 3 miesiące 	<p>Odpowiedź na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR – definiowana jako 100% ustąpienie choroby skóry • PR – definiowana jako redukcja \geq 50% w wyniku mSWAT (modified Severity-Weighted Assessment Tool) w porównaniu do wartości wyjściowych • SD – definiowana jako redukcja $<$ 50% ale do 25% wzrostu w wyniku mSWAT w porównaniu do wartości wyjściowych • PD – definiowana jako wzrost \geq 25% w wyniku mSWAT w porównaniu do wartości wyjściowych 																												

		<p>Leczenie steroidami było możliwe w ciągu badania w przypadku stosowania stałych dawek miejscowo lub systemowo w przypadku pacjentów z SS na ≥ 3 mies. przed rozpoczęciem badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednia funkcja szpiku, wątroby i nerek <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie inhibitorami HDAC lub inne leczenie onkologiczne podawane jednocześnie lub na 3 tyg. od włączenia • Stosowanie leków antyhistaminowych • Ciąża, laktacja • Ostra infekcja wymagająca dożylnych antybiotyków, infekcja HIV, aktywna infekcja hepatitis B lub C oraz inne niekontrolowane choroby • <table border="1" data-bbox="1048 544 1563 906"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>Wszyscy pacjenci (N=74)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Wcześniejsze leczenie systemowe</td> </tr> <tr> <td>- mediana (zakres)</td> <td>3 (1-12)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stopień zaawansowania choroby, n(%)</td> </tr> <tr> <td>- IB</td> <td>11 (14,9%)</td> </tr> <tr> <td>- IIA</td> <td>2 (2,7%)</td> </tr> <tr> <td>- IIB</td> <td>19 (25,7%)</td> </tr> <tr> <td>- III</td> <td>20 (27,0%)</td> </tr> <tr> <td>- IVA</td> <td>18 (24,3%)</td> </tr> <tr> <td>- IVB</td> <td>4 (5,4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rozpoznanie SS</td> </tr> <tr> <td>- wg oceny badacza</td> <td>40,5%</td> </tr> <tr> <td>- wg kryteriów ISCL</td> <td>29,7%</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	Wszyscy pacjenci (N=74)	Wcześniejsze leczenie systemowe		- mediana (zakres)	3 (1-12)	Stopień zaawansowania choroby, n(%)		- IB	11 (14,9%)	- IIA	2 (2,7%)	- IIB	19 (25,7%)	- III	20 (27,0%)	- IVA	18 (24,3%)	- IVB	4 (5,4%)	Rozpoznanie SS		- wg oceny badacza	40,5%	- wg kryteriów ISCL	29,7%	<p>lub wzrost $\geq 50\%$ w sumie największych średnic patologicznie pozytywnych węzłów chłonnych w porównaniu do wartości wyjściowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTR – czas od pierwszej dawki VOR do momentu spełnienia kryteriów 50% spadku w wyniku mSWAT • DR – czas od pierwszej CR/PR do momentu gdy wynik mSWAT był zwiększony od nadiru do więcej niż 50% różnicy pomiędzy wartością początkową a nadirem. • TTP – czas od rozpoczęcia leczenia do PD
Charakterystyka populacji	Wszyscy pacjenci (N=74)																													
Wcześniejsze leczenie systemowe																														
- mediana (zakres)	3 (1-12)																													
Stopień zaawansowania choroby, n(%)																														
- IB	11 (14,9%)																													
- IIA	2 (2,7%)																													
- IIB	19 (25,7%)																													
- III	20 (27,0%)																													
- IVA	18 (24,3%)																													
- IVB	4 (5,4%)																													
Rozpoznanie SS																														
- wg oceny badacza	40,5%																													
- wg kryteriów ISCL	29,7%																													
<p>Duvic 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Jednoramienne, otwarte badanie kohortowe 2 fazy</p> <p>Liczba ośrodków: bd</p> <p>Okres obserwacji: bd</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p>	<p>Vorinostat (VOR) doustnie w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1 - 400mg raz dziennie przez 7 dni w tygodniu. • Grupa 2 - 300mg 2 razy dziennie przez 3 kolejne dni w tyg., po których następowały 4 dni odpoczynku • Grupa 3 - 300mg 2 razy dziennie przez 14 kolejnych dni, po których następowały 7 dni odpoczynku, po których podawano VOR w dawce 200mg 2 razy dziennie ciągle. <p>Możliwa była modyfikacja dawki wg schematu w przypadku wystąpienia toksyczności – leczenie włączano po ich ustąpieniu (\leqgrade 1).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z histologicznie potwierdzonym i możliwym do oceny CTCL opornym na leczenie lub nietolerujący konwencjonalnej terapii. • Wiek ≥ 18 lat • Odpowiednia funkcja szpiku, wątroby i nerek • Status ECOG od 0 do 2 • Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące • Na co najmniej 3 tygodnie przed włączeniem do badania – brak chemioterapii, poważnej operacji, radioterapii, lub innej terapii onkologicznej chyba że mieli gwałtownie postępującą chorobę (PD). • Brak obecnych toksyczności po poprzednim leczeniu • Brak przyjmowania doustnych retinoidów, wit. A, leków alternatywnych. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zajęciem centralnego systemu nerwowego 	<p>Odpowiedź na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR – definiowana jako 100% ustąpienie choroby • PR – definiowana jako poprawa $\geq 50\%$ w w BSA lub wyniku dla skóry z redukcją w węzłach chłonnych lub zajeciu krwi • SD – potwierdzana po 8 tyg. od potwierdzenia CR lub PR • PD – definiowana jako wzrost $\geq 25\%$ w liczbie lub obszarze klinicznie anormalnych węzłów chłonnych lub procent BSA oraz nowy patologicznie pozytywny węzeł chłonny lub przerzut do otrzewnej lub wzrost liczby komórek Sezary'ego w krwioobiegu. 																										

			<p>przez nowotwór lub klinicznie istotną chorobą (aktywna infekcja, niekontrolowane nadciśnienie, objawowa choroba niedokrwienności serca, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca w ciągu ostatnich 6 mies., niekontrolowana arytmia)</p>																																																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Charakterystyka populacji</th> <th colspan="3">Wszyscy pacjenci (N=33)</th> </tr> <tr> <th>Grupa 1 n=13</th> <th>Grupa 2 n=11</th> <th>Grupa 3 n=9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Wcześniejsze leczenie systemowe</td> </tr> <tr> <td>- mediana (zakres)</td> <td>5 (1-10)</td> <td>5 (2-15)</td> <td>4 (1-9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Stopień zaawansowania choroby, n(%)</td> </tr> <tr> <td>- IA</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (11)</td> </tr> <tr> <td>- IB</td> <td>1 (8)</td> <td>1 (9)</td> <td>1 (11)</td> </tr> <tr> <td>- IIA</td> <td>1 (8)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>- IIB</td> <td>2 (15)</td> <td>1 (9)</td> <td>2 (22)</td> </tr> <tr> <td>- III</td> <td>1 (8)</td> <td>2 (18)</td> <td>2 (22)</td> </tr> <tr> <td>- IVA</td> <td>5 (38)</td> <td>4 (36)</td> <td>1 (11)</td> </tr> <tr> <td>- IVB</td> <td>3 (23)</td> <td>3 (27)</td> <td>2 (22)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	Wszyscy pacjenci (N=33)			Grupa 1 n=13	Grupa 2 n=11	Grupa 3 n=9	Wcześniejsze leczenie systemowe				- mediana (zakres)	5 (1-10)	5 (2-15)	4 (1-9)	Stopień zaawansowania choroby, n(%)				- IA	0	0	1 (11)	- IB	1 (8)	1 (9)	1 (11)	- IIA	1 (8)	0	0	- IIB	2 (15)	1 (9)	2 (22)	- III	1 (8)	2 (18)	2 (22)	- IVA	5 (38)	4 (36)	1 (11)	- IVB	3 (23)	3 (27)	2 (22)	
Charakterystyka populacji	Wszyscy pacjenci (N=33)																																																		
	Grupa 1 n=13	Grupa 2 n=11	Grupa 3 n=9																																																
Wcześniejsze leczenie systemowe																																																			
- mediana (zakres)	5 (1-10)	5 (2-15)	4 (1-9)																																																
Stopień zaawansowania choroby, n(%)																																																			
- IA	0	0	1 (11)																																																
- IB	1 (8)	1 (9)	1 (11)																																																
- IIA	1 (8)	0	0																																																
- IIB	2 (15)	1 (9)	2 (22)																																																
- III	1 (8)	2 (18)	2 (22)																																																
- IVA	5 (38)	4 (36)	1 (11)																																																
- IVB	3 (23)	3 (27)	2 (22)																																																

3.4.2. Wyniki analizy skuteczności

DENILEUKIN DIFTITOX

W badaniu Prince 2010 wykazano istotną statystycznie przewagę DD w obu dawkach w porównaniu do placebo dla całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz progresji choroby (PD). W przypadku dawki DD 18 µg/kg/d odnotowano także istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu do placebo w zakresie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego na podstawie badania Prince 2010

Badanie	Punkt końcowy	n (%)			DD(9) vs PLC*		DD(18) vs PLC*	
		DD(9) N=45	DD(18) N=55	PLC N=44	RR [95% CI]	Wartość p	RR [95% CI]	Wartość p
Prince 2010	ORR	17 (37,8%)	27 (49,1%)	7 (15,9%)	2.37 [1.09, 5.16]	0,03	3.09 [1.49, 6.41]	0,003
	CR lub CCR	5 (11,1%)	5 (9,1%)	1 (2,3%)	4.89 [0.59, 40.18]	0,14	4.00 [0.48, 33.00]	0,2
	PR	12 (26,7%)	22 (40,0%)	6 (13,6%)	1.96 [0.81, 4.75]	0,14	2.93 [1.30, 6.60]	0,009
	SD	16 (35,6%)	19 (34,5%)	14 (31,8%)	1.12 [0.62, 2.01]	0,71	1.09 [0.62, 1.91]	0,78
	PD	12 (26,7%)	9 (16,4%)	23 (52,3%)	0.51 [0.29, 0.89]	0,02	0.31 [0.16, 0.61]	0,0006

*Obliczenia AOTM przy użyciu programu Review Manager 5.1

Wyniki dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych w badaniu Prince 2010 wskazywały na przewagę leczenia DD w porównaniu do placebo. PFS był istotnie statystycznie (IS) dłuższy w grupie leczonej DD. Dodatkowo HR określony w analizie regresji Coxa (stratyfikowana dla losowego przypisania i dostosowana do stopnia choroby) wskazuje na 73% redukcję ryzyka progresji choroby w grupie DD(18) i 58% w grupie DD(9) w porównaniu do placebo. Czas trwania odpowiedzi (DR) był IS lepszy w grupach leczonych DD w porównaniu do placebo. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był IS krótszy w grupach DD niż w grupie placebo, natomiast czas do progresji choroby był IS dłuższy w grupach DD w porównaniu do placebo.

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych na podstawie badania Prince 2010

Badanie	Punkt końcowy	Mediana, dni			DD(9) vs PLC	DD(18) vs PLC
		DD(9) N=45	DD(18) N=55	PLC N=44	Log-rank P [^]	Log-rank P [^]
Prince 2010	PFS	794	>971*	124	0,0024	<0,001
	DR	277	220	81	0,0128	0,0038
	TTR	120	92	>204#	0,0152	<0,001
	TTF	155	169	93	0,0047	0,0089

#ostatni punkt danych

* warstwowy model regresji logistycznej, procedura wielokrotnego porównania step-down

[^]dane z publikacji

Korzyść kliniczna ze stosowania DD była także obserwowana w postaci poprawy w zakresie objawów choroby, zarówno w ocenie pacjenta jak i lekarskiej.

ROMIDEPSIN

Piekarz 2009

W początkowej kohorcie 27 pacjentów badania Piekarz 2009, którzy otrzymali nie więcej niż 2 schematy cytotoksyczne, 3 pacjentów osiągnęło CR, 8 pacjentów, co dało całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) na poziomie 41% (95% CI, 22% do 61%).

ORR dla grupy 71 pacjentów osiągnął poziom 34% (95% CI, 23% do 46%), gdzie CR osiągnęło 4 pacjentów, a PR 20 pacjentów. W zależności od rozpoznania, całkowitą odpowiedź odnotowano u 1 pacjenta MF i 3 pacjentów z SS. Stabilizację choroby odnotowano u 26 pacjentów.

Tabela 34 Odpowiedź na leczenie ogółem i w podziale wg stopnia zaawansowania choroby na podstawie badania Piekarz 2009

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta 1 n (%)									Wszyscy pacjenci n (%)									
		Ogółem n=27	Stopień zaawansowania choroby								Ogółem n=71	Stopień zaawansowania choroby								
			IA n=0	IB n=2	IIA n=0	IIB n=5	IIIA n=2	IIIB n=0	IVA n=14	IVB n=4		IA n=1	IB n=6	IIA n=2	IIB n=15	IIIA n=3	IIIB n=3	IVA n=28	IVB n=13	
Piekarz 2009	CR	3 (11%)	-	-	-	-	-	-	-	2	1	4 (7%)	-	-	-	1	-	-	2	1
	PR	8 (30%)	-	1	-	3	1	-	-	2	1	20 (26%)	1	4	1	6	1	1	3	3
	SD	10 (37%)	-	-	-	1	-	-	-	7	2	26 (38%)	-	1	1	6	1	-	13	4
	PD	3 (11%)	-	-	-	1	1	-	-	1	-	15 (17%)	-	-	-	1	1	1	7	5
	NE	3 (11%)	-	1	-	-	-	-	-	2	-	6 (12%)	-	1	-	1	-	1	3	-

NE – not evaluable – brak możliwości oszacowania

W badaniu Piekarz 2009 czas trwania odpowiedzi (DR) u wszystkich pacjentów wynosił dla:

- CR od 6 do 63 miesięcy,
- PR od 1 do 76 miesięcy,
- SD od 3 do 11 miesięcy.

Spośród pacjentów z CR, jeden wykazał progresję choroby po 8 mies. i został wycofany z badania. Z grupy pacjentów wykazujących PR utracono 17 osób: u 10 stwierdzono PD, 3 wycofało zgodę, 3 wyłączono z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 pacjent zmarł. Wśród pacjentów, u których stwierdzono SD, utracono 16 osób z powodu progresji, 7 pacjentów zrezygnowało z leczenia w celu poszukiwania terapii alternatywnej, 2 przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 pacjent zmarł na sepsę.

Whittaker 2010

W badaniu Whittaker 2010 planowanych 6 cykli terapii ukończyło 35 pacjentów (10 kontynuowało leczenie). 61 z 96 włączonych pacjentów przerwało leczenie w czasie 1-6 cyklu, najczęściej z powodu: progresji choroby – 21 (22%) pacjentów, wycofania zgody - 21 (22%) pacjentów, a także zdarzeń niepożądanych – 17 (18%) pacjentów.

ORR w badaniu Whittaker 2010 był na poziomie 34%, z 6 pełnymi odpowiedziami i 27 częściowymi odpowiedziami. Odpowiedź na leczenie obserwowano we wszystkich stadiach choroby, w tym w najbardziej zaawansowanych. Wśród pacjentów, którzy wcześniej otrzymali 2 lub więcej kursów terapii systemowej ORR był na poziomie 30%.

Romidepsin był aktywny we wszystkich obszarach zajmowanych przez chorobę, włączając krew, skórę i węzły chłonne.

Tabela 35 Odpowiedź na leczenie ogółem i w podziale wg stopnia zaawansowania choroby na podstawie badania Whittaker 2010

Badanie	Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci N=96						
		Ogółem		Stopień zaawansowania choroby, n (%)				
		n (%)	95% CI	IB-IIA n=28	IIB n=21	III n=23	IVA n=24	Pacjenci z zajęciem krwi n=37
Whittaker 2010	ORR (CR+PR)	33 (34%)	25-45	7 (25%)	9 (43%)	9 (39%)	8 (33%)	12 (32%)
	CR	6 (6%)	2-13	1 (4%)	2 (10%)	1 (4%)	2 (8%)	2
	PR	27 (28%)	19-38	-	-	-	-	-
	SD	45 (47%)	37-57	-	-	-	-	-
	PD	10 (10%)	5-18	-	-	-	-	-

Spośród 13 pacjentów z większym obciążeniem nowotworem krwi w wartościach początkowych, 4 (31%) wykazało obiektywną odpowiedź w złożonym punkcie końcowym. U 6 pacjentów, których próbki krwi były dostępne dla wielu cykli leczenia, liczba komórek Sezary'ego gwałtownie i ciągle spadała.

U 38 pacjentów miała miejsce redukcja $\geq 50\%$ w ocenie SWAT i/lub erythrodermy. Wszyscy pacjenci z odpowiedzią na leczenie wykazywali poprawę objawów skórnych $\geq 50\%$ w wynikach SWAT.

