

**beksaroten (Targretin)**  
**w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7**

Raport skrócony  
ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych  
dla których wydano zgody na finansowanie  
w ramach chemioterapii niestandardowej w I. 2012-2013



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

AOTM- DS-431-34/2013  
Warszawa, grudzień 2013 r.

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) 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:** - nie dotyczy

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1.</b>	<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Informacja dotycząca zlecenia MZ.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
3.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	6
3.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji.....	6
3.3.	Problem zdrowotny .....	7
3.4.	Oceniana technologia medyczna.....	11
3.4.1.	Charakterystyka produktu leczniczego.....	11
3.4.2.	Rekomendacje kliniczne .....	13
3.4.3.	Rekomendacje finansowe .....	16
3.4.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce .....	17
3.5.	Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.5.1.	Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.5.2.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu .....	23
3.5.3.	Stan finansowania w Polsce .....	23
<b>4.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej i praktycznej .....</b>	<b>24</b>
4.1.	Opublikowane przeglądy systematyczne.....	25
4.2.	Badania pierwotne .....	27
4.2.1.	Charakterystyka badań pierwotnych.....	27
4.2.2.	Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	31
4.2.3.	Badania trwające .....	38
4.3.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....	43
4.1.	Ograniczenia oceny i wnioski analityków.....	43
<b>5.</b>	<b>Opublikowane analizy ekonomiczne.....</b>	<b>44</b>
<b>6.</b>	<b>Wpływ na budżet płatnika .....</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>Opinia ekspertów klinicznych.....</b>	<b>47</b>
<b>8.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>48</b>
<b>9.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>57</b>

## 1. Wykaz skrótów

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,  
**CTZ** – cytozyna  
**CYK** – cyklofosfamid  
**DKI** – deklaracja konfliktu interesów,  
**DXM** – deksametazon  
**EFS** – (*ang. event-free survival*) czas przeżycia wolny od zdarzeń niepożądanych  
**ETP** – etopozyd  
**FDA** - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),  
**NRM** – (*ang. non relapse mortality*) – śmiertelność z powodów innych niż nawrót choroby  
**MSN**- mesna;  
**MTX** – metotreksat  
**MZL** - marginal zone lymphoma (chłoniaki strefy brzeżnej)  
**N** – liczba pacjentów w badaniu,  
**n** – liczba pacjentów w grupie,  
**NCCN**-Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (National Comprehensive Cancer Network)  
**nd** – nie dotyczy,  
**OBKI** – oświadczenie o braku konfliktu interesów,  
**p** – wartość p,  
**PCNSL** – (*ang. primary central nervous system lymphoma*) pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego)  
**PD** – (*ang. progressive disease*) progresja choroby  
**PFS** – (*ang. progression-free survival*) czas przeżycia wolnego od progresji  
**PR** - (*ang. Partial response*) Częściowa odpowiedź na leczenie  
**PUO** – Polska Unia Onkologii  
**RCT** – (*ang. Randomised control trial*) randomizowane badanie kliniczne  
**RD** – (*ang. Risk difference*) różnica ryzyk  
**CTCL** – (*ang. Cutaneous T Cell Lymphoma*)  
**EORTC** - (*ang. European Society for Research and Treatment of Cancer*)  
**RIT** – (*ang. Radioimmunotherapy*) radioimmunoterapia  
**IgE** – immunoglobulina E  
**INFα** – interferon alfa

**ISCL** – (*ang. International Society for Cutaneous Lymphoma*)  
**LDH** – (*ang. lactate dehydrogenase*)  
**LYP** – (*ang. Lymphomatoid papulosis*)  
**MF** – (*ang. Mycosis fungoides*)  
**PCALCL** - (*ang. primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma*)  
**SS** – (*ang. Sézary syndrome*)  
**RK AOTM** – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych  
**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),  
**RFS** – (*ang. relapse-free survival*) czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby)  
**RTX** – rytuksymab  
**SCT** - przeszczep hematopoetycznych komórek krwiotwórczych  
**SD** – (*ang. stable disease*) stabilizacja choroby  
**URPL** –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),  
**Ustawa refundacyjna** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),  
**WLR** – wykaz leków refundowanych,  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

---

## 2. Informacja dotycząca zlecenia MZ

---

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

---

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach) obejmujących podanie:

beksarotenu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7

---

**Identyfikacja świadczenia następuje poprzez:** nd

---

**Wnioskodawca (pierwotny):** nd

---

**Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:**

Podmiot odpowiedzialny  
Eisai Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Wielka Brytania

---

**Producent/podmiot odpowiedzialny dla technologii opcjonalnych:** nd

---

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: beksarotenu (Targretin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7.

W zleceniu MZ nie sprecyzowano postaci beksarotenu, który występuje w formie doustnej oraz maści do stosowania miejscowego. Ze względu jednak na fakt, że otrzymane dane NFZ dotyczące zgód na leczenie dotyczą jedynie formy doustnej, w nieniejszym opracowaniu uwzględniono tylko doustną postać beksarotenu. Za takim postępowaniem przemawia również fakt, iż maść jest dostępna w Polsce tylko w trybie importu docelowego; jej ocena zatem powinna być przeprowadzona na podstawie innego zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego zasadności dalszej refundacji leku sprowadzanego z zagranicy.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 z dnia 6 listopada 2013 r.

W raporcie wykorzystano dane za rok 2012 oraz pierwsze półrocze 2013 r. dotyczące: liczby złożonych wniosków i wydanych zgód oraz koszty refundacji dla preparatu Targretin dla cyklu, otrzymane od Prezesa NFZ w dniu 12.11.2013 r.

Zwrócono się także do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych, z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi nie udzielił żaden z 3 ekspertów poproszonych o opinię.