Spośród 37 pacjentów z limfadenopatią, 13 (35%) wykazywało odpowiedź wg kryteriów RECIST (redukcja $\geq 30\%$ w sumie najdłuższych średnic węzłów chłonnych).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DR) wynosiła 15 miesięcy. Mediana czasu do odpowiedzi (TTR) wynosiła 2 miesiące, zaś mediana czasu do pełnej odpowiedzi (CR) 4 miesiące.

Tabela 36 Wyniki dot. odpowiedzi na leczenie na podstawie badania Whittaker 2010

Badanie	Punkt końcowy	Mediana (zakres), miesiące*
Whittaker 2010	DR	15,0 (0,0-19,8)
	TTR (OR, n=33)	2,0 (0,9-4,8)
	TTR (CR, n=6)	4,0 (0,9-6,9)
	TTP (n=33)	8,0 (0-21,7)

*z cenzorowaniem

Większość (92%) z 65 pacjentów ze średniociężką lub ciężką gorączką w wartościach początkowych wykazała poprawę. Klinicznie istotną poprawę w zakresie gorączki (spadek wyniku w skali VAS ≥ 30 mm lub wynik równy zero w dwóch kolejnych cyklach leczenia) obserwowano u 28 (43%) z 65 pacjentów, włączając pacjentów którzy nie osiągnęli obiektywnej odpowiedzi.

VORINOSTATOlsen 2007

Średni czas leczenia w badaniu Olsen 2007 wynosił 5,3 miesiąca, zaś *compliance* był na poziomie 94%. Leczenie przerwano u 61 pacjentów: u 27 z powodu PD, u 9 z powodu zdarzeń niepożądanych, u 25 z innych powodów (jak wycofanie zgody czy brak skuteczności).

ORR wynosił 29,7% dla wszystkich pacjentów. W grupie pacjentów z MF/SS z największym stopniem zaawansowania choroby (IIB i wyższy) ORR był na poziomie 29,5%. Jedna trzecia pacjentów (10 z 30) z SS wykazała odpowiedź na leczenie (36,4% wśród pacjentów z SS potwierdzonym zgodnie z kryteriami International Society for Cutaneous Lymphomas) – zaś 4 z tych pacjentów wykazało jednoczesną redukcję $\geq 25\%$ obciążenia nowotworem krwi. Z 24 pacjentów z klinicznie anormalnymi węzłami chłonnymi, u których możliwa była ocena, 10 (41,7%) miało redukcję $\geq 50\%$ w wymiarach węzłów chłonnych, a dodatkowo 4 z 10 pacjentów miało obiektywną odpowiedź skórą.

Tabela 37 Odpowiedź na leczenie na podstawie badania Olsen 2007

Badanie	Populacja	ORR	
		n (%)	95% CI
Olsen 2007	Wszyscy pacjenci (N=74)	22 (29,7%)	19,7-41,5
	Pacjenci w stopniu zaawansowania choroby:		
	- IB-IIA (n=13)	4 (30,8%)	9,1-61,4
	- IIB i wyższym (n=61)	18 (29,5%)	18,5-42,6
	Pacjenci z SS (n=30)	10 (33,3%)	17,3-52,8
	Pacjenci z guzami (n=22)	5 (22,7%)	7,8-45,4

Wśród pacjentów z MF/SS ze stopniem zaawansowania choroby IIB lub wyższym, mediana TTR wynosiła 56 dni (zakres: 28-171 dni), natomiast mediana czasu do odpowiedzi nie została osiągnięta, ale oszacowano, że wynosiła powyżej 185 dni.

Tabela 38 Wyniki dot. odpowiedzi na leczenie na podstawie badania Olsen 2007

Badanie	Populacja	TTR, dni		DR, dni		TTP, dni	
		Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres
Olsen 2007	Wszyscy pacjenci (N=74)	55	28-171	NR*	34+ - 441+	NR**	78+ - 470+
	Pacjenci w stopniu zaawansowania choroby:						
	- IB-IIA (n=13)	42,5	30-57	80,5	48+ - 418+	136,5	78+ - 448+
	- IIB i wyższym (n=61)	56	28-171	NR*	34+ - 441+	NR**	85 - 470+
	Pacjenci z SS (n=30)	56	28-171	NR*	34+ - 441+	NR**	85 - 365+
	Pacjenci z guzami (n=22)	31	29-87	187	55 - 441+	NR**	148 - 470+

NR – not reached – nie osiągnięta

*Oszacowania K-M były NR, ale oszacowano na co najmniej 165, 185 i 165 dni, odpowiednio

**Oszacowania K-M były NR, ale oszacowano na co najmniej 256, 299, 209 i 448 dni, odpowiednio

29 (48%) pacjentów z wysokim stopniem zaawansowania choroby odniosło korzyść z leczenia zgodnie z wynikami mSWAT, jednakże nie spełnili kryteriów obiektywnej odpowiedzi; z nich miało SD powyżej miesiąca.

Wśród pacjentów z wynikiem ≥ 3 dla gorączki w wartościach wyjściowych, 32,3% wykazało poprawę (zarówno pacjenci z obiektywną odpowiedzią jak i bez). U pacjentów z najcięższą gorączką (wyniki wyjściowe pomiędzy 7-10 punktów), 43,3% odczuło ulgę, włączając 5 z 16 pacjentów z SS i 30% którzy osiągnęli wynik mniejszy niż 3 na dwóch kolejnych wizytach. Mediana czasu i trwania ulgi od gorączki u pacjentów ze stopniem choroby IIB lub wyższym wynosiła 16 i 113 dni, odpowiednio.

Tabela 39 Ulga w gorączce na podstawie badania Olsen 2007

Badanie	Populacja	Pacjenci z ulgą w gorączce	
		n (%)	95% CI
Olsen 2007	Wyjściowe wyniki dla gorączki:		
	≥ 3 punkty (n=65)	21 (32,3%)	21,2-45,1

	7-10 punkty (ciężka) (n=30)	13 (43,3%)	25,5-62,6
	Pacjenci z obiektywną odpowiedzią (n=21)	10 (47,6%)	25,7-70,2
	Pacjenci bez obiektywnej odpowiedzi (n=51)	13 (25,5%)	14,3-39,6

Duvic 2007

W badaniu Duvic 2007 ORR w populacji ITT osiągnął poziom 24,2% (8 z 33 pacjentów), przy czym nie odnotowano odpowiedzi całkowitych (CR). Odpowiedź częściową (PR) uzyskało 8 pacjentów, jeden we wczesnym stadium choroby, 7 z chorobą zaawansowaną (IIB-IVB), włączając 4 pacjentów z SS. Wskaźnik odpowiedzi w grupach z ciągłą podażą leku (grupa 1 i 3) był wyższy (31% i 33%, odpowiednio) niż w grupie 2 gdzie pacjenci mieli 4 dniowe przerwy w przyjmowaniu leku (9%).

Mediana czasu do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi wynosiły 11,9 oraz 15,1 tygodni, odpowiednio. Czas do odpowiedzi wahał się w granicach od 3,6 do 21,9 tyg., zaś czas trwania odpowiedzi od 9,4 do 19,4 tyg. Sześciu na 8 pacjentów wykazujących odpowiedź, przerwało terapię z powodu progresji (PD) a pozostałych dwóch wycofało zgody.

Tabela 40 Odpowiedź na leczenie na podstawie badania Duvic 2007

Badanie	Populacja	Wszyscy		Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
		n/n(%)	95% CI	n/n(%)	95% CI	n/n(%)	95% CI	n/n(%)	95% CI
Duvic 2007	Wszyscy pacjenci	8/33 (24)	11,1-42,3	4/13 (31)	9,1-61,4	1/11 (9)	0,2-41,3	3/9 (33)	7,5-70,1
	Zaawansowanie < IIB	1/5 (20)	0,5-71,6	0/2 (0)	0,0-84,2	0/1 (0)	0,0-97,5	1/2 (50)	1,3-98,7
	Zaawansowanie ≥ IIB	7/28 (25)	10,7-44,9	4/11 (36)	10,9-69,2	1/10 (10)	0,3-44,5	2/7 (29)	3,7-71,0
	SS	4/11 (36)	10,9-69,2	1/3 (33)	0,8-90,6	1/4 (25)	0,6-80,6	2/4 (50)	6,8-93,2

Czas do progresji w całej badanej populacji wynosił 12,1 tygodni, natomiast w zależności od odpowiedzi: 5 tyg. w grupie osób niewykazujących odpowiedzi, 12,1 tyg. w grupie z poprawą kliniczną ale którzy nie osiągnęli obiektywnej odpowiedzi, 30,2 tyg. w grupie pacjentów wykazujących odpowiedź

Pacjent z SS w grupie 1 osiągnął gwałtowną odpowiedź, która trwała 10 tyg.

14 (45%) z 31 pacjentów, którzy mieli gorączkę w momencie rozpoczęcia badania, uzyskało poprawę w objawach, włączając 73%, 18% i 44%, odpowiednio w grupie 1, 2 i 3. U trzech pacjentów gorączka ustąpiła całkowicie. Procent pacjentów z wynikiem dla gorączki w wartościach początkowych na poziomie 3-6 pkt i 7-10 pkt, którzy uzyskali ulgę wynosił 33% i 59%, odpowiednio. Ogólny wynik dla gorączki spadł o około 3 pkt., a ulga w gorączce wystąpiła także u pacjentów z SS, którzy nie osiągnęli odpowiedzi.

3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

DENILEUKIN DIFTITOX

Procent pacjentów raportujących średniociężkie i łagodne AEs był podobny w obu grupach DD. Statystyczne porównanie wszystkich SAE (bez względu na związek z leczeniem) wykazało, że tylko sepsa była istotnie statystycznie rzadsza w grupie DD niż w grupie placebo (0% vs 6,8%, odpowiednio, p<0,05). Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane w badaniu Prince 2010

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		DD(9) N=45	DD(18) N=55	PLC N=44
Prince 2010	Jakiegokolwiek AE	44 (97,8)	53 (96,4)	40 (90,9)
	AEs związane z badanym lekiem	41 (91,1)	52 (94,5)	26 (59,1)
	SAE	16 (35,6)	16 (29,1)	9 (20,5)
	SAE związane z badanym lekiem	12 (26,7)	13 (23,6)	2 (4,5)
	- zespół przeciekania kapilar (grade 3/4)	2 (4,4)	2 (3,6)	0
	Dyskontynuacja jako wynik AE związanych z badanym lekiem	6 (13,3)	11 (20,0)	3 (6,8)
	Średnio ciężkie AEs związane z badanym lekiem (≥5%)			
	- ból brzucha	3 (6,7)	0	0

- nudności	3 (6,7)	7 (12,7)	0
- wymioty	1 (2,2)	3 (5,5)	0
- astenia	2 (4,4)	4 (7,3)	0
- zmęczenie	3 (6,7)	9 (16,4)	2 (4,5)
- gorączka	6 (13,3)	5 (9,1)	0
- dreszcze	6 (13,3)	6 (10,9)	0
- anoreksja	0	3 (5,5)	0
- ból stawów	3 (6,7)	3 (5,5)	1 (2,3)
- ból pleców	2 (4,4)	3 (5,5)	0
- ból mięśni	3 (6,7)	4 (7,3)	0
- duszność	2 (4,4)	3 (5,5)	1 (2,3)
- niedociśnienie	1 (2,2)	3 (5,5)	0
- nagłe zaczerwienienie	0	3 (5,5)	0
Ciężkie AEs związane z badanym lekiem (≥3%)			
- odwodnienie	2 (4,4)	0	0
- zespół przeciekania kapilar (grade 4)	0	2 (3,6)	0

AEs – adverse events – zdarzenia niepożądane

SAE – serious adverse event – poważne zdarzenie niepożądane

Częstość występowania wszystkich AEs związanych z leczeniem DD była najwyższa podczas początkowych 2 lub 3 kursów leczenia i spadała do poziomu placebo od kursu 4. Nie obserwowano różnic w zakresie występowania infekcji.

ROMIDEPSIN

W badaniu Piekarz 2009 w przypadku pierwszego cyklu leczenia, częste niehematologiczne działania niepożądane (każdego stopnia) obejmowały: zmęczenie (41%), nudności (52%), wymioty (20%) i anoreksję (21%). Zaburzenia hematologiczne obejmowały: leukopenię (31%), granulocytopenię (37%), limfopenię (21%), trombocytopenię (39%) i niedokrwistość (37%). Obserwowano także przemijające zmiany w parametrach laboratoryjnych.

Działania niepożądane 4. stopnia w 1 cyklu leczenia obejmowały: leukopenię (1 przypadek), granulocytopenię (4 przypadki), zmęczenie (1 przypadek) oraz hiperurykemię (4 przypadki).

Działania niepożądane 3. stopnia w 1 cyklu leczenia obejmowały: leukopenię (11 przypadków), granulocytopenię (10), limfopenię (21), trombocytopenię (6), niedokrwistość (6), zmęczenie (6), nudności (3), wymioty (1), anoreksję (1), arytmie nadkomorową (1) oraz zmiany w parametrach laboratoryjnych (AST – 3 przypadki, ALT – 3, hipokalcemia – 1, hipokalemia – 1, hipofosfatemia – 4).

Toksyczności i kolejnych cyklach leczenia były podobne jak w cyklu 1.

Infekcje wystąpiły u 38 (54%) pacjentów w 58 (11%) cyklach leczenia. Neutropenia została raportowana w zaledwie 25 na 538 cyklach leczenia i odnotowano tylko jeden przypadek gorączki neutropenicznej.

W czasie trwania badania Piekarz 2009 odnotowano 3 zgony, zaś 3 zgony wystąpiły w ciągu 30 dni od wyłączenia z badania.

W badaniu Whittaker 2010 większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub średniociężki. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi były zaburzenia gastrologiczne i stany asteniczne. Działania niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 14 (15%) pacjentów (zmęczenie – 4, wydłużenie QT – 2, gorączka – 1). Częstość ciężkich działań niepożądanych była niska.

Poważne działania niepożądane obejmowały:

- Działania niepożądane 4. stopnia: zespół rozpadu guza (1), sepsa (1), dermatitis medicamentosa (1), tachykardię komorową (1), wzrost troponiny 1 (1), tamponadę serca (1).
- Działania niepożądane 3. stopnia: zespół rozpadu guza (1), kandydoza jamy ustnej (1), kandydoza jamy ustnej i gardła (1), niedokrwistość (1), blok przedsionkowo-komorowy (1), niewydolność serca (1), niewydolność serca i płuc (1), hiperglikemię (1), hipoalbuminemię (1), leukocytozę (1), wysięk opłucnowy (1), gorączkę (1).

6 (6%) pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki romidepsinu, z czego jeden zgon był rozważany jako potencjalnie związany z leczeniem, jednak ostatecznie uznano, że przyczyną zgonu była progresja.

VORINOSTAT

Większość działań niepożądanych w badaniu Olsen 2007 miała charakter łagodny do średnio ciężkiego i nie wymagała redukcji dawki lub przerwania terapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występujące >10%) były zaburzenia gastrologiczne, konstytucyjne i hematologiczne.

Zmiany w EKG odnotowano u 15 pacjentów, 10 z nich miało choroby kardiologiczne w historii choroby lub zaburzenia w wejściowym EKG. Odnotowano też wydłużenie odcina QTc u 3 pacjentów (grade 2 i 2 x grade 1).

U 21 (28%) pacjentów z 74 włączonych do badania wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. Działania stopnia 3. lub 4. obejmowały: zmęczenie - 4 przypadki (5,4%), nudności - 3 (4,1%), anoreksję - 2 (2,7%), trombocytopenię - 4 (5,4%), spadek wagi - 1 (1,4%), skurcze mięśni - 2 (2,7%), wzrost kreatyniny we krwi - 1 (1,4%), niedokrwistość - 1 (1,4%), dreszcze - 1 (1,4%). Mediana czasu do wystąpienia działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4. Wynosiła 43 dni (zakres: 1-263 dni), zaś mediana czasu trwania działania niepożądanego 12 dni (zakres: 1-257+ dni).

Ośmiu (11%) pacjentów miało poważne działania niepożądane, 4 z nich przerwało z tego powodu leczenie. W badaniu Olsen 2007 wśród poważnych działań niepożądanych wymieniono: zdarzenia zakrzepowozatorowe - 4 (5,4%), niedokrwistość - 1 (1,4%), wzrost kreatyniny we krwi - 1 (1,4%), śmierć - 1 (1,4%), odwodnienie - 1 (1,4%), krwawienie z przewodu pokarmowego - 1 (1,4%), udar niedokrwienny - 1 (1,4%), bakteriemia (*Streptococcus*) - 1 (1,4%), omdlenie - 1 (1,4%), trombocytopenia - 1 (1,4%). Mediana czasu do wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosiła 42 dni (zakres: 2-227 dni).