#### 3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Targretin (beksaroten) był już raz przedmiotem oceny Agencji. Wnioskodawca wnosił o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego: *Leczenie zmian skórnych u chorych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórniego z komórek 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	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	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za nieuzasadnione finansowanie z środków publicznych produktu leczniczego beksaroten (Targretin®).  <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady brak jest przekonujących dowodów na efektywność kliniczną beksarotenu w leczeniu skórnych chłoniaków T-komorkowych w przeciwieństwie do udokumentowanych, licznych i częstych, działań niepożądanych tego preparatu. Analizy ekonomiczne,	<u>Zalecenia:</u> nd <u>Uzasadnienie:</u> nd

najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”	wobec słabych dowodów na efektywność kliniczną terapii beksarotenem, nie mogły być wiarygodne i służyć za podstawę dla podejmowania pozytywnych decyzji refundacyjnych.	
--	---	--

W zakresie technologii alternatywnych dotyczących leczenia chłoniaków skórnych z komórek T były przedmiotem oceny Agencji: m.in. rytuksymab i gemcytabina.

### **3.3. Problem zdrowotny**

#### **Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego**

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**”

natomiast kod **85.7** – „**Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego**”.

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

#### **Epidemiologia**

CTCL stanowią ok. 65% chłoniaków skórnych z predylekcją do płci męskiej (ok. 2:1)<sup>2</sup>, najczęściej u osób pomiędzy 40 a 60 rż<sup>1</sup>. Zapadalność w USA określa się na ok. 6,3 przypadków/mln/rok<sup>2</sup> (w latach 1973 a 2002 z tendencją do wzrostu), wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego określają zapadalność na chłoniaki skórne na 4 przypadki/mln/rok, z czego 2/3 stanowią CTCL (gł. mycosis fungoides)<sup>3</sup>. Według danych Państwowego Zakładu Higieny chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce w 2004 roku wynosiła 1,6/100 tys. mieszkańców<sup>4</sup>.

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.

<sup>1</sup> [www.cancerbackup.org.uk/](http://www.cancerbackup.org.uk/)

<sup>2</sup> <http://emedicine.medscape.com/article/2139720-overview#a0156>

<sup>3</sup> Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M., Russell Jones R.; Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas; British Journal of dermatology 2003; 149: 1095-1107

<sup>4</sup>AWA AOTM-OT-0131/2009, na podstawie danych PZH

Tabela 2. Roczne liczby zachorowań na obwodowego i skórno-łłoniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na grudzień 2013 r.)

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

Tabela 3. Roczne liczby zgonów z powodu obwodowego i skórno-łłoniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na grudzień 2013 r.)

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

### Etiologia i patogeneza

Etiologia chłoniaków skóry nie jest znana. Długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne, fizyczne oraz wirusy nie wpływa na rozwój ziarniniaka grzybiastego, najczęstszej postaci skórno-łłoniaka 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 postępem 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 naskórka, co powoduje m.in. powstanie mikroropni Pautiera<sup>5</sup>. Guzy w przebiegu chłoniaków T powstają w sytuacji, gdy przeważają limfocyty Th2, które poprzez IL-4 hamują wytwarzanie interferonu  $\gamma$  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. Wzmoczone wytwarzanie IL-4, a także IL-5 i IL-10 przez limfocyty Th2 powoduje również obniżenie odczynowości komórkowej, wzrost IgE i eozynofilię<sup>6</sup>.

### Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja porządkująca pierwotne chłoniaki skóry przeprowadzona została przez EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Opiera się ona na obrazie histopatologicznym, obrazie klinicznym, immunofenotypowaniu oraz badaniu rearanżacji genów (Tab. 4).

Tabela 4. Podział CTCL wg klasyfikacji EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Klasyfikacja chłoniaków skórnych z komórek T wg EORTC	
łagodne	Mycosis fungoides (MF) Mycosis Fungoides z mucyną mieszkową

<sup>5</sup>Grzanka A., Placek W; Współczesna diagnostyka skórnych chłoniaków T-komórkowych; Postępy Dermatologii i Alergologii XXI; 2004/5

<sup>6</sup>S. Jabłońska, T. Chorzelski. Choroby skóry. PZWL, Warszawa, 1997.



	<p>Siatkowica pagetoidalna                  Olbrzymiokomórkowy CTCL, CD30+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaplastyczny</li> <li>• Immunoblastyczny</li> <li>• Pleomorficzny</li> </ul> <p>Lymphomatoid papulosis</p>
agresywne	<p>Zespół Sezarego                  Olbrzymiokomórkowy CTCL, CD30+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoblastyczny</li> <li>• pleomorficzny</li> </ul>
grupa tymczasowa (jednostki o niejasnym przebiegu)	<p>Skóra ziarniniakowa wiotka                  CTCL pleomorficzny z małych i średnich komórek                  Subcutaneous panniculitis – like T-cell lymphoma                  Pozawęzłowy NK/T komórkowy chłoniak nisa</p>

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 (tab. 5)<sup>7</sup>. Na podstawie systemu TNM wyróżnia się cztery stadia zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T.

**Tabela 5. Klasyfikacja TNM określająca stadium zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T.**

Stadium kliniczne	Klasyfikacja kliniczna chłoniaków skórnych w oparciu o klasyfikację TNM	
	Wg systemu TNM*	Opis
<b>IA</b>	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.
<b>IB</b>	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.
<b>IIA</b>	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.
<b>IIB</b>	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
<b>III</b>	T4, N0 lub N1, M0	Uogólniona erythrodermia, obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. Nie stwierdza się komórek typowych dla CTCL w badaniu histopatologicznym
<b>IVA</b>	T1/T4, N2 lub N3, M0	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki i/lub jeden lub więcej guzów skórnych i/lub uogólniona erythrodermia. Obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. W badaniu histopatologicznym stwierdza się komórki typowe dla CTCL.
<b>IVB</b>	T1/T4, N0/N3, M1	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki i/lub jeden lub więcej guzów skórnych i/lub uogólniona erythrodermia. 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).

<sup>7</sup> Sokołowska-Wojdyła M., Maciejewska-Radomska A., Trzeciak M., Jadwiga Roszkiewicz J. (2009) Results of the treatment primary cutaneous lymphomas in the Department of Dermatology Medical University in Gdańsk performed in years 1997-2008. *Dermatologia kliniczna* 11 (3), 141-146.