W badaniu miały miejsce 3 zgony: 1 wtórny do progresji choroby (w dniu 52), 1 wtórny do udaru niedokrwiennego (w dniu 227), 1 z niewyjaśnionej przyczyny (zgon nastąpił w 2 dniu badania, 24 godziny po zmianie leków na nadciśnienie, bez potwierdzenia przyjęcia dawki vorinostatu).

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *Duvic 2007* były: zmęczenie (78%), biegunka (60%), nudności (60%), trombocytopenia (54%), zaburzenia smaku (51%) i suchość w ustach (38%).

Związane z lekiem zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia obserwowane najczęściej to: trombocytopenia (19%) i odwodnienie (8%).

Profil bezpieczeństwa między grupami zasadniczo się nie różnił, aczkolwiek trombocytopenii w stopniu 3/4 doświadczyło 5 z 12 pacjentów w grupie 3, w porównaniu do 1 z 13 w grupie 1 i 1 z 12 w grupie 2.

Do najczęściej obserwowanych poważnych zdarzeń niepożądanych należały: odwodnienie (11%), trombocytopenia (8%), wymioty (8%), anemia (5%), niedociśnienie (5%), infekcje (5%), nudności (5%), zatorowość płucna (5%), gorączka (5%), sepsa (5%).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 37% pacjentów, w tym u 23% w grupie 1, u 58% w grupie 2, u 33% w grupie 3.

Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem, z wyjątkiem odwodnienia i wymiotów u 2 pacjentów, zostały opanowane przed zakończeniem badania. 2 pacjentów zmarło podczas badania - 1 z powodu progresji choroby, 1 - z powodu nieleczzonej sepsy, niezwiązanej z leczeniem.

Do zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia należały: anemia, wykwity polekowe (ang. „drug eruption”), zmęczenie, polineuropatia skórna (mrowienie), zatorowość płucna (współistnienie zakrzepicy żył głębokich w wywiadzie), trombocytopenia, gorączka, krwiak podtwardówkowy (wynik upadku podczas przyjmowania warfaryny, INR=5, trombocytopenia).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych częściej miało miejsce w grupie 2 (33%) i 3 (17%) niż w 1 (8%). U 5 z 7 pacjentów wymagających przerwania terapii objawy toksyczności ustąpiły w ciągu 7,5 dni (mediana). Z 15 pacjentów wymagających pominięcia co najmniej 1 dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych, u 3 nie miało to związku z badanym lekiem, 10 pozostało w badaniu. 3 pacjentów (po jednym w każdej grupie) wymagało modyfikacji dawki badanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, trombocytopenia, objawy żołądkowo-jelitowe, zaburzenia smaku).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu weryfikacji przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych wykonanego przez wnioskodawcę, przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne (04.12.2014r.) w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), rejestrze analiz ekonomicznych (CEAR). Podobnie jak wnioskodawca, odnaleziono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: *Malone 2013*, dotyczącą opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL. Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji, wyniki przedstawiono na podstawie informacji zawartych w abstrakcie.

Analizę *Malone 2013* przeprowadzono z perspektywy płatnika za świadczenia w warunkach amerykańskich, z wykorzystaniem modelu MonteCarlo. Za miernik skuteczności posłużył odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (całkowicie lub częściowo), który uzyskano z przeglądu badań. Uwzględniono koszty leków, ich podania, koszt procedury ECP w Medicare, koszty działań niepożądanych.

Wśród analizowanych metod leczenia CTCL: beksaroten, denileukin difitox, romidepsin, vorinostat, ECP oraz α -interferon, najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do interferonu osiągnęła ECP (\$50,890/skuteczną odpowiedź ogółem). Beksaroten oraz vorinostat zostały zdominowane przez α -interferon.

Tabela 42. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	PICO	Metodyka	Wyniki/Wnioski																					
<p>Malone 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p> <p>Abstrakt konferencyjny</p>	<p>USA</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> bd</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym CTCL</p> <p><u>Interwencja:</u> beksaroten, denileukin difitox, romidepsin, vorinostat, ECP,</p> <p><u>Komparator:</u> α-interferon</p>	<p>Analiza kosztów-efektywności z użyciem modelu MonteCarlo</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności:</u> opublikowane badania kliniczne (kompletna odpowiedź i częściowa)</p> <p><u>Źródła danych o użyteczności:</u> bd</p> <p><u>Uwzględnione koszty:</u> koszt leków - sprzedaż hurtowa, stawka refundacyjna dla ECP, koszt związany z podaniem leku oraz leczenie spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych</p> <p><u>Źródła danych kosztowych:</u> bd</p> <p><u>Horyzont:</u> bd</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> bd</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt</th> <th>ICER (\$/QALY) Względem IFNa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>α-interferon</td> <td>\$5,606 \pm \$4,812</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ECP</td> <td>\$29,685 \pm \$34,694</td> <td>\$50,890</td> </tr> <tr> <td>beksaroten</td> <td>\$41,256 \pm \$29,046</td> <td>zdominowany</td> </tr> <tr> <td>Denileukin difitox</td> <td>Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu</td> <td>\$6,51,617</td> </tr> <tr> <td>vorinostat</td> <td></td> <td>zdominowany</td> </tr> <tr> <td>romidepsin</td> <td>\$102,575 \pm \$4653</td> <td>\$3,207,100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski:</p> <p>Wśród dostępnych metod leczenia CTCL najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do interferonu ma metoda ECP i wynosi \$50,890/odpowiedź ogółem. Beksaroten oraz vorinostat zostały zdominowane przez α-interferon.</p>	Interwencja	Koszt	ICER (\$/QALY) Względem IFNa	α -interferon	\$5,606 \pm \$4,812	-	ECP	\$29,685 \pm \$34,694	\$50,890	beksaroten	\$41,256 \pm \$29,046	zdominowany	Denileukin difitox	Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu	\$6,51,617	vorinostat		zdominowany	romidepsin	\$102,575 \pm \$4653	\$3,207,100
Interwencja	Koszt	ICER (\$/QALY) Względem IFNa																							
α -interferon	\$5,606 \pm \$4,812	-																							
ECP	\$29,685 \pm \$34,694	\$50,890																							
beksaroten	\$41,256 \pm \$29,046	zdominowany																							
Denileukin difitox	Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu	\$6,51,617																							
vorinostat		zdominowany																							
romidepsin	\$102,575 \pm \$4653	\$3,207,100																							

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania beksarotenu (Targretin) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub chorobą Sézary'ego.

Porównywane interwencje

W analizie wnioskodawcy, zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, był produkt Targretin (beksaroten) w dwóch wariantach finansowania: obecny - w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i wnioskowany – w ramach nowego programu lekowego.

Komentarz analityka: wybór komparatora należy uznać za niewłaściwy; uzasadnienie opisano w rozdz. 3.1.2.

Technika analityczna

Zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Jako uzasadnienie przytoczono argument, iż porównuje się de facto różne warianty finansowania tej samej technologii, której skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 13-m-czny horyzont czasowy, odpowiadający czasowi trwania terapii beksarotennem w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy przekracza okres 1 roku, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów z uwzględnieniem 5% stopy dyskontowej.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym:

- koszty beksarotenu,
- koszty podania leku;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia towarzyszącego.

Źródłem danych kosztowych były:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.,
- Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe);
- Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

Model

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel 2010.

Kluczowe założenia modelu:

- długość trwania leczenia beksarotennem wynosi 13 miesięcy;
- średnia obniżona dawka wynosi 150 mg/m² pc/dobę;
- u 9,52% chorych wymagana jest redukcja dawki w czasie terapii beksarotennem;
- najwcześniej w czasie pierwszej wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem leczenia lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dziennej dawki, zgodnie z treścią PPL Targretin 2014 w czasie pierwszych 30 dni terapii badania powinny zostać przeprowadzone dwukrotnie, co oznacza, że termin pierwszej wizyty w ramach której następuje monitorowanie leczenia przypada w połowie miesiąca, czyli na dwa tygodnie od rozpoczęcia terapii;
- ze względu na brak wiarygodnych źródeł dotyczących częstości wizyt w czasie terapii beksarotennem w scenariuszu obecnym przyjęto, że plan tych wizyt w scenariuszu nowym oraz aktualnym jest taki sam;
- w analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała chorych będzie równa 1,75 m²;
- dawka początkowa beksarotenu wynosi 300 mg/m² pc/dobę w scenariuszu aktualnym zaś w scenariuszu nowym terapia beksarotennem (zgodnie z treścią projektu programu lekowego) leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 150 mg/m² pc/dobę i prowadzone przez 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m² pc/dobę;

- w scenariuszu istniejącym założono, że podanie produktu Targretin w ramach programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozliczane jest w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne;
- w scenariuszu nowym założono, że podanie produktu Targretin będzie rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”;
- w analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w „programie leczenia bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej;
- informacje o terapiach działań niepożądanych zaczerpnięto z badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*. Z każdej grupy preparatów stosowanych w leczeniu działań niepożądanych do oszacowania kosztów wybierano najtańszy preparat z perspektywy pacjenta znajdujący się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
- leki stosowane w ramach leczenia towarzyszącego związanego z działaniami niepożądanymi będą wydawane w ramach rutynowych wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii;
- przyjęto, że czas trwania leczenia działań niepożądanych będzie krótszy o miesiąc (potrzebny m.in. na weryfikację konieczności zmniejszenia dawki), niż całkowity czas leczenia beksarotenu.

W poniższej tabeli zebrano kluczowe parametry modelu wraz z podaniem źródła.

Tabela 43. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie		Źródła danych
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
Cena zbytu netto produktu Targretin [zł/opak.] (PPP/PPP+P)			dane wnioskodawcy
Cena hurtowa produktu Targretin [zł/opak.] (PPP/PPP+P)			dane wnioskodawcy
Koszt jednostkowy - podanie leku [zł/wizyta] (PPP/PPP+P)	104,00	104,00	Zarządzenie Nr 28/2012/DGL (s. aktualny) Zarządzenie Nr 57/2014/DGL (s. nowy)
Koszt jednostkowy - diagnostyka i monitorowanie [zł/mies] (PPP/PPP+P)	229,67	229,67	Zarządzenie Nr 57/2014/DGL (Diagnostyka w programie Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab)
Koszt jednostkowy - preparaty stosowane w leczeniu towarzyszącym, związanym z działaniami niepożądanymi [zł/DDD]	Hormony tarczycy	PPP: 0,1238 PPP+P: 0,2304	PPP: 0,1238 PPP+P: 0,2304
	Fenofibrat	PPP: 0,3812 PPP+P: 0,5448	PPP: 0,3812 PPP+P: 0,5448
	Atorwastatyna	PPP: 0,1907 PPP+P: 0,3360	PPP: 0,1907 PPP+P: 0,3360
	Simwastatyna	PPP: 0,1418 PPP+P: 0,2025	PPP: 0,1418 PPP+P: 0,2025
	Kaptopryl	PPP: 0,0817 PPP+P: 0,2290	PPP: 0,0817 PPP+P: 0,2290
	Furosemid	PPP: 0,0137 PPP+P: 0,1203	PPP: 0,0137 PPP+P: 0,1203
	Spironolakton	PPP: 0,3713 PPP+P: 0,5306	PPP: 0,3713 PPP+P: 0,5306
Dawka początkowa produktu Targretin [mg/m ² pc/dzień]	300	150	ChPL Targretin (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
Dawka podstawowa produktu Targretin [mg/m ² pc/dzień]	300	300	ChPL Targretin
Dawka obniżona produktu Targretin [mg/m ² pc/dzień]	150	150	ChPL Targretin

Parametr modelu		Wartość w analizie		Źródła danych
		Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
Powierzchnia ciała chorego [m ²]		1,75	1,75	założenie
Podanie leku Targretin – liczba wizyt	Kwalifikacja do leczenia	I rok: 1,0 II rok: 0,0	I rok: 1,0 II rok: 0,0	założenie (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
	Monitorowanie	I rok: 13,0 II rok: 1,0	I rok: 13,0 II rok: 1,0	założenie (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
Liczba miesięcy do rozliczenia - diagnostyka i monitorowanie leczenia z udziałem Targretin (beksaroten)		I rok: 12,0 II rok: 1,0	I rok: 12,0 II rok: 1,0	założenie (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
Stopa dyskontowania dla kosztów		5%	5%	Wytyczne
Odsetek chorych wymagających redukcji dawki		9,52%	9,52%	Badanie <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>
Całkowita długość terapii [mies.]		13 (= 396 dni)	13(= 396 dni)	średnia długość terapii beksarotenenem w badaniu <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>
Liczba dni terapii beksarotenenem – bez obniżenia dawki [dni]	I rok	Początkowa: 14 Podstawowa: 351 Obniżona: 0	Początkowa: 14 Podstawowa: 351 Obniżona: 0	ChPL Targretin (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
	II rok	Podstawowa: 30 Obniżona: 0	Podstawowa: 30 Obniżona: 0	ChPL Targretin (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
Liczba dni terapii beksarotenenem – z obniżeniem dawki [dni]	I rok	Początkowa: 14 Podstawowa: 0 Obniżona: 351	Początkowa: 14 Podstawowa: 0 Obniżona: 351	ChPL Targretin (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
	II rok	Podstawowa: 0 Obniżona: 30	Podstawowa: 0 Obniżona: 30	ChPL Targretin (s. aktualny) projekt PL (s. nowy)
Odsetek chorych wymagających leczenia towarzyszącego, związanego z działaniami niepożądanymi	Hormony tarczycy	57%	57%	Badanie <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>
	Fenofibrat	43%	43%	
	Atorwastatyna	43%	43%	
	Simwastatyna	10%	10%	
	Kaptopryl	10%	10%	
	Furosemid	5%	5%	
	Spirololakton	5%	5%	
	Kwasy tłuszczowe omega-3*	5%	5%	
Liczba dni terapii leczenia towarzyszącego, związanego z działaniami niepożądanymi		I rok: 355 II rok: 30	I rok: 355 II rok: 30	Badanie <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i>

* - ostatecznie nie uwzględniono w analizie

Autorzy analizy wnioskodawcy deklarują, iż przeprowadzono wewnętrzną walidację modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ponadto, podjęto próbę przeprowadzenia analizy konwergencji, jednak ze względu na odnalezienie tylko jednej opublikowanej analizy ekonomicznej *Malone 2013*, o odmiennej metodycie, nie było to możliwe.

Na potrzeby walidacji zewnętrznej porównano założenia dotyczące długości terapii oraz sposobu dawkowania przyjętych na podstawie badania *Sokołowska-Wojdyło 2014* z danymi z pozostałych badań klinicznych uwzględnionych w AKL: *Abbott 2009*, *Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Quéreux 2013* i *Querfeld 2004*. W większości zidentyfikowanych badań zastosowana dawka beksarotenu była zgodna z dawkowaniem określonym w ChPL Targretin; uwzględniano również możliwość zwiększenia lub zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem. Długość trwania leczenia beksarotenenem została podana w badaniu *Abbott 2009* (średni okres leczenia wyniósł 11 miesięcy dla chorych z CTCL w stadium zaawansowania IB-IVB) oraz *Quéreux 2013* (średni okres leczenia wyniósł 17 miesięcy dla chorych z CTCL w stadium zaawansowania IA-IVA). Zdaniem autorów analizy wnioskodawcy potwierdzono słuszność założeń analizy podstawowej.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W poniższej tabeli zestawiono badane parametry wraz z przyjętymi zakresami zmienności i uzasadnieniem.