\* **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** – erythrodermia; **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)<sup>8</sup>.

## Obraz kliniczny

Najczęstszą postacią pierwotnych chłoniaków skóry jest ziarniniak grzybiasty (*Mycosis fungoides* – MF) obejmujący ponad 50% wszystkich przypadków CTCL. 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 Willemze i wsp.<sup>9</sup> 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 niezmienionej,
- **III stadium - guzowate** (stadium *tumeriforme*) 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<sup>8</sup>.

Drugą co do częstości występowania postacią skórnych chłoniaków z komórek T jest zespół Sezary'ego (SS). U chorych z zespołem Sezary'ego obserwuje się erythrodermię (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<sup>10</sup>.

## Diagnostyka

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 patomorfologii<sup>11</sup>.

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 kończyny 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<sup>12</sup>.

<sup>8</sup> Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: *Chłoniaki*. [w:] *Dermatologia*. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. (red.); Czelej, Lublin, 2004, 1509-1540.

<sup>9</sup> Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H., Ralfkiaer E., Chimenti S., Diaz-Perez J.L., Duncan L.M., Grange F., Harris N.L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M., Knobler R., Pimpinelli N., Sander C., Santucci M., Sterry W., Vermeer M.H., Wechsler J., Whittaker S., Meijer C.J.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005, 105, 3768-3785.

<sup>10</sup> Analiza werfikacyjna \_targretin

<sup>11</sup> Gniadecki R.: Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. *Onkol Prakt Klin* 2009, 3, 103-108.

<sup>12</sup> Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T.: How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009, 114,4337-4353.

## Leczenie i cele leczenia

Jak dla większości nowotworów, leczenie zależy od stadium choroby, gdy została zdiagnozowana i może składać się z<sup>13</sup>:

- chemioterapii miejscowej, do użytku miejscowego
- PUVA
- radioterapii
- terapii z zastosowaniem wiązki elektronowej (EBT)
- chemioterapii dożylną lub w tabletkach (w przypadku zaawansowanego stadium choroby).

Leczenie wczesnych zmian skórnych w przebiegu MF i SS polega na zastosowaniu fotochemioterapii światłem ultrafioletowym (UVA), na którą składa się doustne podawanie metoksypsoralenu z następnym napromienianiem zmian skórnych (PUVA, psoralen ultra-violet A). Dobre wyniki leczenia uzyskuje się ponadto po miejscowym zastosowaniu cytostatyków do użytku zewnętrznego, w tym maści z nitrogranulogenu oraz kortykosteroidów i beksarotenu. W przypadku bardziej zaawansowanych zmian skórnych (nacieki, owrzodzenia, erythrodermia) stosuje się leczenie systemowe, w tym fotoferezę pozaustrojową, interferon alfa, denileukin difitoks (przeciwciała monoklonalne). W przypadku obecności zmian wielonarządowych leczenie uzupełnia się monoterapią cytostatyczną za pomocą leków alkilujących lub analogów puryn<sup>14</sup>. Wytyczne EORTC z 2006r oraz wytyczne NGC uwzględniają w leczeniu systemowym także retinoidy (w tym także beksaroten)<sup>10</sup>, patrz Tabela 9.

## Przebieg naturalny i rokowanie

Średni okres przeżycia w stadium I i II MF wynosi 12 lat. Zespół Sezary'ego pojawia się częściej u osób starszych, postępuje szybko, a średnie przeżycie 5-letnie wynosi zaledwie 11%.<sup>5</sup> W przypadku zajęcia narządów wewnętrznych mediana czasu przeżycia wynosi 2,5 roku. Ogółem, najczęstszą przyczynę zgonów u pacjentów z chłoniakami skórnymi z komórek T stanowią zakażenia wtórne do zaburzeń odporności<sup>10</sup>. Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, ale całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe.

## 3.4. Oceniana technologia medyczna

### 3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 6. Podstawowe informacje o Targretin [źródło ChPL]<sup>15</sup>

<b>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</b>	inne środki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX25
<b>Wskazania rejestracyjne</b>	Targretin jest wskazany w do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórno T komórkowego (ang. <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i> = CTCL), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.
<b>Mechanizm działania</b>	Beksaroten jest związkiem syntetycznym, z grupy retinoidów, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: $\alpha$ , $\beta$ i $\gamma$ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co przemawia za tym, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej

<sup>13</sup> <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/non-hodgkins-lymphoma/about/types/cutaneous-t-cell-lymphoma>

<sup>14</sup> Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011r.; cz. II; str. 726-729

<sup>15</sup> EMEA: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/targretin/H-326-PI-pl.pdf>

	<p>różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR.</p> <p><i>In vitro</i> beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczających 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 skórniego T-komórkowego (ang. CTCL).</p>																										
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<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/m<sup>2</sup> pc./dobę, która została obliczona zgodnie z polem powierzchni ciała według schematu podanego w poniższej tabelce.</p> <table border="1" data-bbox="523 622 1406 1108"><thead><tr><th colspan="2">Dawka początkowa (300mg/m<sup>2</sup> p.c./dobę)</th><th rowspan="2">Ilość kapsułek Targretin 75 mg</th></tr><tr><th>Pole powierzchni ciała (m<sup>2</sup>)</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/m<sup>2</sup>/pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, a następnie do 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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. 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 beksarotenu i jego metabolitów jest poboczną drogą eliminacji beksarotenu.</p>	Dawka początkowa (300mg/m <sup>2</sup> p.c./dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg	Pole powierzchni ciała (m <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> p.c./dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg																									
Pole powierzchni ciała (m <sup>2</sup> )	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>Wartość klirensu nerkowego beksarotenu oznaczonego u wszystkich badanych chorych była mniejsza niż 1 ml/min. W świetle powyższych danych pacjenci z niewydolnością nerek leczeni beksaroteniem 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>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sorbitol)</li><li>• Ciąża i laktacja</li><li>• Kobiety płodne nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży</li><li>• Przebyte zapalenie trzustki</li><li>• Nieleczona hipercholesterolemia</li><li>• Nieleczona hipertrójglicydemia</li><li>• Hiperwitaminoza A</li><li>• Nieleczona choroba tarczycy</li><li>• Niewydolność wątroby</li><li>• Zakażenie ogólnoustrojowe.</li></ul>
<b>Opakowanie i postać farmaceutyczna</b>	Zewnętrzne opakowanie kartonowe, butelka zawierająca kapsułki miękkie.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Eisai Ltd. Mosquito Way, UK
<b>Data pierwszej rejestracji i przedłużenia</b>	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.

### 3.4.2. Rekomendacje kliniczne

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

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

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

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

Wytyczne Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 r. rekomendują beksaroten w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> jako potencjalną opcję terapeutyczną leczenia I i II linii dla pacjentów chorych na: MF opornych na leczenie, we wszystkich stadiach IA-IIA, IIB-IVB, III; oraz SS w stadium III, IVA. Zaleca się dodatkowo kojarzenie terapii z fotoferezą pozaustrojową i 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 7. Rekomendacje kliniczne dla technologii wnioskowanej (beksaroten).**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>NCCN 2013, Świat</b>	Chłoniaka nieziarnicze	bd	<u>Rekomendowane schematy leczenia dla MF/SS w:</u> <u>terapii miejscowej</u> – beksaroten (maść) <u>układowej</u> – beksaroten (kapsułki) <u>terapii kombinowanej</u> , połączenie terapii miejscowej oraz układowej (fototerapia + retinoid) lub 2 terapii układowych (Retinoid + IFN)
<b>ESMO 2013, Europa</b>	Diagnostyka, leczenie i obserwacja pierwotnych chłoniaków skóry	oparte na przeglądzie systematycznym	<u>MF i jego warianty:</u> Dla pacjentów opornych na leczenie miejscowe – rekomendowane są: PUVA+retinoidy (w tym beksaroten), α-interferon+ retinoidy <u>SS:</u> Beksaroten wymieniany wśród opcji II linii leczenia
<b>U.K. consensus 2013, Wlk. Brytania</b>	Stosowanie beksarotenu u pacjentów z CTCL	przegląd literatury i konsensus ekspertów	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 fenofibrat w dawce 160-200 mg/dzień, alternatywą jest rowustatin. Rekomendowaną inicjującą dawką beksarotenu jest 150 mg/m <sup>2</sup> /dzień, przyjmowana z lewotyroksyną 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 inicjacyjnej powinno się zwiększyć dawkę do 300 mg/m <sup>2</sup> /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-inteferon, metotreksat denileukin difitox lub ECP. Beksaroten powoduje złożoną dyslipidemię (wzrost TG, LDL oraz spadek HDL).
<b>DCOG 2013,</b>	Chłoniaki skórne	bd	Beksaroten miejscowo w skojarzeniu z z PUVA

Niemcy			<p>zaleca się w I linii leczenia MF w stadium III – IVB, w skojarzeniu z INFa – w stadium IIB.</p> <p>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<sup>+</sup> LPD, w przypadku nawracających wieloogniskowych zmian, z możliwością spontanicznej remisji, obok gemcytabiny i IFNa.</p>
EORTC, ISCL, USCLC 2011	CD30 <sup>+</sup> choroby limfoproliferacyjne: LYP i PCALCL	przegląd literatury	Beksaroten wymienia się wśród innych opcji w LYP i PCALCL, jednak tylko pojedyncze opisy przypadków potwierdzają taką możliwość
USCLC 2011	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.
PUO 2011, Polska	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych	bd	W części poświęconej leczeniu MF i SS wymienia się beksaroten w maści, natomiast nie wymienia się postaci doustnej. Przytacza się jednak zalecenia EORTC, w których wymienia się beksaroten jako opcję leczenia w II linii MF w stadium IA-IIB, I linii MS w stadium IVA i IVB oraz w II linii SS.
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 <sup>2</sup> p.c. stanowi 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 (dodatkowo rekomenduje się łączenie z fotoforezą pozaustrojową i INF <sub>α</sub> , zwł. w I linii). 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	<p><b>Stadium I i IIA MF:</b> beksaroten jako II linia leczenia w połączeniu z PUVA (poziom dowodu C4) lub w monoterapii (poziom dowodu B 1b)</p> <p><b>Stadium IIB i III MF:</b> beksaroten jako II linia leczenia (poziom dowodu B 2b)</p> <p><b>Stadium IV MF:</b> beksaroten (poziom dowodu B 2b)</p> <p><b>SS:</b> 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,</p>

			natomiast powinno się dążyć do poprawy QoL pacjentów.
Prescrire 2004	Bexarotene	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Istniejące rodzaje terapii CTCL nie mają wpływu na przeżycie pacjentów</li> <li>- 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.</li> <li>- U niemal wszystkich pacjentów leczonych beksarotenem występowały działania niepożądane (hiperlipidemia, niedoczynność tarczycy, leukopenia, anemia, niepotwierdzone ryzyko zaćmy);</li> <li>- W praktyce beksaroten jest wysoko toksycznym lekiem z niepewną skutecznością – brak powodów do stosowania go.</li> <li>- Wg autorów beksaroten nie powinien być zarejestrowany na podstawie tak słabych dowodów.</li> </ul>

### 3.4.3. Rekomendacje finansowe

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.

Odnaleziono także dokumenty świadczące o refundacji beksarotenu w Wlk. Brytanii<sup>16</sup> oraz w Szwecji<sup>17</sup>.

**Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla technologii wnioskowanej (beksaroten)**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2002, Szkocja	Refundacja preparatu Targretin	<u>Zalecenia:</u> Bexaroten jest rekomendowany do stosowania w II rzucie leczenia w zaawansowanym stopniu choroby (IIb, III) u pacjentów z niepowodzeniem terapii miejscowej i przynajmniej jednym leczeniu

<sup>16</sup> <http://emc.medicines.org.uk/medicine/8144/SPC/TARGRETIN+CAPSULES/>

<sup>17</sup> <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen/>



	w ramach NHS	ogólnym.
<b>HAS 2012, Francja</b>	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.