Tabela 44. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Zakres zmienności	Uzasadnienie wnioskodawcy	Wariant AW	
Dawka dzienna / powierzchnia ciała	Początkowa	Scenariusz aktualny	7 (pc. = 1,75m ²)	6-8 (pc. = 1,38-1,62m ² ; pc. = 1,88-2,12 m ²)	Liczba kapsułek beksarotenu przyjmowanych dziennie zależy od pola powierzchni ciała pacjenta. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne powierzchnie ciała chorego (± 1 przyjmowanych kapsułek/dzień).	I. Obniżona średnia powierzchnia ciała (-1 kapsułka); II. Podwyższona średnia powierzchnia ciała (+1 kapsułka);
		Scenariusz nowy	3 (pc. = 1,75m ²)	3-4 (pc. = 1,38-1,62m ² ; pc. = 1,88-2,12 m ²)		
	Podstawowa	Scenariusz aktualny	7 (pc. = 1,75m ²)	6-8 (pc. = 1,38-1,62m ² ; pc. = 1,88-2,12 m ²)		
		Scenariusz nowy	7 (pc. = 1,75m ²)	6-8 (pc. = 1,38-1,62m ² ; pc. = 1,88-2,12 m ²)		
Wielkość dawki początkowej – scenariusz nowy		150 mg/m ² pc/dobę	300 mg/m ² pc/dobę	W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną zalecaną dawkę początkową na podstawie <i>ChPL Targretin 2014</i>	III. Bez niższej dawki początkowej;	
Odsetek chorych wymagających redukcji dawki		9,52%	0%	W analizę wrażliwości uwzględniono wariant w którym nie jest wymagana redukcja dawki beksarotenu.	IV. Bez obniżenia dawki z powodu działań niepożądanych;	
Długość terapii		13 miesięcy	14, 5 miesięcy	W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną długość terapii odpowiednią dla populacji w stadium zaawansowania IA-IVB na podstawie <i>Sokołowska-Wojdyło 2014</i> .	V. Długość terapii wg populacji IA-IVB;	
Koszt podania leku	Scenariusz aktualny	1 555,05 zł	6 997,71 zł	W scenariuszu aktualnym w analizie wrażliwości uwzględniono rozliczenia podanie leku w ramach świadczenia: 5.08.06.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (<i>NFZ 28/2012</i>). W scenariuszu nowym w analizie wrażliwości uwzględniono rozliczenia podanie leku w ramach świadczenia: 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (<i>NFZ 57/2014</i>).	VI. Alternatywny koszt podania leku;	
	Scenariusz nowy	1 555,05 zł	6 997,71 zł			
Wartość ryczałtu diagnostycznego		I rok: 2 756,00 zł/rok II rok: 218,73 zł/rok	±20%	W analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w „programie leczenia bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab” ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej (<i>NFZ 57/2014</i>). Ze względu na niepewność tego założenia w analizę wrażliwości uwzględniono alternatywne koszty ryczałtu diagnostycznego.	VII. Wartość ryczałtu diagnostycznego -20%; VIII. Wartość ryczałtu diagnostycznego +20%;	
Dyskontowanie: koszty		5%	0%	Zakres zmienności parametru został wyznaczony zgodnie z wytycznymi <i>AOTM 2010</i> .	IX. Brak dyskontowania kosztów.	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał w analizie tylko jedno ogólne ograniczenie dotyczące oparcia założeń na jednym małym badaniu przeprowadzonym w populacji polskiej:

„Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy jest oparcie jej założeń (m. in.: długości trwania terapii beksarotenenem, odsetek chorych z redukcją dawki, leczenie towarzyszące) o wyniki jednego retrospektywnego badania Sokołowska-Wojdyło 2014, którego autorzy wskazują, że należy mieć na uwadze, że dane z badań retrospektywnych należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, brak grup kontrolnych oraz brak randomizacji. Jednakże jednocześnie nie są dostępne wyniki długoterminowych, formalnych badań klinicznych z randomizacją, na podstawie których możliwe by było przyjęcie innych wiarygodnych założeń.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Porównywane są tak naprawdę różne formy finansowania tej samej interwencji.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Szczegółowe wyjaśnienia w rozdz. 3.1.2.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Dla przyjętego przez wnioskodawcę komparatora – TAK, ponieważ dla tej samej technologii w dwóch różnych formach finansowania nie można mówić o różnicach w efektywności klinicznej.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	nd	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w horyzoncie 13 miesięcy, powołując się na wyniki badania Sokołowska-Wojdyło 2014.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/NIE	Wyjaśnienia pod tabelą.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nd	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Koszty

W ramach kosztów leczenia działań niepożądanych nie uwzględniono kwasów tłuszczowych omega-3, ponieważ „nie znajdują się one w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. Należy jednak zwrócić uwagę, że koszt takiego preparatu może być istotny z punktu widzenia pacjenta, a zatem powinien być uwzględniony w analizie z perspektywy wspólnej. Z drugiej strony, wobec przyjęcia jako komparatora tej samej technologii medycznej z innym sposobem finansowania, koszty inne niż koszty ocenianego leku nie są kosztami różniącymi i nie wpływają na wyniki analizy.

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

W ramach walidacji wewnętrznej modelu sprawdzono zmiany wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzono zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym, a także, czy inne wartości wejściowe i założenia są zgodne z deklarowanymi źródłami. Nie stwierdzono nieprawidłowości.

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W przypadku wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, zarówno z perspektywy PPP, jak i PPP+P, scenariusz nowy jest strategią droższą i generuje dodatkowe koszty dla płatnika publicznego w wysokości [redacted]. Koszt terapii beksarotenem, w wyniku wnioskowanej zmiany sposobu i poziomu finansowania, ulega zwiększeniu o 53,5-53,6%.

W przypadku wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, zarówno z perspektywy PPP, jak i PPP+P, scenariusz nowy jest strategią [redacted] dla płatnika publicznego w wysokości [redacted]. Koszt terapii beksarotenem, w wyniku wnioskowanej zmiany sposobu i poziomu finansowania, ulega [redacted].

Tabela 46. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania scenariusza aktualnego ze scenariuszem nowym (z/bez RSS)

Perspektywa	Kategoria kosztów	Z RSS		Bez RSS	
		Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
PPP	Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty podania leku	1 555,05	1 555,05	1 555,05	1 555,05
	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	2 974,73	2 974,73	2 974,73	2 974,73
	Koszty leczenia działań niepożądanych	129,31	129,31	129,31	129,31
	Koszty łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Różnica kosztów [zł]	[redacted]		[redacted]	
PPP+P	Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty podania leku	1 555,05	1 555,05	1 555,05	1 555,05
	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	2 974,73	2 974,73	2 974,73	2 974,73
	Koszty leczenia działań niepożądanych	211,45	211,45	211,45	211,45
	Koszty łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Różnica kosztów [zł]	[redacted]		[redacted]	

4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Targretin, przy której koszty porównywanych interwencji są równe (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań), wynosi 3 232,48 zł, niezależnie od perspektywy i uwzględnienia RSS, i jest [redacted] niż proponowana przez wnioskodawcę.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Zdaniem wnioskodawcy, w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, ponieważ „przedmiotem wniosku nie jest nowa technologia, której skuteczność i bezpieczeństwo względem technologii refundowanej wymaga udowodnienia w badaniu RCT [...] Zgodnie z zapisami art. 13. ust 3 i 4 ustawy o refundacji, obliczenie ilorazów kosztów i wyników zdrowotnych ma na celu ustalenie, dla którego komparatora (technologii medycznej dotychczas refundowanej w danym wskazaniu) wartość tego ilorazu jest najkorzystniejsza. Ponieważ w rozpatrywanej sytuacji mamy do czynienia z jednym komparatorem (ta sama technologia, refundowana w inny sposób), kalkulacja tego ilorazu jest zbędna. Kalkulacja wspomnianych parametrów oraz odpowiadających im cen „progowych” – § 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia jest zasadna w przypadku, gdy nie jest możliwe jednoznaczne wykazanie wyższości lub braku różnic w wynikach zdrowotnych wnioskowanej technologii w stosunku do określonych komparatorów, co ma miejsce w przypadku braku badań RCT bezpośrednio porównujących te technologie. W takiej sytuacji nie można wykluczyć, że istnieją jednak różnice w efektach między porównywanymi technologiami i kalkulacja oraz porównanie ilorazów kosztów i efektów pozwala na wnioskowanie (choć ograniczone) dotyczące opłacalności tych technologii. Jeżeli jednak mamy sytuację, gdy występuje niewątpliwy brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami, zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia można analizę ekonomiczną ograniczyć do analizy minimalizacji kosztów. Ponieważ w analizowanym przypadku porównywane jest stosowanie produktu Targretin, uwzględniając jedynie inny sposób wyceny tej technologii, oczywiste jest, że nie ma mowy o różnicach w efektach zdrowotnych (skuteczności i bezpieczeństwie). Dlatego kalkulacja ilorazów kosztów i efektów w tej sytuacji nic nie wnosi – obliczone w analizie minimalizacji kosztów średnie koszty terapii należałoby podzielić przez taką samą wartość efektów w przypadku obu porównywanych scenariuszy i ceny zbytu netto zdefiniowane w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia byłyby identyczne, jak ceny zbytu netto określone w § 5 ust. 4 Rozporządzenia.”

Komentarz analityka: Zdaniem analityków Agencji należy zgodzić się ze stwierdzeniem, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, jednak z inną niż u wnioskodawcy argumentacją, tj. z powodu braku możliwości wskazania refundowanego komparatora, który byłby alternatywną opcją terapeutyczną. Szczegółowe omówienie tej kwestii znajduje się w rozdz. 3.1.2.

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy wrażliwości bez względu na uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka oraz perspektywę, są zgodne z wynikami analizy podstawowej, tj. nie zmieniają wnioskowania.

4.4.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na zakwestionowanie wyboru komparatora przez wnioskodawcę (rozdz. 3.1.2.), zdecydowano się przytoczyć alternatywne oszacowania wnioskodawcy, przekazane Agencji przy okazji procesu analitycznego związanego z oceną stosowania beksarotenu u pacjentów z MF i SS w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W analizie przyjęto, że monoterapia beksarotenem stanowi dalszą, dodatkową linię leczenia chorych z CTCL, która nie występuje w przypadku nieobecności tego leku. Dlatego uzyskiwana odpowiedź na beksaroten stanowi dodatkowy zysk kliniczny względem chorych, u których nie stosuje się tego leku.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, przeciętna 14,5 miesięczna terapia beksarotenem, wiąże się, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z kosztami na poziomie 171,2 tys. zł i efektem w postaci 1,1063 zyskanych lat życia w stanie odpowiedzi, co odpowiada 1,0953 zyskanym latom życia w stanie odpowiedzi skorygowanym o jakość. Obliczony na tej podstawie współczynnik CUR, a zarazem ICUR wyniósł 156 261 zł

(wyniki bez RSS). Cena progowa (cena zbytu netto) dla produktu Targretin, oszacowana względem progu opłacalności na poziomie 111 381 zł, wyniosła 3 581,80 zł⁴.

Poniżej przytoczono także wyniki obliczeń własnych Agencji (w postaci cen progowych) wykonane na potrzeby oceny stosowania beksarotenu u chorych z SS i MF w ramach chemioterapii niestandardowej (sprawa AOTM-BP-431-25/2014). Zestawiono koszty terapii beksarotenu oraz kilku schematów chemioterapii, jakie mogą być zastosowane w ocenianej populacji pacjentów, w przypadku braku dostępu do beksarotenu, a w standardach leczenia rozważane jako leczenie kolejnej linii – po lekach o innym mechanizmie działania niż chemioterapia (gemcytabina w monoterapii, doxorubicyna liposomalna (niepegylowana) w monoterapii, a także polichemioterapia CHOP, EPOCH, CC i FC).

Tabela 47. Ceny progowe beksarotenu względem opcji terapeutycznych

Opcja terapeutyczna	Cena progowa [PLN]
vs ECHOP	243,35
vs CHOP	251,14
vs FC	489,12
vs CC	212,79
vs gemcytabina	79,18
vs liposomalna doxorubicyna (niepegylowana)	1282,11

Ceny progowe (cena zbytu netto) dla beksarotenu, względem terapii opcjonalnych, tj. ceny, przy których koszty terapii beksarotenu zrównują się z kosztami stosowania opcji terapeutycznych oszacowano na 1282,11 PLN względem liposomalnej doxorubicyny do nawet 79,18 PLN względem terapii gemcytabiną. Wyznaczone ceny progowe dla beksarotenu należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze fakt, iż żadna z analizowanych opcji terapeutycznych nie może zostać uznana za równoważną, mogącą zastąpić beksaroten w praktyce klinicznej.

Nie było możliwe wykonanie żadnych oszacowań dla wskazanych opcji terapeutycznych, tj. leków zawierających substancje czynne denileukin difityks, vorinostat, romidepsin, ponieważ nie udało się ustalić ceny tych produktów. Ministerstwo Zdrowia nie dysponowało takimi danymi. Nie odnaleziono także oficjalnych cen leków w innych krajach europejskich.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy miała na celu oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Targretin (beksaroten) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z projektem ocenianego programu lekowego populacja docelowa obejmować ma dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą dla zespołu Sézary’ego (w oparciu o cytometrię) lub ziarniniaka grzybiastego (diagnoza kliniczna poparta albo badaniem PCR albo badaniem wycinka skóry) w stadium zaawansowania choroby IB lub powyżej według klasyfikacji TNM określającej stadium zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T. Dodatkowym kryterium włączenia do programu jest progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem lub interferonem, nawrót choroby po okresie remisji wywołanej

⁴ Nie przeprowadzono aktualizacji obliczeń względem aktualnego progu opłacalności, gdyż otrzymana cena byłaby wyższa od zaprezentowanej i stosowanej obecnie w rozliczaniu leku w ramach chemioterapii niestandardowej.

wcześniejszym leczeniem lub nieakceptowalna toksyczność leczenia metotreksatem i interferonem w pierwszej linii.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż rocznie terapię w ramach PL będzie rozpoczynać [redacted] chorych z nowo rozpoznanyMF i SS w danym roku. [redacted]

Założono, że oprócz grupy 60 chorych mogących od razu otrzymać leczenie w momencie wdrożenia programu, pozostali chorzy (30-40) będą rozpoczynać leczenie w ramach programu stopniowo w ciągu całego roku (kwartalnie).

W analizie przyjęto założenie, że wielkość populacji w scenariuszu nowym i starym będzie taka sama. Wnioskodawca przypuszcza, że zadziała wzajemne znoszenie się mechanizmów:

- wdrożenie programu lekowego dedykowanego dla beksarotenu zwiększy jego dostępność i więcej chorych będzie otrzymywać takie leczenie,
- program lekowy wprowadza zawężenie populacji docelowej (zgodnej z ChPL) do chorych w stadium zaawansowania choroby 1B i powyżej według klasyfikacji TNM (charakter świadczenia „chemioterapia niestandardowa” dopuszcza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie można zatem wykluczyć, że finansowanie beksarotenu w innej formie, niż program lekowy, byłoby możliwe także w 1 linii leczenia CTCL, co może zwiększać przyrost liczby leczonych tych lekiem w scenariuszu aktualnym).

Za realnością poczynionych założeń przemawiają wg wnioskodawcy następujące fakty:

- otrzymane liczebności chorych włączanych do wnioskowanego programu leczenia wiarygodnie przekładają się na dane dotyczące liczby złożonych wniosków o chemioterapię niestandardową z beksarotenenem z okresu po ukazaniu się rekomendacji nr 186/2013 Prezesa AOTM, tj. w sytuacji, gdy utrzyma się obecne tempo wzrostu liczby terapii beksarotenenem we wskazaniu MF i SS (w okresie styczeń-wrzesień 35 wniosków) pod koniec roku będzie złożonych ponad 50 wniosków;
- ustalona liczba chorych corocznie włączanych do programu jest zbliżona do zapadalności na MF i SS w Polsce, tj. 39-42 przypadki w latach 2015-2017; biorąc pod uwagę, że jedynie część z nowo zdiagnozowanych chorych w danym roku będzie kwalifikować się do terapii beksarotenenem oraz, że część z włączanych do terapii beksarotenenem chorych stanowią pacjenci z nawrotem choroby już po wcześniejszym leczeniu z rozpoznaniem MF i SS w poprzednich latach, oszacowana liczebność populacji chorych włączanych do programu w kolejnych latach wydaje się być realna.

W celu określenia wielkości populacji pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek, wnioskodawca przeprowadził oszacowania w sposób dwojaki, przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 48. Sposoby szacowania przez wnioskodawcę wielkości populacji pacjentów, którzy kwalifikują się potencjalnie do leczenia beksarotenenem

I sposób	II sposób
<ul style="list-style-type: none"> • rzeczywiste dane o rocznej zapadalności na CTCL w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów dla wskazania ICD-10 C84 – 237 przypadków w 2011 r.; • aktualną liczebność całkowitej populacji z ziarniniakiem grzybiastym i chorobą Sézary'ego zaczerpnięto z Rekomendacji Prezesa AOTM nr 198/2014 (AOTM 198/2014) – 630 chorych z SS i MF w Polsce • udział chorych z ziarniniakiem grzybiastym oraz chorobą Sézary'ego wśród chorych objętych rozpoznaniem C84 w klasyfikacji ICD-10 oszacowano na podstawie publikacji <i>Gałązka 2007</i>, w którym przedstawiono faktyczne dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych – 30 przypadków MF i SS w 2006 r.; • liczebność całkowitej populacji chorych z MF i SS w 2015 roku jest sumą liczebności chorych z MF i SS w 2014 roku (dane z AOTM 198/2014) oraz rocznej zapadalności oszacowanej na podstawie badania <i>Gałązka 2007</i>, dla pozostałych lat wykonano analogiczne obliczenia; • odsetek chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu leczenia za pomocą beksarotenu jest średnią 	<ul style="list-style-type: none"> • wartość chorobowości na chłoniaki skórne T-komórkowe została zaczerpnięta z „Raportu skróconego ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013. Beksaroten (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7” (AOTM-DS-431-34/2013) - 0,0016%; • odsetek chorych z MF i SS ustalono na podstawie badania <i>Sokołowska-Wojdyło 2013</i> - 72,5%; • odsetek chorych z MF i SS powyżej 18 roku życia zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów - 94,37%; • odsetek chorych z CTCL, którzy przyjmują leczenie i znajdują się w stopniu zaawansowania IB i powyżej wyznaczono w oparciu o wyniki badania ankietowego - 53,50%.

z odsetków wskazanych przez AOTM w AOTM 198/2014 – 25-30%.	
<p>Ograniczenia wg wnioskodawcy:</p> <p>Założono, że każdy pacjent z MF i SS kwalifikujący się do leczenia beksarotenem, mógłby taką terapię otrzymać; jednakże nie zostały przedstawione kryteria kwalifikacji jakimi kierował się ekspert kliniczny dokonując oszacowania</p>	<p>Ograniczenia wg wnioskodawcy:</p> <p>Uwzględnione zostały kryteria kwalifikacji zawarte w PPL Targretin 2014, jednakże dostępne źródła nie są w pełni przekonywujące. Wątpliwości budzi szeroki przedział zidentyfikowanych w dostępnych źródłach odsetków chorych z MF i SS wśród chorych z CTCL, znacznie różniące się odpowiedzi ekspertów klinicznych w zakresie odsetka chorych z CTCL znajdujących się w stadium zaawansowania IB i powyżej oraz aktualność odnalezionej wartości wskaźnika chorobowości.</p>

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P).

Horyzont czasowy

Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 01 stycznia 2015 roku. Wyniki analizy przedstawiono w ujęciu rocznym, dla lat: 2015, 2016 i 2017.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym, w którym terapia beksarotenem finansowana jest nadal w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wskazaniu obejmującym MF i SS, i nowym, w którym produkt leczniczy Targretin będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego dla pacjentów w stadium zaawansowania choroby IB lub powyżej według klasyfikacji TNM określającej stadium zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T. Dodatkowym kryterium włączenia do programu jest progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem lub interferonem, nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem lub nieakceptowalna toksyczność leczenia metotreksatem i interferonem w pierwszej linii.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Targretin obejmują:

- ustalenie kategorii odpłatności „bezpłatny”, ze względu na założenie refundacji leku w ramach PL,
- utworzenie nowej grupy limitowej, co wnioskodawca uzasadnia brakiem refundowanych leków o zbliżonym do beksarotenu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania oraz brakiem odpowiedników preparatu Targretin refundowanych w rozważanym wskazaniu;

-

(szczegółowy opis w rozdz. 6.)

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywaną wielkością populacji docelowej.

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano założenia i oszacowania kosztów ustalone w ramach analizy ekonomicznej (rozdz. 4.2.).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca jako jedyne ograniczenie analizy wskazuje, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, konieczność oparcia założeń analizy (m. in.: długości trwania terapii beksarotenem, odsetek chorych z redukcją dawki, leczenie towarzyszące) na wynikach jednego retrospektywnego badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowania oparto na opinii 2 ekspertów klinicznych, co oznacza duży stopień niepewności. Założono brak zmiany w wielkości populacji leczonej beksaroteniem w s. nowym w stosunku do s. istniejącego, co także jest obarczone dużym stopniem niepewności. Wnioskodawca nie przytoczył np. danych z innych krajów, gdzie oceniana technologia jest refundowana na podobnych zasadach – jaki odsetek pacjentów jest leczonych danym lekiem. Brak jednak dobrych danych epidemiologicznych do weryfikacji. (komentarz analityka pod tabelą)
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	nd	Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie rozważał możliwości przejęcia przez oceniany lek rynku innych leków stosowanych w CTCL. Przyjęto założenie, że nowy sposób finansowania leku nie zwiększy populacji leczonej ponad tą, która aktualnie jest leczona ocenianym lekiem w ramach świadczenia ChN.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	W AE, podobnie jak w BIA, przyjętym komparatorem był ten sam lek tylko z innym sposobem finansowania. W AKL natomiast wnioskodawca w ogóle nie uwzględnił komparatora.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Założenia dotyczące aktualnej sprzedaży wnioskowanego leku (stosowanego w ramach ChN) wnioskodawca oparł o dane NFZ. W przypadku przyszłej sprzedaży wnioskodawca założył taki sam poziom jak aktualnie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	nd	Lek ma być dostępny dla pacjenta w ramach PL, a więc bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie zidentyfikowano pominiętych kategorii kosztowych.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	Wnioskodawca nie odniósł się do kwestii przekroczenia budżetu na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

Komentarz analityka: Należy zauważyć, że ustalona wielkość populacji docelowej oraz jej niezmiennosc w scenariuszu istniejącym oraz nowym jest wartością bardzo niepewną.

Po pierwsze wielkość populacji docelowej ustalona została arbitralnie w oparciu o opinie dwóch ekspertów klinicznych, co zawsze jest obciążone pewnym stopniem niepewności, gdyż stanowi subiektywną ocenę danej osoby. W opinii konsultantów krajowych z dz. hematologii i dermatologii, do których zwróciła się Agencja, w ramach PL będzie leczonych 40-50 pacjentów rocznie.

Z danych przekazanych przez NFZ, dotyczących wydawania zgód i finansowania terapii beksarotenenem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, wynika, iż w okresie styczeń-październik wydano zgodę na leczenie 30 unikalnych pacjentów i jest to kilkukrotny wzrost w porównaniu z latami poprzednimi. Trudno jednakże przewidzieć, kiedy i na jakim poziomie sytuacja się ustabilizuje.

Największa niepewność związana jest jednak z założeniem o braku wzrostu liczby leczonych beksarotenenem pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o uruchomieniu dedykowanego PL. Zdania konsultantów krajowych z dz. hematologii i dermatologii są w tej kwestii podzielone. Ponadto, w kontekście braku odpowiedniej alternatywy, zakłada się, że bardzo mały odsetek pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do terapii, rzeczywiście z niej skorzysta (30-40 osób z ponad 200).

Warto także zwrócić uwagę na niespójność oszacowań wielkości populacji z deklarowanymi dostawami leku na kolejne lata (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym). We wniosku deklaruje się dostawy na poziomie [] opakowań leku rocznie ([]), co daje [] pacjentoterapii rocznych, przy założeniu stałej dawki, określonej w analizie jako podstawowa.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższej tabeli zebrano oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji pacjentów w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	<ul style="list-style-type: none"> I sposób: w latach 2015-2017 odpowiednio 184, 195 oraz 207 pacjentów II sposób: 226 osób rocznie w latach 2015-2017
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	<p>Włączani do PL:</p> <p>Rok 1: 95 (90-100)</p> <p>Rok 2: 35 (30-40)</p> <p>Rok 3: 35 (30-40)</p>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<p>Liczba leczonych pacjentów:</p> <p>Rok 1: 95 (90-100)</p> <p>Rok 2: 130 (120-140)</p> <p>Rok 3: 70 (60-80)</p> <p>Liczba pacjentoterapii:</p> <p>Rok 1: 82 (79-85)</p> <p>Rok 2: 130 (120-140)</p> <p>Rok 3: 70 (60-80)</p>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	35 (30-40) rocznie rozpoczynających leczenie
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	<p>Począwszy od 2012 do początku września 2014 roku łącznie wpłynęło 50 ± 5 wniosków, z czego zostało zaakceptowanych łącznie 42 ± 5 wnioski, w tym aż 26 wniosków od stycznia 2014 roku.</p> <p><u>Komentarz analityka</u>: Należy mieć na uwadze, że liczba wniosków lub zgód nie odpowiada liczbie leczonych pacjentów, gdyż jeden wniosek może dotyczyć więcej niż jednego pacjenta, a poza tym wniosek może dotyczyć zarówno rozpoczęcia leczenia, jak i jego kontynuacji, w związku z czym jeden pacjent może być ujęty w kilku wnioskach/zgodach.</p>

Zgodnie z najnowszymi danymi przekazanymi przez NFZ, w okresie styczeń – październik wydano 58 zgód na leczenie beksarotenenem 30 pacjentów, w tym 24 z rozpoznaniem MF i 6 – SS. Łącznie, w latach 2010-2014 wydano zgody na leczenie 54 pacjentów (szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 2.5.4.).

Oszacowanie **aktualnych rocznych wydatków** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia wnioskodawca oparł o informację pochodzącą z Rekomendacji nr 198/2014 Prezesa AOTM z dnia 18 sierpnia 2014 roku w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, zgodnie z którą w I połowie 2014 roku na leczenie 20 pacjentów wydano prawie 935 000 zł. Na podstawie tych danych oszacowano, że w ciągu całego roku wartość świadczeń związanych z leczeniem beksarotenenem sfinansowanych przez NFZ będzie co najmniej dwa razy wyższa i wyniesie blisko 1 870 000 zł.

Komentarz analityka: Zgodnie z najnowszymi danymi przekazanymi przez NFZ, w okresie styczeń – październik przeznaczono na leczenie beksarotenenem w ramach ChN prawie 1 614 tys. zł (szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 2.5.4.).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oszacowań dla scenariusza istniejącego, zakładającego finansowanie leku Targretin dla populacji docelowej w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty leku Targretin			
Leczenie towarzyszące			
Pozostałe koszty			
ŁĄCZNIE	7 470 700	3 878 600	3 446 000
Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta			
Koszty leku Targretin			
Leczenie towarzyszące			
Pozostałe koszty			
ŁĄCZNIE	7 476 900	3 881 900	3 448 800

* - wyniki łączne stanowią zaokrąglenie do pełnych setek

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oszacowań kosztów dla scenariusza nowego, zakładającego finansowanie leku Targretin dla populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Z RSS			Bez RSS		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
Koszty leku Targretin						
Leczenie towarzyszące						
Pozostałe koszty						
ŁĄCZNIE	7 167 200*	3 735 800*	3 311 400*	11 452 600*	5 970 800*	5 291 800*
Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta						
Koszty leku Targretin						
Leczenie towarzyszące						
Pozostałe koszty						
ŁĄCZNIE	7 173 400*	3 739 100*	3 314 300*	11 458 700*	5 974 000*	5 294 700*

* - wyniki łączne stanowią zaokrąglenie do pełnych setek

Szacowane łączne wydatki ponoszone na leczenie beksarotenenem, w latach 2015-2017, niezależnie od perspektywy, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **7,47 mln zł** do **3,45 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym - na poziomie: **7,17-3,31 mln zł** rocznie, w przypadku uwzględnienia RSS i **11,45-5,29 mln zł** bez RSS.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Targretin oszacowano na [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym przy uwzględnieniu RSS i [redacted] bez RSS, bez względu na przyjętą perspektywę. Pozostałe koszty towarzyszące terapii beksarotenenem wyniosły zarówno w scenariuszu aktualnym jak i w scenariuszu nowym tyle samo, w zgodnych perspektywach.

W poniższej tabeli zestawiono inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów		Z RSS			Bez RSS		
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
	Koszty leku Targretin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Leczenie towarzyszące	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ŁĄCZNIE	-303 500	-142 800	-134 600	+3 981 900	+2 092 200	+1 845 800
	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta						
	Koszty leku Targretin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Leczenie towarzyszące	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ŁĄCZNIE	-303 500	-142 800	-134 500	+3 981 800	+2 092 100	+1 845 900

* - wyniki łączne stanowią zaokrąglenie do pełnych setek

Wyniki analizy wskazują, iż, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej, przy uwzględnieniu RSS, łączne wydatki na leczenie beksarotenenem pacjentów z SS i MF zmniejszą o **0,30 mln zł**, **0,14 mln zł** i **0,13 mln zł** (zmiana od -4,1 do -3,9% rocznie), odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 r., natomiast bez uwzględniania RSS wzrosną o, odpowiednio, **3,98 mln zł**, **2,09 mln zł** i **1,85 mln zł** (zmiana od +53,3% do +53,5% rocznie).

Inkrementalne wydatki, w latach 2015, 2016 i 2017, przypadające tylko na produkt Targretin, w związku ze zmianą sposobu finansowania beksarotenu, wyniosą, według oszacowań, od [redacted] rocznie. Uwzględnienie RSS pozwoli uzyskać [redacted] prognozowanych wydatków na oceniany lek względem scenariusza istniejącego [redacted] rocznie.

W poniższej tabeli zestawiono inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantów skrajnych.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria kosztów		Z RSS			Bez RSS		
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
	Koszty leku Targretin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ŁĄCZNIE	-291 900	-123 600	-115 400	+3 829 800	+1 828 500	+1 582 100
	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta						
	Koszty leku Targretin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ŁĄCZNIE	-291 900	-123 600	-115 300	+3 829 900	+1 828 500	+1 582 200
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
	Koszty leku Targretin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ŁĄCZNIE	-315 000	-162 000	-153 700	+4 133 900	+2 355 900	+2 109 600
	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta						
Koszty leku Targretin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

ŁĄCZNI	-315 100	-162 100	-153 700	+4 133 800	+2 355 800	+2 109 600
---------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

* - wyniki łączne stanowią zaokrąglenie do pełnych setek

Wyniki wariantu minimalnego analizy wskazują, iż, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej, przy uwzględnieniu RSS, łączne wydatki na leczenie beksarotenem pacjentów z SS i MF zmniejszą się o **0,29 mln zł, 0,12 mln zł i 0,115 mln zł**, odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 r., natomiast bez uwzględnienia RSS wzrosną o, odpowiednio, **3,83 mln zł, 1,83 mln zł i 1,58 mln zł**.

Inkrementalne wydatki, w latach 2015, 2016 i 2017, przypadające tylko na produkt Targretin, w związku ze zmianą sposobu finansowania beksarotenu, wyniosą, według oszacowań, od [redacted] rocznie. Uwzględnienie RSS pozwoli uzyskać [redacted] prognozowanych wydatków na oceniany lek względem scenariusza istniejącego [redacted] rocznie.

Wyniki wariantu maksymalnego analizy wskazują, iż, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej, przy uwzględnieniu RSS, łączne wydatki na leczenie beksarotenem pacjentów z SS i MF zmniejszą się o **0,32 mln zł, 0,16 mln zł i 0,15 mln zł**, odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 r., natomiast bez uwzględnienia RSS wzrosną o, odpowiednio, **4,13 mln zł, 2,36 mln zł i 2,11 mln zł**.

Inkrementalne wydatki, w latach 2015, 2016 i 2017, przypadające tylko na produkt Targretin, w związku ze zmianą sposobu finansowania beksarotenu, wyniosą, według oszacowań, od [redacted] rocznie. Uwzględnienie RSS pozwoli uzyskać [redacted] prognozowanych wydatków na oceniany lek względem scenariusza istniejącego [redacted] rocznie.

Komentarz analityka: [redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z powodu ograniczeń czasowych nie przeprowadzono obliczeń własnych, należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowanie z analizy wpływu na budżet może się zmienić, jeśli weźmiemy pod uwagę, że w ramach PL będzie leczonych beksarotenem więcej pacjentów niż dotychczas w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku pacjentów nie leczonych w scenariuszu istniejącym beksarotenem w ramach ChN, wcześniej zostanie włączona w ich schemat leczenia chemioterapia systemowa, którą leczeni beksarotenem w ramach PL mogą otrzymać na późniejszym etapie choroby i leczenia. Powyższe oznacza, że koszt beksarotenu w ramach PL będzie w całości dodatkowym kosztem dla płatnika, bez względu na zaimplementowanie RSS.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 55. Założenia mechanizmu podziału ryzyka –wg informacji dołączonych do wniosku [zł]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwzględnienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka [redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jedyny ekspert, który przesłał swoją opinię, Konsultant Krajowy w dz. dermatologii, nie zgłosił uwag do projektu programu lekowego zaproponowanego przez wnioskodawcę.

Uwagę analityków Agencji zwrócił fakt odmiennego niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego początkowego dawkowania leku Targretin w programie, tj. zamiast 300 mg/m², proponuje się rozpoczęcie leczenia od dawki o połowę mniejszej przez pierwsze 14 dni, a dopiero potem zwiększenie jej do 300 mg/m². Zdaniem KK Maj jest to jednak zgodne z doświadczeniami i badaniami klinicznymi m.in. Gniadeckiego i wsp.⁵, którzy opracowali algorytm leczenia beksarotenu u pacjentów z CTCL, natomiast w opinii KK Wołowca eskalacja dawki beksarotenu od niższej niż w ChPL do docelowej jest uzasadniona z uwagi na możliwe działania niepożądane leku, głównie znaczną hiperlipidemię wymagającą korekcji farmakologicznej.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.)

- Pubmed;
- Embase;
- National Guideline Clearinghouse;
- Trip DataBase (zastosowano filtr: guidelines).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Committee for Standards in Haematology (BSCH), Prescrire International, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Polska Unia Onkologii (PUO, Polska), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), National Cancer Institute (NCI), Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI), Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), European Cancer Observatory (ECO). Zastosowano następujące słowa kluczowe: Mycosis fungoides, MF, Sezary Syndrome, SS, Cutaneous T Cell Lymphoma, CTCL.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych uwzględniających ocenianą technologię, w tym 2 polskie oraz zalecenia wydane przez Prescrire.