### 3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

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

W ramach procesu analitycznego wystąpiono do NFZ o dane kosztowe dotyczące finansowania produktu leczniczego Targretin ze środków publicznych. Pismem z dnia 12.11.2013r. prezes NFZ udzielił odpowiedzi w zakresie liczby wniosków, zgód oraz kosztów refundacji dla ocenianej technologii. Dane zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie beksarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C84; C84.0; C84.1; C84.5; C85.7.**

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C84	2	1	604 851,48
	C84.0	8	6	1 231 760,57
	C84.1	2	1	263 031,43
	C84.5	3	2	326 590,00
	C85.7	2	2	538 552,44
2013*	C84	1	1	302 425,74
	C84.0	4	3	408 878,33
	C84.1	1	1	292 500,00
	C84.5	2	2	84 820,00
	C85.7	1	1	105 210,00

\* - pierwsze półrocze

## 3.5. Alternatywne technologie medyczne

### 3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz innych stron internetowych odnaleziono 8 aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaków chłoniaków skórnych z komórek T.

**Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie zaawansowanych skórnych chłoniaków zkomórek T (CTCL)**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ESMO 2013	<b>Rekomendowane schematy leczenia dla MF i jego wariantów:</b> <b>IA</b> terapia miejscowa, skierowana na skórę (miejscowe steroidy- monoterapia, PUVA, UVB, mechloretamina, karmustyna) <b>IB</b> terapia miejscowa (miejscowe steroidy - jako terapia wspomagająca, PUVA, UVB,

		<p>mechloretamina, karmustyna)  <b>IIB</b> j.w., dodatkowo rekomendowana jest lokalna radioterapia (TSEB)                  Pacjenci oporni na leczenie miejscowe – rekomendowane są: PUVA+ <math>\alpha</math>-interferon, PUVA+ retinoidy (w tym beksaroten), <math>\alpha</math>-interferon+ retinoidy, <math>\alpha</math>-interferon+ TSEB,  <b>IV</b> polichemioterapie systemowej, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna  <b>Rekomendowane schematy leczenia dla SS:</b>  <b>I linia leczenia</b>                  ECP w monoterapii lub w połączeniu z <math>\alpha</math>-interferonem, retinoidami, TSEB lub PUVA.                  Chemioterapia (niskie dawki), chlorambucil (niskie dawki) + prednizolon  <b>II linia leczenia</b>                  Metotreksat (niskie dawki), beksaroten, denileukin diftotox, alemtuzumab (niskie dawki), polichemioterapia</p>
Świat	NCCN 2013	<p><b>Rekomendowane schematy leczenia dla MF/SS:</b>  <b>A) Terapia miejscowa, skierowana na skórę:</b>  <b>1. Lokalne (ograniczone) zmiany skórne</b>                  Miejscowe kortykosteroidy                  Miejscowa chemioterapia (mechloretamina, karmustyna)                  Lokalna radioterapia (12-36 Gy)                  Miejscowe retinoidy (beksaroten, tezaroten)                  Fototerapia (UVB, nbUVB, PUVA)                  Imikwimod - miejscowo  <b>2. Ogólne zmiany skórne</b>                  Miejscowe kortykosteroidy                  Miejscowa chemioterapia (mechloretamina, karmustyna)                  Fototerapia (UVB, nbUVB, PUVA)                  TSEBT (12-36 Gy) stosowany w przypadku ciężkich zmian skórnych  <b>B) Terapia układowa:</b>  <b>1. Kategoria A</b>                  Retinoidy (Beksaroten, kwasy <i>all-trans</i>-retinowe, Izotretynoina [13-cis-kwas retinowy], Acytretyna)                  Interferon IFN-<math>\alpha</math> oraz IFN-<math>\gamma</math>                  Inhibitory HDAC (vorinostat, romidepsin)                  Fotoforeza pozaustrojowa                  Metotreksat (<math>\leq 100</math> mg/tydz)  <b>2. Kategoria B</b>  <b>I linia leczenia</b>                  Doksorubicyna liposomalna                  Gemcytabine  <b>II linia leczenia</b>                  Chlorambucil, Pentostatyna, Etopozyd, Cyklofosfamid, Temozolomid, Metotreksat (<math>\leq 100</math> mg/tydz), Bortezomid, Pralatreksat (niskie dawki)  <b>3. Kategoria C</b>                  Doksorubicyna liposomalna                  Gemcytabine                  Romidepsin                  Pralatreksat (niskie dawki)  <b>C) Terapia kombinowana</b>  <b>1. Połączenie terapii miejscowej oraz układowej</b>                  Fototerapia + retinoid                  Fototerapia + IFN                  Fototerapia + fotoforeza                  TSEBT + fotoforeza  <b>2. Połączenie dwóch terapii układowych</b>                  Retinoid + IFN                  Fotoforeza + retinoid                  Fotoforeza + IFN</p>