W odnalezionych wytycznych beksaroten, w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m², pojawia się zarówno w I jak i II linii leczenia, praktycznie we wszystkich stadiach choroby, jako jedna z opcji terapeutycznych. Wymieniany jest bezpośrednio obok IFN- α , romidepsinu, vorinostatu czy denileukin diffitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, w celu opóźnienia jej zastosowania. Może być stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z interferonem alfa, PUVA, fotoferezą lub radioterapią.

Polskie zalecenia Polskiej Unii Onkologii z 2013 r., w części poświęconej leczeniu MF i SS, wymieniają beksaroten jako opcję terapeutyczną w I linii leczenia systemowego, w skojarzeniu z PUVA (MF) lub fotoferezą pozaustrojową (SS)

Wytyczne Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 r. rekomendują beksaroten jako potencjalną opcję terapeutyczną leczenia I i II linii dla pacjentów chorych na: MF opornych

⁵ Gniadecki R., Assaf C., Bagot M. et al. „The optimal use of beksaroten in cutaneous T-cell lymphoma”; Br J Dermatol 2007; 57:433-40

na leczenie, we wszystkich stadiach IA-IIA, IIB-IVB, III; oraz SS w stadium III, IVA. Zaleca się stosować beksaroten w monoterapii lub skojarzyć z PUVA lub fotoferezą pozaustrojową i INFα.

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

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

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 4.2014	Chłoniaki niezziarnicze	b.d.	<p>Beksaroten został wymieniony jako jedna z opcji leczenia miejscowego ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sezary'ego, natomiast lek w postaci stosowanej ogólnoustrojowo, zalecany jest jako element leczenia ogólnoustrojowego chorych z zaawansowanymi postaciami MF i SS. Beksaroten został wymieniony w wytycznych NCCN dotyczących leczenia ogólnoustrojowego w pierwszej kolejności, przed interferonami, inh bitorami deacetylazy histonowej, pozaustrojową fotoferezą oraz metotreksatem.</p> <p>Wytyczne zalecają zastosowanie beksarotenu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w formie do stosowania na skórę - w przypadku terapii miejscowej ograniczonych zmian skórnych (I linia leczenia stadium IA); doustnego w monoterapii (obok innych retinoidów, interferonów, inhibitorów HDAC, ECP i metotreksatu) – w przypadku II linii leczenia stadium IB-IIA, I linii stadium IIB, I linii w stadium III, I linii stadium IV (SS) doustnego w skojarzeniu z fototerapią lub IFN i/lub fotoferezą (obok fototerapii z IFN/ECP, TSEB z ECP, ECP z IFN) – w przypadku II linii leczenia stadium IB-IIA, I linii stadium IIB, II linii w stadium III, I linii stadium IV (SS)
PUO 2013, Polska	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych	bd	<p>Beksaroten w postaci doustnej, rekomendowany jest w dawce 300 mg/m², w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorych z MF we wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) opornych na leczenie (I linia leczenia systemowego, po niepowodzeniu PUVA), w skojarzeniu z PUVA (obok skojarzeń PUVA z acytretyną, izotretynoiną lub IFN-a); chorych z MF w stopniu IIB–IVB, w I linii leczenia systemowego (obok IFN-a); u pacjentów w stopniu IIB–III leczenie systemowe rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksarotenem, IFN-a lub MTX. chorych z SS (leczenie z wyboru), w skojarzeniu z fotoferezą pozaustrojową (obok samej ECP, skojarzenia ECP z IFN-a); chorych z zaawansowaną postacią SS, w I linii leczenia systemowego (obok IFN-a, romidepsinu, denileukin diftotox) <p>Odpowiedź na beksaroten obserwuje się po 2–4 miesiącach. W trakcie terapii beksarotenem należy monitorować gospodarkę lipidową oraz hormony tarczycy</p>
DCOG 2013, Niemcy	Chłoniaki skórne	bd	<p>Beksaroten miejscowo w skojarzeniu z z PUVA zaleca się w I linii leczenia MF w stadium III – IVB, w skojarzeniu z INFα – w stadium IIB. W II linii leczenia MF w stadium IB–IIA zaleca się beksaroten miejscowy w skojarzeniu z PUVA lub doustny w monoterapii; w stadium IIB-IVB zaleca się doustny beksaroten i radioterapię (soft radiotherapy) w przypadku guzów.</p> <p>W terapii SS, beksaroten rekomenduje się zarówno w I linii, w skojarzeniu z ECP lub PUVA, jak i w II linii, w monoterapii.</p> <p>Beksaroten pojawia się także w II linii leczenia CD30⁺ LPD, w przypadku nawracających wieloogniskowych zmian, z możliwością spontanicznej remisji, obok gemcytabiny i IFNα.</p>
ESMO (Willemze 2013)	Diagnostyka, leczenie i obserwacja pierwotnych chłoniaków skóry	oparte na przeglądzie systematycznym	<p>Wytyczne wskazują PUVA w skojarzeniu z retinoidami (w tym z beksarotenem), obok skojarzenia beksarotenu z interferonem oraz PUVA z interferonem, jako jedną z metod leczenia ziarniniaka grzybiastego po niepowodzeniu leczenia miejscowego. Inne leki, w tym denileukin diftotox lub inhibitory deacetylazy histonów zostały wymienione jako opcje uznane przez amerykańską FDA, jednak jeszcze nie zarejestrowane w Europie.</p>
U.K. consensus 2013, Wik.	Stosowanie beksarotenu u pacjentów	przegląd literatury i konsensus ekspertów	<p>Ustalono protokół leczenia dla beksarotenu oraz strategię monitorowania działań niepożądanych (dot. trzustki, lipidów, wątroby, wyników krwi, kinazy kreatyninowej, glukozy, nieprawidłowy poziom amylazy). Tydzień przed rozpoczęciem przyjmowania beksarotenu należy przyjmować</p>

Brytania	z CTCL		fenofibrat w dawce 160-200 mg/dzień, alternatywą jest rowustatin. Rekomendowaną inicjującą dawką beksarotenu jest 150 mg/m ² /dzień, przyjmowana z lewotyrosyną w dawce 25-50 µg. Po tygodniu od rozpoczęcia leczenia powinno się wykonać kontrolne badania krwi, powtarzając co 2 tyg do momentu gdy wyniki będą stabilne. Po 4 tyg. przyjmowania dawki inicjującej powinno się zwiększyć dawkę do 300 mg/m ² /dobę. W wypadku wystąpienia działań niepożądanych (zależnych od dawki) należy zredukować dawkę, zazwyczaj o 75 mg/dzień. Terapię należy kontynuować co najmniej przez 6 miesięcy pod warunkiem, że brak działań niepożądanych lub progresji choroby. W przypadku spadku odpowiedzi można zwiększyć dawkę nawet do 650 mg lub wprowadzić terapię wspomagającą: PUVA, α-interferon, metotreksat denileukin difitox lub ECP. Beksaroten powoduje złożoną dyslipidemię (wzrost TG, LDL oraz spadek HDL).
USCLC 2011, USA	Postępowanie w SS	przegląd literatury	Beksaroten jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w SS, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z PUVA lub EBRT, a także z ECP.
PLRG 2010, Polska	Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry	oparte na dostępnych europejskich i światowych rekomendacjach oraz na doświadczeniu polskich ośrodków dermatologicznych i hematologicznych w zakresie leczenia chłoniaków skóry.	Beksaroten w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m ² p.c. stanowi potencjalną opcję terapeutyczną leczenia I (skojarzenie z PUVA, fotoforezą pozaustrojową lub IFNa) i II linii (monoterapia we wczesnych stadiach i skojarzenie z IFN-a i ECP w późniejszych stadiach) dla pacjentów chorych na MF opornych na leczenie, we wszystkich stadiach IA-IIA, IIB-IVB, III; oraz SS w stadium III, IVA. Odpowiedź na beksaroten obserwuje się po 2–4 miesiącach. W trakcie terapii tym lekiem konieczne jest monitorowanie gospodarki lipidowej oraz hormonów tarczycy.
EORTC 2006, Świat	Leczenie MF i SS	konsensus	Stadium I i IIA MF: beksaroten jako II linia leczenia w połączeniu z PUVA (poziom dowodu C4) lub w monoterapii (poziom dowodu B 1b) Stadium IIB i III MF: beksaroten jako II linia leczenia (poziom dowodu B 2b) Stadium IV MF: beksaroten (poziom dowodu B 2b) SS: beksaroten jako II linia leczenia (poziom dowodu B 2b). W wytycznych zaznaczono, że w zaawansowanym stadium choroby żadna ze stosowanych terapii nie ma w pełni udowodnionego wpływu na wyniki zdrowotne, natomiast powinno się dążyć do poprawy QoL pacjentów.
Prescrire 2004	Bexarotene	bd	- Istniejące rodzaje terapii CTCL nie mają wpływu na przeżycie pacjentów - W dwóch badaniach (bez grup kontrolnych) włączano pacjentów po niepowodzeniu po leczeniu ogólnym, we wczesnym stadium choroby oraz w zaawansowanym (58 i 94 pacjentów). Jakość dowodów z tych badań jest słaba (brak standardowych punktów końcowych dla skuteczności czy licznych modyfikacji protokołów). Optymalne dawkowanie nie jest ustalone. Nie ma dostępnych badań porównawczych, zaś porównania pośrednie są często wprowadzające w błąd. - U niemal wszystkich pacjentów leczonych beksarotenenem występowały działania niepożądane (hiperlipidemia, niedoczynność tarczycy, leukopenia, anemia, niepotwierdzone ryzyko zaćmy); - W praktyce beksaroten jest wysoko toksycznym lekiem z niepewną skutecznością – brak powodów do stosowania go. - Wg autorów beksaroten nie powinien być zarejestrowany na podstawie tak słabych dowodów.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych dla beksarotenu poprzez przeszukanie i przeanalizowanie serwisów internetowych organizacji takich jak: CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medicines Consortium), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) oraz HAS (Haute Autorité de Santé) i innych.

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

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne dla technologii wnioskowanej (beksaroten)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2002, Szkocja	Refundacja preparatu Targretin w ramach NHS	<u>Zalecenia:</u> Beksaroten jest rekomendowany do stosowania w II linii leczenia w zaawansowanym stopniu choroby (IIb, III) u pacjentów z niepowodzeniem terapii miejscowej i przynajmniej jednym leczeniu ogólnym.
HAS 2012, Francja	Refundacja preparatu Targretin w ramach National Health Insurance	<u>Zalecenia:</u> La Commission de la Transparence Haute Autorite de Sante wydała pozytywną rekomendację odnośnie produktu leczniczego Targretin (kapsułki) w leczeniu objawów skórnych zaawansowanego stadium chłoniaka skórniego z komórek T u pacjentów opornych na co najmniej jedno leczenie układowe. Lek ma być dostępny w aptekach otwartych ze 100% refundacją.

Szkocka agencja SMC w roku 2002 wydała pozytywną rekomendację dla zastosowania beksarotenu u chorych na zaawansowanego chłoniaka T-komórkowego skóry (stadia IIb lub III), u których leczenie miejscowe oraz co najmniej jedno leczenie systemowe było nieskuteczne.

Eksperti HAS eksperti w swoim stanowisku z dnia 22 marca 2012 r. wydali pozytywną rekomendację dla beksarotenu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego chłoniaka T-komórkowego skóry, po niepowodzeniu co najmniej jednego leczenia systemowego, przyjmując stopę refundacji na poziomie 100%.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 58. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące wnioskowanych wskazań - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	NCCN 4.2014				do stosowania w I i II linii leczenia
	Polska	PUO 2013				do stosowania w I linii leczenia
	Niemcy	DCOG 2013				do stosowania w I i II linii leczenia
	Europa	ESMO 2013				terapia skojarzona
	Wlk. Brytania	U.K. consensus 2013				protokół leczenia dla beksarotenu oraz strategia monitorowania
	USA	USCLC 2011				Monoterapia i terapia skojarzona
	Polska	PLRG 2010				do stosowania w I i II linii leczenia
	Świat	EORTC 2006				do stosowania w II linii leczenia
	Świat	Prescrire 2004				Jakość dowodów z badań jest słaba. W praktyce beksaroten jest wysoko toksycznym lekiem z niepewną skutecznością – brak powodów do stosowania go.
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2002				do stosowania w II linii leczenia, 100% refundacji
	Francja	HAS 2012				do stosowania w II linii leczenia, 100% refundacji

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 59. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Belgia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Bułgaria	nie		lek nie podlega refundacji	
Cypr	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Czechy	nie		lek nie podlega refundacji	
Dania	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Estonia	nie		lek nie podlega refundacji	
Finlandia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Francja	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Grecja	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Hiszpania	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Holandia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Irlandia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Islandia	nie		zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Liechtenstein	nie		lek nie podlega refundacji	
Litwa	nie		lek nie podlega refundacji	
Luksemburg	nie		zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Łotwa	nie		lek nie podlega refundacji	
Malta	nie		lek nie podlega refundacji	
Niemcy	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Norwegia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Portugalia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Rumunia	nie		lek nie podlega refundacji	
Słowacja	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Słowenia	nie		lek nie podlega refundacji	
Szwajcaria	nie		lek nie podlega refundacji	
Szwecja	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Węgry	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Wielka Brytania	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	
Włochy	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Targretin jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest refundowany na poziomie 100%.

Rozpatrywany lek jest finansowany w Grecji, Portugalii, na Słowacji, Węgrzech w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁶ (w tabeli oznaczone czcionką bold), a pozostałych nie jest finansowany ze

⁶ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/- 15% PKB *per capita* Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100.% odpłatnością.

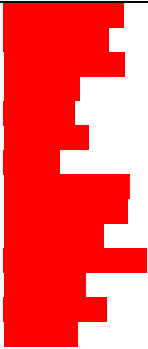
11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 3 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 5 grudnia 2014 r. uzyskano 2 stanowiska, które zestawiono w poniższej tabeli. Wykorzystano także 2 opinie ekspertów do którzy nadesłali swoje opinie do tematu procedowanego przez Agencję w sierpniu 2014 r. do Raportu Nr: AOTM-BP-431-25/2014.

Tabela 60. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania beksarotenu we wnioskowanych wskazaniach: MF i SS

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku	Jest to obecnie najskuteczniejsza metoda leczenia chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL):– ziarniniak grzybiasty i – choroby Sezary'ego opornych na leczenie systemowe I linii	Nie znam takich przyczyn	Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych z uwagi na brak innych równie skutecznych metod leczenia systemowego u chorych z niepowodzeniem leczenia systemowego I linii.
Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu	Stosowanie beksarotenu u pacjentów w stadium co najmniej IB, u których nie uzyskano poprawy lub nastąpił nawrót po leczeniu metotreksatem lub interferonem jest doskonałą alternatywą i opcją terapeutyczną rekomendowaną przez Europejską Organizację ds. Badań i Leczenia Raka EORTC, zaaprobowaną w 2001 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków FDA.	Brak	Beksaroten jest doskonałą alternatywą dla pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub zesp. Sezary'ego w stadium wczesnym i późnym, z oporną, niereagującą na inne schematy terapeutyczne postacią choroby. Leczenie beksarotenem jest opcją terapeutyczną o znacznej skuteczności w zależności od stopnia zaawansowania choroby przy stosunkowo niewielkiej toksyczności. Leczenie to ma udowodnioną skuteczność w wielośrodkowych badaniach i jest powszechnie stosowane na świecie. Lek może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z naświetlaniem metodą PUVA lub łącznie z innymi środkami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu CTCL.
Do AOTM-BP-431-25/2014			
Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji	Powinna istnieć możliwość tej opcji leczenia	Terapia jest droga, jest jedną z opcji leczenia nowotworu	Powinna istnieć możliwość tej opcji leczenia.

Szpiku UM we Wrocławiu			
	<p>MF:</p> <p>1. Nowotwór rzadko występujący, nieuleczalny, ale gdy poddany prawidłowej terapii rokuje w ponad 90% wieloletnie przeżycie bez progresji do stadiów zaawansowanych</p> <p>2. Nowotwór rzadko występujący – brak dostępu w Polsce do licznych leków utrudnia terapię, a możliwość dostępu do leku pozwoli na leczenie na poziomie europejskim i światowym; lek od lat stosowany w krajach Europy – zgodnie z wytycznymi European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) bez istotnego obciążania budżetu NFZ</p> <p>3. Brak dostępu w Polsce do części leków sprawia, iż przy braku skuteczności terapii miejscowej glikokortykosteroidami lub/i fototerapii UVB311 lub/i fotochemoterapii PUVA dermatolog, który we wczesnych stadiach prowadzi i powinien prowadzić terapię, zmuszony jest albo do włączenia metotreksatu doustnie – lek ten (cytostatyk), pomimo niskich dawek stosowanych w ziarniniaku grzybiastym (C84.0) zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych (najczęstsza przyczyna zgonu pacjentów z chłoniakami pierwotnie skórnymi) albo musi kierować pacjenta do onkologa lub hematologa; pomimo iż pacjent wciąż często pozostaje w stadium wczesnym choroby ograniczonej tylko do skóry - celem podania IFN alfa (działaniem ubocznym tego leku jest często głęboka depresja, jadłowstręt i in.) lub bexarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej (co wydłuża czas oczekiwania pacjenta na leczenie w związku z procedurą); angażowanie onkologa lub hematologa na wiele miesięcy – lat na wczesnym etapie choroby w proces terapeutyczny pacjenta z tym typem chłoniaka pierwotnie skórniego (C84.0) ogranicza dostęp do lekarzy ww specjalności pacjentów chorujących na inne nowotwory, o gwałtowniejszym przebiegu</p> <p>4. Czasem wskazana terapia skojarzona np. PUVA i bexarotene – pacjent musi uczęszczać równolegle do dwóch lekarzy – do dermatologa, który prowadzi PUVA i do onkologa lub hematologa który podaje bexarotene – co komplikuje proces terapeutyczny jednocześnie angażując niepotrzebnie w sposób regularny dwóch lekarzy</p> <p>SS:</p> <p>1. Nowotwór o agresywnym przebiegu - nieuleczalny, ale zgodnie z wytycznymi EORTC oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – NIE należy rozpoczynać leczenia od chemioterapii systemowej (ze względu na omówione ww powikłania infekcyjne obciążone ryzykiem zgonu, a także na fakt, iż chemioterapia systemowa przynosi często krótkotrwałe remisje), a należy od terapii INF alfa, bexarotenem, romidepsyną lub denileukin difitoks; dwa ostatnie leki nie są dostępne w Polsce w żadnej formie, a bexarotene - ty ko w ramach chemioterapii niestandardowej; wydłuża to czas do otrzymania przez pacjenta terapii - co w obliczu konieczności oczekiwania na remisję w trakcie leczenia bexarotene około 2 – 4 miesięcy może dodatkowo sprawić iż choroba ulegnie progresji; fotofereza pozaustrojowa zalecana w ww wytycznych do terapii pacjentów z C84.1 nie jest w Polsce dla nich dostępna</p> <p>2. Brak badań klinicznych na dużych grupach</p>	<p>MF:</p> <p>Moim zdaniem nie ma „przeciw” – jako lek w j kolejnej linii terapii, gdy nieskuteczne glikokortykosteroidy miejscowe oraz terapia UVB311, UVA1 lub PUVA</p> <p>SS:</p> <p>Moim zdaniem nie ma „przeciw”</p>	<p>MF:</p> <p>Wskazane finansowanie ze środków publicznych jako kolejna linia terapii, gdy nieskuteczne glikokortykosteroidy miejscowe lub / i terapia UVB311, UVA1 lub PUVA.</p> <p>Wskazany dostęp także dermatologa do ordynowania leku przynajmniej w wybranych ośrodkach klinicznych posiadających doświadczenie w terapii chłoniaków pierwotnie skórných.</p> <p>SS:</p> <p>Wskazane finansowanie ze środków publicznych - szczególnie w obliczu braku możliwości terapii metodą fotoferezy pozaustrojowej (brak refundacji, bardzo wysoki koszt terapii i brak dostępu do aparatury Polsce)</p>

	pacjentów, ale doświadczenie własne oraz z danych literaturowych potwierdzają skuteczność terapii bexarotenu w części przypadków		
--	--	--	--

[Źródło: stanowiska ekspertów]

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Targretin (beksaroten), kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsułek, EAN: 5909990213504, w ramach programu lekowego: Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Targretin obejmują:

- ustalenie kategorii odpłatności „bezpłatny”, ze względu na założenie refundacji leku w ramach PL,
- utworzenie nowej grupy limitowej, co wnioskodawca uzasadnia brakiem refundowanych leków o zbliżonym do beksarotenu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania oraz brakiem odpowiedników preparatu Targretin refundowanych w rozważanym wskazaniu;

Beksaroten był przedmiotem prac AOTM trzykrotnie. W 2009 roku negatywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej dotyczyło programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórno z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”. W opinii Rady brak było przekonujących dowodów na efektywność kliniczną beksarotenu w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych w przeciwieństwie do udokumentowanych, licznych i częstych, działań niepożądanych.

W 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej, argumentując, że pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Prezes AOTM, biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii przedstawione przez Narodowy Fundusz Zdrowia, uznał, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 - Ziarniniak grzybiasty oraz C84.1 - Choroba Sezary’ego.

W sierpniu 2014 r., Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu we wskazaniach C84.0 i C84.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, powołując się na dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej, które wskazują na zasadność stosowania beksarotenu w ocenianych wskazaniach. Wskazał także maksymalną cenę, po jakiej szpitale powinny nabywać oceniany lek na 3 587,14 PLN za opakowanie.

Problem zdrowotny

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

Najczęstszą postacią pierwotnych chłoniaków skóry jest ziarniniak grzybiasty (Mycosis fungoides – MF) obejmujący ponad 50% wszystkich przypadków CTCL. Cechuje się ewolucją zmian skórnych od

rumieniowych, przez nacieki i guzy, do uogólnienia procesu chorobowego z zajęciem węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych. Przebieg choroby jest wieloletni.

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

Rokowanie u chorych z MF zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują < 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98%. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują > 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat. Transformacja MF do chłoniaka agresywnego wiąże się z pogorszeniem rokowania, a średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji wynosi 11–36 miesięcy.

Rokowanie u chorych z SS jest zwykle niepomyślne, z medianą przeżycia wynoszącą 2–4 lata. 5-letnie przeżycie dotyczy zaledwie 24% chorych. Pacjenci umierają głównie na skutek powikłań oportunistycznych infekcji, którym sprzyja immunosupresja występująca u tych chorych.

Znikoma liczba pacjentów z CTCL leczona jest z intencją wyleczenia. W większości przypadków terapia ma charakter paliatywny: uzyskanie remisji zmian skórnych, podtrzymanie remisji tak długo jak to możliwe, maksymalne wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia.

Jak dla większości nowotworów, leczenie zależy od stadium choroby, gdy została zdiagnozowana, wieku i stanu ogólnego chorego, efektów uzyskanych przy prowadzonym wcześniej leczeniu oraz możliwości terapeutycznych ośrodka podejmującego leczenie.

W terapii wykorzystuje się wiele metod w różnych modyfikacjach. W przypadkach ograniczonych do powłok skórnych stosuje się silnie działające maści kortykosteroidowe, chemioterapię miejscową chlormetyną albo karmustyną, fotochemoterapię (PUVA) bądź fototerapię UVB oraz radioterapię z zastosowaniem napromieniania całej skóry szybkimi wiązkami elektronów. Każdą z wymienionych metod można łączyć z podawaniem interferonów czy retinoidów. Ogólna polichemioterapia stosowana jest głównie jako leczenie paliatywne zaawansowanych przypadków, z zajęciem węzłów chłonnych czy narządów wewnętrznych lub w przypadkach nawrotów po wykorzystaniu innych metod leczenia. Agresywna chemioterapia stosowana w połączeniu lub jako jedyne leczenie nie poprawia okresów przeżycia, co skłania do stosowania metod mniej toksycznych. Leczenie ogólne prowadzi się początkowo w formie monoterapii kortykosteroidami, metotreksatem, lekami alkilującymi. Obok interferonów i retinoidów w leczeniu MF znalazły zastosowanie IL-2 i IL-12, cytokiny skoniugowane z toksynami, przeciwciała monoklonalne.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

Produkt leczniczy Targretin w postaci doustnej nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla beksarotenu w populacji z SS i MF w analizie wnioskodawcy wskazano tę samą interwencję, która finansowana jest aktualnie w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa. Jako uzasadnienie, wnioskodawca podał fakt, iż każda z opcji terapeutycznych wymieniana w wytycznych

postępowania klinicznego obok beksarotenu, możliwa do zastosowania u pacjentów leczonych w zaawansowanych stadiach chłoniaków skóry T-komórkowych, w szczególności MF oraz SS została odrzucona ze względu na brak dostępności w warunkach polskich (vorinostat, denileukin diftotox i romidepsin) lub brak refundacji w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T (retinoidy). Powołano się także na Rekomendację Prezesa AOTM (RP198/2014) z dnia z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, w której stwierdzono, że „nie można wskazać jednoznacznie najlepszego komparatora dla beksarotenu, który stanowiłby finansowaną ze środków publicznych i najczęściej stosowaną alternatywę”.

Dodatkowo, wnioskodawca zaznaczył, że zgodnie z zapisami programu lekowego, beksaroten jest stosowany po leczeniu interferonem alfa lub metotreksatem (zatem nie stanowią one komparatorów), oraz że beksaroten „opóźnia konieczność wdrożenia leczenia systemowego chemioterapią”, zatem stanowi dodatkową linię leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, tj., że ocena dotyczy porównania dwóch sposobów finansowania beksarotenu, wnioskodawca uznał, iż „analiza kliniczna powinna zatem objąć przegląd piśmiennictwa odnośnie efektywności klinicznej beksarotenu w docelowej populacji chorych”.

Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest w ocenie Agencji co najmniej dyskusyjny. Beksaroten finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej jest technologią refundowaną, niemniej jednak jest to nadal ta sama technologia medyczna co oceniana, nie stanowi więc dla niej opcji terapeutycznej. Zmiana sposobu finansowania jest niewątpliwie bardzo istotna z punktu widzenia wpływu na budżet płatnika publicznego, ale w kontekście analizy klinicznej jako komparator nie ma racji bytu (co wnioskodawca sam przyznaje), a w przypadku analizy opłacalności sprowadza się do zmiany poziomu finansowania.

W ocenie analityków Agencji, podtrzymując stanowisko wyrażone w dokumencie RP198/2014, należy stwierdzić, iż nie istnieje refundowana opcja terapeutyczna dla zastosowania beksarotenu w SS i MF.

Jak przytoczono w argumentacji wnioskodawcy – wytyczne postępowania klinicznego w CTCL umiejscawiają beksaroten po leczeniu miejscowym a przed włączeniem chemioterapii, wymieniając go obok takich terapii systemowych jak interferon alfa (IFN- α), metotreksat, romidepsin, vorinostat czy denileukin diftotox. Spośród tych leków, romidepsin, vorinostat i denileukin diftotox są dostępne w Polsce tylko w procedurze importu docelowego, natomiast izotretinoina i acytretyna nie są finansowane ze środków publicznych ani nawet zarejestrowane w Polsce w ocenianych wskazaniach. Z kolei interferon alfa i metotreksat, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do PL, powinny być zastosowane wcześniej. Ponadto, według opinii eksperckiej, IFN- α z powodu działań niepożądanych jest stosowany rzadko (1-3% pacjentów), a pacjenci z reguły szybciej otrzymują chemioterapię, jeśli nie jest u nich możliwe zastosowanie beksarotenu. W opinii konsultantów krajowych w dz. hematologii oraz dermatologii, refundowany komparator dla beksarotenu nie istnieje.

Wobec powyższego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, AKL powinna zawierać porównanie z inną technologią opcjonalną.

Zdaniem analityków Agencji, z klinicznego punktu widzenia, najbardziej odpowiednie byłyby więc: romidepsin, vorinostat i denileukin diftotox. Należy jednak mieć na uwadze, że, ze względu na ograniczoną dostępność, są one stosowane u polskich pacjentów bardzo rzadko (rozdz. 3.1.1.), nie spełniają więc kryterium komparatora określonego w Wytycznych, tj. nie stanowią istniejącej praktyki, zgodnej ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beksarotenu w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym (CTCL), z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

W wyniku przeglądu systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań z grupą kontrolną dlatego też analizę skuteczności oparto na 2 prospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (*Duvic 2001 i Duvic 2001a*) oraz 4 retrospektywnych (*Querfeld 2004, Abbott 2009, Quéreux 2013, Sokołowska-Wojdyło 2014*).

W zależności od badania zaraportowano następujące punkty końcowe i ich wyniki:

- Całkowity odsetek odpowiedzi – 21-81%
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; mediana [dni] – 54-180

- Czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana [miesiące] – 7,3-16,4
- Liczba chorych ze stabilizacją choroby – 10-31%
- Liczba chorych z kontrolą choroby – 42-91%
- Czas do wystąpienia nawrotu choroby; mediana [dni] – 299-660
- Liczba chorych z nawrotem choroby (%) – 13-58%
- Czas do wystąpienia progresji choroby; mediana [dni] – 210-515,9
- Liczba chorych z progresją choroby (%) – 9-58%
- Przeżycie wolne od zdarzenia; mediana [miesiące] – 5,29-11

W badaniach *Duvic 2001* i *Duvic 2001a* przeprowadzono kwestionariusze mające na celu zmierzenie QoL pacjentów z CTCL. Wnioski z porównania wyników otrzymanych przed przystąpieniem do badania oraz po 16 tygodniach terapii beksarotenenem to: zmniejszenie nasilenia swędzenia, poprawa zadowolenia z własnego wyglądu, poprawa postrzegania własnej choroby, zwiększenie satysfakcji z terapii CTCL. Jednakże w obu publikacjach autorzy zwracają uwagę na fakt, że wyniki kwestionariuszy przeprowadzonych na początku badania wskazują na wysoki poziom QoL pacjentów z CTCL nie pozostawiając dużej możliwości na poprawę. W badaniu *Duvic 2001* autor wskazuje na wysoki poziom QoL pacjentów przyjmujących beksaroten niezależnie od tego czy uzyskali odpowiedź na leczenie czy nie.

Bezpieczeństwo stosowania

Według wyników badań *Duvic 2001*, *Duvic 2001a* u prawie wszystkich (98-99%) pacjentów otrzymujących beksaroten, niezależnie od stosowanej dawki (300 mg/m²/dzień lub większej) wystąpiły zdarzenia niepożądane). W większości badań włączonych do analizy bezpieczeństwa odnotowano ilość pacjentów u których przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (*Duvic 2001*, *Duvic 2001a*, *Abbott 2009*, *Quereux 2013*, *Sokołowska-Wojdyło 2014*), wartość ta wahała się od 7% do 31%. Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych konieczna była w próbie: *Duvic 2001* u 50-89% chorych (w zależności od dawki), *Duvic 2001a* u 71% chorych, *Sokołowska-Wojdyło 2014* u 14% chorych. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych wynosiła od 3% do 6%, w zależności od działania (*Duvic 2001*).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, bardzo częstymi (>1/10) działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu leku Targretin są: leukopenia, niedoczynność tarczycy, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, złuszczone zapalenie skóry, świąd, wysypka, ból, ból głowy, osłabienie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania beksarotenu (Targretin) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub chorobą Sézary'ego.

W analizie, zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, był produkt Targretin (beksaroten) w dwóch wariantach finansowania: obecny - w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i wnioskowany – w ramach nowego programu lekowego.

Zastosowano analizę minimalizacji kosztów, przyjmując perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), w 13-m-cznym horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym, tj.: koszty beksarotenu, koszty podania leku; koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia; koszty leczenia towarzyszącego.

Wyniki analizy wrażliwości, w której testowano takie parametry jak: średnia powierzchnia ciała chorego, wielkość dawki początkowej, odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki leku, długość terapii, wartości ryczałtu diagnostycznego oraz stopa dyskontowa, bez względu na uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka oraz perspektywę, są zgodne z wynikami analizy podstawowej, tj. nie zmieniają wnioskowania.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Targretin, przy której koszty porównywanych interwencji są równe (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań), wynosi 3 232,48 zł, niezależnie od perspektywy i uwzględnienia RSS, i jest [redacted].

Z uwagi na zakwestionowanie wyboru komparatora przez wnioskodawcę, zdecydowano się przytoczyć alternatywne oszacowania wnioskodawcy, przekazane Agencji przy okazji procesu analitycznego związanego z oceną stosowania beksarotenu u pacjentów z MF i SS w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W analizie przyjęto, że monoterapia beksarotenenem stanowi dalszą, dodatkową linię leczenia chorych z CTCL, która nie występuje w przypadku nieobecności tego leku. Dlatego uzyskiwana odpowiedź na beksaroten stanowi dodatkowy zysk kliniczny względem chorych, u których nie stosuje się tego leku.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, przeciętna 14,5 miesięczna terapia beksarotenenem, wiąże się, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z kosztami na poziomie 171,2 tys. zł i efektem w postaci 1,1063 zyskanych lat życia w stanie odpowiedzi, co odpowiada 1,0953 zyskanym latom życia w stanie odpowiedzi skorygowanym o jakość. Obliczony na tej podstawie współczynnik CUR, a zarazem ICUR wyniósł 156 261 zł (wyniki bez RSS). Cena progowa (cena zbytu netto) dla produktu Targretin, oszacowana względem proggu opłacalności na poziomie 111 381 zł, wyniosła 3 581,80 zł⁷.