		Fotoforeza + retinoid + IFN																				
USA	USCLC 2011	<table border="1"> <thead> <tr> <th>I LINIA LECZENIA</th> <th>II LINIA LECZENIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <u>Terapia systemowa - monoterapia</u>  ECP  IFN-α  bekсарoten  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  - bekсарoten + PUVA  - immunomodulatory (ECP, lub IFN-α/ IFN-γ bekсарoten pojedynczo lub w kombinacji) + TSEBT   <u>Połączenie dwóch terapii systemowych</u>  - IFN-α + bekсарoten  - ECP + bekсарoten lub IFN-α/ IFN-γ/ /MTX(niskie dawki)/  - metotreksat (niskie dawki) + IFN-α </td> <td> <u>Terapia systemowa</u>  -Alemtuzumab  -Chlorambucil + kortykosteroid  -Liposomalna doksorubicyna  -HDAC inhibitors (Vorinostat, Romidepsin)  -Gemcytabina  -pentosatatin  -methotrexate (wysokie dawki 100 mg/tydz.)  -Fludarabina  -cyclofosamid  -Mechloreтамina  -transplantacja allogeniczna  -badania kliniczne </td> </tr> </tbody> </table>	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA	<u>Terapia systemowa - monoterapia</u> ECP IFN-α bekсарoten 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 - bekсарoten + PUVA - immunomodulatory (ECP, lub IFN-α/ IFN-γ bekсарoten pojedynczo lub w kombinacji) + TSEBT  <u>Połączenie dwóch terapii systemowych</u> - IFN-α + bekсарoten - ECP + bekсарoten 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 -cyclofosamid -Mechloreтамina -transplantacja allogeniczna -badania kliniczne																
I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA																					
<u>Terapia systemowa - monoterapia</u> ECP IFN-α bekсарoten 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 - bekсарoten + PUVA - immunomodulatory (ECP, lub IFN-α/ IFN-γ bekсарoten pojedynczo lub w kombinacji) + TSEBT  <u>Połączenie dwóch terapii systemowych</u> - IFN-α + bekсарoten - ECP + bekсарoten 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 -cyclofosamid -Mechloreтамina -transplantacja allogeniczna -badania kliniczne																					
Świat	EORTC ISCL USCLC 2011	<p><b>Rekomendacje dla CD30+LPD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">CD30+ LPD</th> </tr> <tr> <th colspan="3">PCALCL</th> <th colspan="2">LYP</th> </tr> <tr> <th>Pojedyncze /grupowe zmiany</th> <th>Wieloogniskowe zmiany</th> <th>Złożone zmiany skórne</th> <th>Zlokalizowane/ lokalne lub kilka zmian *</th> <th>Liczne i/lub uogólnione zmiany</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SE RT</td> <td>metotreksat alternatywy: retinoidy, INF</td> <td>Chemioterapi a (mono/ poli)</td> <td>Fototerapia Steroidy miejscowe</td> <td>Fototerapia Metotreksat Steroidy miejscowe Alternatywy: retinoidy, INF</td> </tr> </tbody> </table>	CD30+ LPD					PCALCL			LYP		Pojedyncze /grupowe zmiany	Wieloogniskowe zmiany	Złożone zmiany skórne	Zlokalizowane/ lokalne lub kilka zmian *	Liczne i/lub uogólnione zmiany	SE RT	metotreksat alternatywy: retinoidy, INF	Chemioterapi a (mono/ poli)	Fototerapia Steroidy miejscowe	Fototerapia Metotreksat Steroidy miejscowe Alternatywy: retinoidy, INF
CD30+ LPD																						
PCALCL			LYP																			
Pojedyncze /grupowe zmiany	Wieloogniskowe zmiany	Złożone zmiany skórne	Zlokalizowane/ lokalne lub kilka zmian *	Liczne i/lub uogólnione zmiany																		
SE RT	metotreksat alternatywy: retinoidy, INF	Chemioterapi a (mono/ poli)	Fototerapia Steroidy miejscowe	Fototerapia Metotreksat Steroidy miejscowe Alternatywy: retinoidy, INF																		
Niemcy	DECOG 2013	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium kliniczne</th> <th>I LINIA LECZENIA</th> <th>II LINIA LECZENIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MF IA</td> <td>Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm</td> <td>karmustyna – miejscowo</td> </tr> <tr> <td>Unilesional MF, pagetoidretic ulosis</td> <td>Radioterapia lokalna ≥30 Gy</td> <td>PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV</td> </tr> <tr> <td>MF IB-IIA</td> <td>PUVA</td> <td>-PUVA+IFN-α, -PUVA+bekсарoten, -Bekсарoten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT</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, pagetoidretic ulosis	Radioterapia lokalna ≥30 Gy	PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV	MF IB-IIA	PUVA	-PUVA+IFN-α, -PUVA+bekсарoten, -Bekсарoten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT								
Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA																				
MF IA	Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm	karmustyna – miejscowo																				
Unilesional MF, pagetoidretic ulosis	Radioterapia lokalna ≥30 Gy	PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV																				
MF IB-IIA	PUVA	-PUVA+IFN-α, -PUVA+bekсарoten, -Bekсарoten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT																				

		<table border="1"> <tbody> <tr> <td><b>MF IIB</b></td> <td>- PUVA - PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/beksaroten/RT</td> <td>- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inhibitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftitox - TSEBT</td> </tr> <tr> <td><b>MF III*</b></td> <td>- PUVA - PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN-<math>\alpha</math>/metotreksat/beksaroten lub PUVA</td> <td>j.w.</td> </tr> <tr> <td><b>MF IVA</b></td> <td>PUVA PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/beksaroten/RT</td> <td>j.w.</td> </tr> <tr> <td><b>MF IVB</b></td> <td>-PUVA -PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/ beksaroten - chlorambucil/steroid RT</td> <td>j.w. dodatkowo - CHOP polichemioterapia - alemtuzumab - fludarabina, kladrybina, cyklofosfamid</td> </tr> <tr> <td><b>SS</b></td> <td>- ECP, ECP+ PUVA/ IFN-<math>\alpha</math> i/lub beksaroten - PUVA+IFN-<math>\alpha</math>, i/lub beksaroten</td> <td>- chlorambucil/steroidy (schemat Winkelmann'a) - beksaroten - metotreksat (niskie dawki) - denileukin diftitox - TSEBT - alemtuzumab (i.v. /s.c.) - vorinostat, romidepsin - fludarabina, kladrybina, gemcytabina</td> </tr> <tr> <td><b>Pojedyncze lub miejscowe zmiany CD30+ LPD</b></td> <td>- wycięcie lub radioterapia (PCALCL) - obserwacja (LYP)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>Nawracające wielognisko we zmiany, z możliwością spontanicznej remisji CD30+ LPD</b></td> <td>- obserwacja (LYP) -niskie dawki metotreksatu, - PUVA</td> <td>- IFNa - beksaroten - gemcytabina</td> </tr> </tbody> </table>	<b>MF IIB</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inhibitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftitox - TSEBT	<b>MF III*</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN- $\alpha$ /metotreksat/beksaroten lub PUVA	j.w.	<b>MF IVA</b>	PUVA PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	j.w.	<b>MF IVB</b>	-PUVA -PUVA+IFN- $\alpha$ / beksaroten - chlorambucil/steroid RT	j.w. dodatkowo - CHOP polichemioterapia - alemtuzumab - fludarabina, kladrybina, cyklofosfamid	<b>SS</b>	- ECP, ECP+ PUVA/ IFN- $\alpha$ i/lub beksaroten - PUVA+IFN- $\alpha$ , i/lub beksaroten	- chlorambucil/steroidy (schemat Winkelmann'a) - beksaroten - metotreksat (niskie dawki) - denileukin diftitox - TSEBT - alemtuzumab (i.v. /s.c.) - vorinostat, romidepsin - fludarabina, kladrybina, gemcytabina	<b>Pojedyncze lub miejscowe zmiany CD30+ LPD</b>	- wycięcie lub radioterapia (PCALCL) - obserwacja (LYP)	-	<b>Nawracające wielognisko we zmiany, z możliwością spontanicznej remisji CD30+ LPD</b>	- obserwacja (LYP) -niskie dawki metotreksatu, - PUVA	- IFNa - beksaroten - gemcytabina
<b>MF IIB</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inhibitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftitox - TSEBT																					
<b>MF III*</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN- $\alpha$ /metotreksat/beksaroten lub PUVA	j.w.																					
<b>MF IVA</b>	PUVA PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	j.w.																					
<b>MF IVB</b>	-PUVA -PUVA+IFN- $\alpha$ / beksaroten - chlorambucil/steroid RT	j.w. dodatkowo - CHOP polichemioterapia - alemtuzumab - fludarabina, kladrybina, cyklofosfamid																					
<b>SS</b>	- ECP, ECP+ PUVA/ IFN- $\alpha$ i/lub beksaroten - PUVA+IFN- $\alpha$ , i/lub beksaroten	- chlorambucil/steroidy (schemat Winkelmann'a) - beksaroten - metotreksat (niskie dawki) - denileukin diftitox - TSEBT - alemtuzumab (i.v. /s.c.) - vorinostat, romidepsin - fludarabina, kladrybina, gemcytabina																					
<b>Pojedyncze lub miejscowe zmiany CD30+ LPD</b>	- wycięcie lub radioterapia (PCALCL) - obserwacja (LYP)	-																					
<b>Nawracające wielognisko we zmiany, z możliwością spontanicznej remisji CD30+ LPD</b>	- obserwacja (LYP) -niskie dawki metotreksatu, - PUVA	- IFNa - beksaroten - gemcytabina																					
<b>Polska</b>	<b>PUO 2011</b>	<p>Leczenie wczesnych zmian skórnych w przebiegu MF i SS polega na zastosowaniu fotochemioterapii światłem ultrafioletowym (UVA), na którą składa się doustne stosowanie metoksypsoralenu z następowym napromienianiem zmian skórnych (PUVA). Dobre wyniki leczenia uzyskuje się ponadto po miejscowym zastosowaniu cytostatyków do stosowania zewnętrznego, w tym nitrogen mustard i chlormustyny oraz kortykosteroidów i beksarotenu.</p> <p>W przypadku bardziej zaawansowanych zmian skórnych (nacieki, owrzodzenia, erythrodermia) stosuje się leczenie systemowe, w tym fotoferezę pozaustrojową (interferon <math>\alpha</math>, denileukin diftitox). W przypadku obecności zmian wielonarządowych, leczenie uzupełnia się monoterapią cytostatyczną za pomocą leków alkilujących lub analogów puryn.</p>																					

		Przytacza się rekomendacje EORTC dla MF i SS:		
		Stadium	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA
		<b>MFb IA, IB, IIA</b>	PUVA <sup>d</sup> UVB <sup>e</sup> Kortykosteroidy <sup>f</sup> Nitrogen mustard <sup>f</sup> Karmustyna <sup>f</sup> Miejscowa radioterapia	Beksaroten ± IFNa lub PUVA <sup>d</sup> IFNag ± PUVA <sup>d</sup> Denileukin diftitox Metotreksat
		<b>MFb IIB</b>	PUVA + IFNa Retinoidy + IFNa Retinoidy + PUVA <sup>d</sup> Miejscowa radioterapia	Beksaroten Chemioterapia Denileukin diftitox
		<b>MFb III</b>	IFNa PUVA + IFNa lub retinoidy Metotreksat Miejscowa radioterapia Nitrogen mustard <sup>f</sup> Karmustyna <sup>f</sup> Fotoforeza pozaustrojowa	Chemioterapia
		<b>MFb IVA, IVB</b>	Chemioterapia Miejscowa radioterapia Beksaroten Denileukin diftitox IFNa Alemtuzumab Metotreksat	-
		<b>SS</b>	Fotoforeza pozustrojowa IFNa Denileukin diftitox Chlorambucil + prednizon	Beksaroten Chemioterapia Alemtuzuma Metotreksat
		<sup>d</sup> metoksyksolaren + światło ultrafioletowe A (fotochemioterapia); <sup>e</sup> światło ultrafioletowe B; <sup>f</sup> do stosowania zewnętrznego		
<b>Polska</b>	<b>PLRG 2010</b>	<b>Stadium kliniczne</b>	<b>I LINIA LECZENIA</b>	<b>II LINIA LECZENIA</b>
		<b>IA-IIA MF</b>	Miejscowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), PUVA ± retinoidy UVB 2-3/tydz. Beksaroten miejscowo Karmustyna miejscowo Radioterapia zlokalizowana terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i> )	beksaroten doustnie (300 mg/m <sup>2</sup> ), metotreksat ( 20-30 mg/tydz. niskie dawki), vorinostat, denileukin diftitox
		<b>IIB MF</b>	IFN-α (+PUVA+IFN-α, retinoidy +IFN-α, TSEB i/lub radioterapia (6-10 tyg. terapii) PUVA	-beksaroten -chemioterapia systemowa, -romidepsin - vorinostat -denileukin diftitox <b>-monoterapia p.o.</b> : chlorambucil, etopozyd <b>-monoterapia i.v.:</b> gemcytabina, liposomalna dokсорubicyna -przeszczep szpiku kostnego
		<b>III MF + SS III -</b>	-ECP(w przypadku z SS) + steroidy doustne, IFN-α	-beksaroten + ECP i IFN-α -vorinostat