Przytoczono także wyniki obliczeń własnych Agencji wykonane na potrzeby oceny stosowania beksarotenu u chorych z SS i MF w ramach chemioterapii niestandardowej. Zestawiono koszty terapii beksarotenu oraz kilku schematów chemioterapii, jakie mogą być zastosowane w ocenianej populacji pacjentów, w przypadku braku dostępu do beksarotenu, a w standardach leczenia rozważane jako leczenie kolejnej linii – po lekach o innym mechanizmie działania niż chemioterapia (gemcytabina w monoterapii, doksorubicyna liposomalna (niepegylowana) w monoterapii, a także polichemioterapia CHOP, EPOCH, CC i FC).

Ceny progowe (cena zbytu netto) dla beksarotenu, względem terapii opcjonalnych, tj. ceny, przy których koszty terapii beksarotenenem zrównują się z kosztami stosowania opcji terapeutycznych oszacowano na 1282,11 PLN względem liposomalnej doxorubicyny do nawet 79,18 PLN względem terapii gemcytabiną. Wyznaczone ceny progowe dla beksarotenu należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze fakt, iż żadna z analizowanych opcji terapeutycznych nie może zostać uznana za równoważną, mogącą zastąpić beksaroten w praktyce klinicznej.

Nie było możliwe wykonanie żadnych oszacowań dla wskazanych opcji terapeutycznych, tj. leków zawierających substancje czynne denileukin difityks, vorinostat, romidepsin, ponieważ nie udało się ustalić ceny tych produktów. Ministerstwo Zdrowia nie dysponowało takimi danymi. Nie odnaleziono także oficjalnych cen leków w innych krajach europejskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy miała na celu oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Targretin (beksaroten) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 choroba Sézary’ego”.

Zgodnie z powyższym, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjenta). Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 01.01.2015 r. Uwzględniono koszty bezpośrednie, oszacowane w ramach analizy ekonomicznej.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż rocznie terapię w ramach PL będzie rozpoczynać [redacted] chorych z nowo rozpoznanym MF i SS w danym roku. [redacted]

Ostatecznie przyjęto, iż w I roku analizy, do PL zostanie włączonych najprawdopodobniej 95 pacjentów (w wariantach skrajnych – 90-100), z czego 60 jednorazowo, pozostali równomiernie co kwartał, w II i III roku analizy – po 35 pacjentów (30-40). Uwzględniając średni czas leczenia na poziomie 13 miesięcy, liczba pacjentoterapii w kolejnych latach wyniosła: 82 (79-85), 130 (120-140) oraz 70 (60-80).

⁷ Nie przeprowadzono aktualizacji obliczeń względem aktualnego proggu opłacalności, gdyż otrzymana cena byłaby wyższa od zaprezentowanej i stosowanej obecnie w rozliczaniu leku w ramach chemioterapii niestandardowej.

Wyniki wariantu podstawowego analizy wskazują, iż, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej, przy uwzględnieniu RSS, łączne wydatki na leczenie beksarotenem pacjentów z SS i MF zmaleją o **0,30 mln zł, 0,14 mln zł i 0,13 mln zł** (zmiana od -4,1 do -3,9% rocznie), odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 r., natomiast bez uwzględniania RSS wzrosną o, odpowiednio, **3,98 mln zł, 2,09 mln zł i 1,85 mln zł** (zmiana od +53,3% do +53,5% rocznie).

Inkrementalne wydatki, w latach 2015, 2016 i 2017, przypadające tylko na produkt Targretin, w związku ze zmianą sposobu finansowania beksarotenu, wyniosą, według oszacowań, od [redacted] rocznie. Uwzględnienie RSS pozwoli uzyskać [redacted] prognozowanych wydatków na oceniany lek względem scenariusza istniejącego [redacted] rocznie.

Wyniki wariantu minimalnego analizy wskazują, iż, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej, przy uwzględnieniu RSS, łączne wydatki na leczenie beksarotenem pacjentów z SS i MF zmaleją o **0,29 mln zł, 0,12 mln zł i 0,115 mln zł**, odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 r., natomiast bez uwzględniania RSS wzrosną o, odpowiednio, **3,83 mln zł, 1,83 mln zł i 1,58 mln zł**.

Inkrementalne wydatki, w latach 2015, 2016 i 2017, przypadające tylko na produkt Targretin, w związku ze zmianą sposobu finansowania beksarotenu, wyniosą, według oszacowań, od [redacted] rocznie. Uwzględnienie RSS pozwoli uzyskać [redacted] prognozowanych wydatków na oceniany lek względem scenariusza istniejącego [redacted] rocznie.

Wyniki wariantu maksymalnego analizy wskazują, iż, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej, przy uwzględnieniu RSS, łączne wydatki na leczenie beksarotenem pacjentów z SS i MF zmaleją o **0,32 mln zł, 0,16 mln zł i 0,15 mln zł**, odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 r., natomiast bez uwzględniania RSS wzrosną o, odpowiednio, **4,13 mln zł, 2,36 mln zł i 2,11 mln zł**.

Inkrementalne wydatki, w latach 2015, 2016 i 2017, przypadające tylko na produkt Targretin, w związku ze zmianą sposobu finansowania beksarotenu, wyniosą, według oszacowań, od [redacted] rocznie. Uwzględnienie RSS pozwoli uzyskać [redacted] prognozowanych wydatków na oceniany lek względem scenariusza istniejącego [redacted] rocznie.

Należy zauważyć, że ustalona wielkość populacji docelowej oraz jej niezmiennosc w scenariuszu istniejącym oraz nowym jest wartością bardzo niepewną.

Po pierwsze wielkość populacji docelowej ustalona została arbitralnie w oparciu o opinie dwóch ekspertów klinicznych, co zawsze jest obarczone pewnym stopniem niepewności, gdyż stanowi subiektywną ocenę danej osoby. W opinii konsultantów krajowych z dz. hematologii i dermatologii, do których zwróciła się Agencja, w ramach PL będzie leczonych 40-50 pacjentów rocznie.

Z danych przekazanych przez NFZ, dotyczących wydawania zgód i finansowania terapii beksarotenem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, wynika, iż w okresie styczeń-październik wydano zgodę na leczenie 30 unikalnych pacjentów i jest to kilkukrotny wzrost w porównaniu z latami poprzednimi. Trudno jednakże przewidzieć, kiedy i na jakim poziomie sytuacja się ustabilizuje.

Największa niepewność związana jest jednak z założeniem o braku wzrostu liczby leczonych beksarotenem pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o uruchomieniu dedykowanego PL. Zdania konsultantów krajowych z dz. hematologii i dermatologii są w tej kwestii podzielone. Ponadto, w kontekście braku odpowiedniej alternatywy, zakłada się, że bardzo mały odsetek pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do terapii, rzeczywiście z niej skorzysta (30-40 osób z ponad 200).

Z powodu ograniczeń czasowych nie przeprowadzono obliczeń własnych, należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowanie z analizy wpływu na budżet może się zmienić, jeśli weźmiemy pod uwagę, że w ramach PL będzie leczonych beksarotenem więcej pacjentów niż dotychczas w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku pacjentów nie leczonych w scenariuszu istniejącym beksarotenem w ramach ChN, wcześniej zostanie włączona w ich schemat leczenia chemioterapia systemowa, którą leczeni beksarotenem w ramach PL mogą otrzymać na późniejszym etapie choroby i leczenia. Powyższe oznacza, że koszt beksarotenu w ramach PL będzie w całości dodatkowym kosztem dla płatnika, bez względu na zaimplementowanie RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwzględnienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych uwzględniających ocenianą technologię, w tym 2 polskie oraz zalecenia wydane przez Prescrire.

W odnalezionych wytycznych beksaroten, w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m², pojawia się zarówno w I jak i II linii leczenia, praktycznie we wszystkich stadiach choroby, jako jedna z opcji terapeutycznych. Wymieniany jest bezpośrednio obok retinoidów, IFN- α , romidepsinu, vorinostatu czy denileukin diffitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, w celu opóźnienia jej zastosowania. Może być stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z interferonem alfa, PUVA, fotoferezą lub radioterapią.

Polskie zalecenia Polskiej Unii Onkologii z 2013 r., w części poświęconej leczeniu MF i SS, wymieniają beksaroten jako opcję terapeutyczną w I linii leczenia systemowego, w skojarzeniu z PUVA (MF) lub fotoferezą pozaustrojową (SS)

Wytyczne Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 r. rekomendują beksaroten jako potencjalną opcję terapeutyczną leczenia I i II linii dla pacjentów chorych na: MF opornych na leczenie, we wszystkich stadiach IA-IIA, IIB-IVB, III; oraz SS w stadium III, IVA. Zaleca się stosować beksaroten w monoterapii lub kojarzyć z PUVA lub fotoferezą pozaustrojową i INF α .

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

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

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

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

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. <i>Br J Dermatol</i> 2009; 160(6):1299-1307.
AOTM RP 198/2014	Rekomendacja nr 198/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.
AOTM SRP 248/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 248/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD - 10: C84.0 oraz C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/178/SRP/U_29_492_140818_stanowisko_248_beksaroten_C84.0_C84.1_chem_niest.pdf Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r
AOTM-BP-431-25/2014	Beksaroten we wskazaniu: C84.0 (Ziarniniak grzybiasty) C84.1 (Choroba Sezary'ego) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej
AOTM-DS-431-34/2013	Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013. Beksaroten (Targretin®) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7. Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. AOTM- DS-431-34/2013, Warszawa, grudzień 2013 r.
AOTM-OT-431-45/2013	Doksorubicyna liposomalna pegylowana we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopi (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1). Raport Nr AOTM-OT-431-45/2013, Warszawa, 22 stycznia 2014 r.
Batycka-Baran 2009	Batycka-Baran A, Reich A, Jankowska-Konsur A, Maj J. Nowe trendy w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2009;XXVI(1):41-55.
Biernat 2000	Biernat W, Janowska K. Rzadkie pierwotne chłoniaki skóry. <i>Onkol. Pol.</i> 2000;3(2):99-103.
ChPL Targretin® 2014	Targretin® -EMEA/H/C/000326 -N/0039 - Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin®. Dostęp on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf Data ostatniego dostępu : 15 wrzesień 2014 rok
Didkowska 2009	Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. <i>Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów.</i> Warszawa 2009.
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. <i>J Clin Oncol</i> 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. <i>Arch Dermatol</i> 2001; 137(5):581-593.
Duvic 2007	Madeleine Duvic, Rakshandra Talpur, Xiao Ni, Chunlei Zhang, Parul Hazarika, Cecilia Kelly, Judy H. Chiao, John F. Reilly, Justin L. Ricker, Victoria M. Richon and Stanley R. Frankel, Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA), for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), <i>Blood</i> 2007 109: 31-39
Gałązka 2007	Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura J. Incidence of lymphomas in Poland. <i>The National Register Data for 2006.</i> <i>Pol J Pathol</i> 2007, 58, 3, 199-206.
Gniadecki 2009	Gniadecki R. Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2009;5(3):103-108.
Grzanka 2004	Grzanka A, Placek W. Współczesna diagnostyka skórnych chłoniaków T-komórkowych. <i>Postępy Dermatologii i Alergologii</i> 2004; XXI(5):220-225.
HAS 2012	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS28 mars 2012 TARGRETIN® 75 mg, capsule molle. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/Targretin@_28032012_avis_ct118885.pdf Data ostatniego dostępu: 17 września 2014
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (red.). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.</i> Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
Jabłońska 1997	S. Jabłońska, T. Chorzelski. <i>Choroby skóry.</i> PZWL, Warszawa, 1997.
KRN 2014	Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne online pod adresem: http://epid.coi.waw.pl/krn/
Lesiak 2011	Lesiak A, Sobolewska D, Sysa-Jędrzejowska A, Narbutt J. Retrospektywna analiza obrazu klinicznego u chorych z pierwotnymi chłoniakami skóry. <i>Przegl Dermatol</i> 2011;88:13-18.
Markova 2010	Markova A, Weinstock MA. Trends in cutaneous lymphoma epidemiology. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> 2010;10(Suppl.2):S63-S66.
Mestel 2008	Mestel DS, Assaf C, Steinhoff M, Beyer M, Moebis M, Sterry W. Emerging drugs in cutaneous T cell lymphoma. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> 2008; 13(2):345-361
NCCN 4.2014	CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)® Non-Hodgkin's Lymphomas NCCN.org wersja 4.2014 z dnia 22 sierpnia 2014 r Dostępne online pod adresem: www.nccn.org

	Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r.
NHSC 2002	NHSC. Bexarotene for cutaneous T-cell lymphoma - horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2002
Olsen 2007	Elise A. Olsen, Youn H. Kim, Timothy M. Kuzel, Theresa R. Pacheco, Francine M. Foss, Sareeta Parker, Stanley R. Frankel, Cong Chen, Justin L. Ricker, Jean Marie Arduino, and Madeleine Duvic, Phase IIB Multicenter Trial of Vorinostat in Patients With Persistent, Progressive, or Treatment Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 25, NUMBER 21
Pawlaczyk 2002	Mariola Pawlaczyk, Violetta Filas, Mariola Pawlaczyk, Violetta Filas, Ziarniniak grzybiasty - pierwotny chłoniak skóry T-komórkowy, Współczesna Onkologia 7/2002; http://www.termedia.pl/Mycosis-fungoides-primary-cutaneous-T-cell-lymphoma.3.89.1.1.html (dostęp 01.08.2014)
Piekarz 2009	Richard L. Piekarz, Robin Frye, Maria Turner, John J. Wright, Steven L. Allen, Mark H. Kirschbaum, Jasmine Zain, H. Miles Prince, John P. Leonard, Larisa J. Geskin, Craig Reeder, David Joske, William D. Figg, Erin R. Gardner, Seth M. Steinberg, Elaine S. Jaffe, Maryalice Stetler-Stevenson, Stephen Lade, A. Tito Fojo, and Susan E. Bates, Phase II Multi-Institutional Trial of the Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin As Monotherapy for Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 27 NUMBER 32
PLRG 2010	Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W, Meder J, Zaucha JM, Walewski J – w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). Przegl Dermatol 2010;97:225-242.
PPL Targretin 2014	Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C 84.1 – choroba Sezary’ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia. Projekt programu lekowego.
Prince 2009	Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T.: How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. Blood 2009, 114,4337-4353.
Prince 2010	H. Miles Prince, Madeleine Duvic, Ann Martin, Wolfram Sterry, Chalid Assaf, Yijun Sun, David Straus, Mark Acosta, and Andres Negro-Vilar, Phase III Placebo-Controlled Trial of Denileukin Diftitox for Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 28 NUMBER 11
PUO 2013	Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2013 r. Tom II, str. 948-967, Gdańsk 2013
Quéreux 2013	Quereux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Knof 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.
Robak 2014	Robak T, Warzocha K, Meder J, Dmoszyńska A, Jędrzejczak WW. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Gajewski P. Interna Szczeklika 2014 Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna praktyczna, Kraków 2014
SMC 2002	Scottish Medicines Consortium Bexarotene capsules Targretin® (No. 14/02) Dostępne online pod adresem: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/BexaroteneAdvice_8-11-02_.pdf Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r.
Sokołowska-Wojdyło 2007	Sokołowska-Wojdyło M, Nedoszytko B, Gleń J, Zablótka M, Placek W, Siłny W, Wąsik A, Roszkiewicz J. Diagnostyka genetyczna chłoniaków T-komórkowych pierwotnie wywodzących się ze skóry. Post Dermatol Alergol 2007;XXIV(4):165-170.
Sokołowska-Wojdyło 2008	Sokołowska-Wojdyło M, Roszkiewicz J. Pierwotne chłoniaki skóry. Wydawca: Czelej Lublin 2008, wydanie I.
Sokołowska-Wojdyło 2013	Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Tom II. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Gdańsk 2013.
Sokołowska-Wojdyło 2014	Sokołowska-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.
Warzocha 2000	Warzocha K, Krykowski E, Robak T. Klasyfikacja i leczenie nieziarnicznych chłoniaków złośliwych T-komórkowych. Onkol. Pol. 2000;3(3):137-147.
Weberschock 2012	Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, Schmitt J. Interventions for mycosis fungoides. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD008946
Whittaker 2010	Sean J. Whittaker, Marie-France Demierre, Ellen J. Kim, Alain H. Rook, Adam Lerner, Madeleine Duvic, Julia Scarisbrick, Sunil Reddy, Tadeusz Robak, Jürgen C. Becker, Alexey Samtsov, William McCulloch, and Youn H. Kim, Final Results From a Multicenter, International, Pivotal Study of Romidepsin in Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 28 NUMBER 29
Willemze 2005	Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105(10):3768-3785.
Willemze 2013	Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1 październik 2013;24(suppl 6):vi149–54.

14. Załączniki

- Zal. 1. Targretin® (beksaroten) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0., Kraków 2014, Aestimo [REDACTED]
- Zal. 2. 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, Aestimo [REDACTED]
- Zal. 3. Targretin® (beksaroten) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0., Kraków 2014, Aestimo [REDACTED]