		<table border="1"> <tr> <td><b>IVA</b></td> <td>-IFN-<math>\alpha</math> (3-5 MU/dz.) +PUVA, IFN-<math>\alpha</math>, retinoidy, beksaroten, ECP, metotreksat</td> <td>-romidepsin, -denileukin difitox -chemioterapia systemowa <b>-monoterapia p.o.</b> : chlorambucil, etopozyd <b>-monoterapia i.v.:</b> gemcytabina, liposomalna doksorubicyna -polichemioterapia (CHOP, EPOCH, CC, FC, AraC) -przeszczep szpiku kostnego</td> </tr> <tr> <td><b>IVA i B MF</b></td> <td>- TSEB i/lub radioterapia - chemioterapia systemowa - monoterapia: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna</td> <td>-IFN-<math>\alpha</math> (monoterapia 3-5 MU/dz. + PUVA) + retinoidy, beksaroten i ECO - chemioterapia systemowa <b>- monoterapia p.o.</b> : chlorambucil, etopozyd <b>-monoterapia i.v.:</b> gemcytabina, liposomalna doksorubicyna - polichemioterapia (CHOP, EPOCH, CC, FC, AraC) - metotreksat (niskie dawki) (+ steroidy, ECP), PUVA - denileukin difitox - romidepsin, vorinostat - przeszczep szpiku kostnego</td> </tr> </table>	<b>IVA</b>	-IFN- $\alpha$ (3-5 MU/dz.) +PUVA, IFN- $\alpha$ , retinoidy, beksaroten, ECP, metotreksat	-romidepsin, -denileukin difitox -chemioterapia systemowa <b>-monoterapia p.o.</b> : chlorambucil, etopozyd <b>-monoterapia i.v.:</b> gemcytabina, liposomalna doksorubicyna -polichemioterapia (CHOP, EPOCH, CC, FC, AraC) -przeszczep szpiku kostnego	<b>IVA i B MF</b>	- TSEB i/lub radioterapia - chemioterapia systemowa - monoterapia: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna	-IFN- $\alpha$ (monoterapia 3-5 MU/dz. + PUVA) + retinoidy, beksaroten i ECO - chemioterapia systemowa <b>- monoterapia p.o.</b> : chlorambucil, etopozyd <b>-monoterapia i.v.:</b> gemcytabina, liposomalna doksorubicyna - polichemioterapia (CHOP, EPOCH, CC, FC, AraC) - metotreksat (niskie dawki) (+ steroidy, ECP), PUVA - denileukin difitox - romidepsin, vorinostat - przeszczep szpiku kostnego												
<b>IVA</b>	-IFN- $\alpha$ (3-5 MU/dz.) +PUVA, IFN- $\alpha$ , retinoidy, beksaroten, ECP, metotreksat	-romidepsin, -denileukin difitox -chemioterapia systemowa <b>-monoterapia p.o.</b> : chlorambucil, etopozyd <b>-monoterapia i.v.:</b> gemcytabina, liposomalna doksorubicyna -polichemioterapia (CHOP, EPOCH, CC, FC, AraC) -przeszczep szpiku kostnego																		
<b>IVA i B MF</b>	- TSEB i/lub radioterapia - chemioterapia systemowa - monoterapia: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna	-IFN- $\alpha$ (monoterapia 3-5 MU/dz. + PUVA) + retinoidy, beksaroten i ECO - chemioterapia systemowa <b>- monoterapia p.o.</b> : chlorambucil, etopozyd <b>-monoterapia i.v.:</b> gemcytabina, liposomalna doksorubicyna - polichemioterapia (CHOP, EPOCH, CC, FC, AraC) - metotreksat (niskie dawki) (+ steroidy, ECP), PUVA - denileukin difitox - romidepsin, vorinostat - przeszczep szpiku kostnego																		
<b>Świat</b>	<b>WHO-EORTC 2006</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium kliniczne</th> <th>I LINIA LECZENIA</th> <th>II LINIA LECZENIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>MF IA, IB, IIA</b></td> <td>Miejskowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), nitrogranulogen, karmustyna, PUVA, UVB, terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i>)</td> <td>beksaroten doustnie, IFN-<math>\alpha</math> (monoterapia), denileukin difitox, metotreksat (niskie dawki), romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, IFN-<math>\alpha</math> + PUVA, retinoidy +PUVA, beksaroten + PUVA</td> </tr> <tr> <td><b>MF IIB</b></td> <td>PUVA+IFN-<math>\alpha</math>, retinoidy +IFN-<math>\alpha</math>, PUVA+retinoidy</td> <td>beksaroten, chemioterapia systemowa, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin difitox</td> </tr> <tr> <td><b>MF III</b></td> <td>PUVA+IFN-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\alpha</math>, metotreksat , PUVA+ retinoidy, pozaustrojowa fotofereza (ECP)</td> <td>beksaroten , romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin difitox, chemioterapia systemowa</td> </tr> <tr> <td><b>MF IVA i B</b></td> <td>chemioterapia systemowa, TSEB, powierzchniowa X-radioterapia, beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib denileukin difitox, IFN-<math>\alpha</math>, alemtuzumab, metotreksat (niskie dawki)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>SS</b></td> <td>ECP, INF-<math>\alpha</math>, denileukin difitox, chlorambucil + prednizolon</td> <td>Beksaroten, romidepsin, vorinostat, panabinostat, bortezomib, alemtuzumab, metotreksat, chemioterapia systemowa</td> </tr> </tbody> </table>	Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA	<b>MF IA, IB, IIA</b>	Miejskowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), nitrogranulogen, karmustyna, PUVA, UVB, terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i> )	beksaroten doustnie, IFN- $\alpha$ (monoterapia), denileukin difitox, metotreksat (niskie dawki), romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, IFN- $\alpha$ + PUVA, retinoidy +PUVA, beksaroten + PUVA	<b>MF IIB</b>	PUVA+IFN- $\alpha$ , retinoidy +IFN- $\alpha$ , PUVA+retinoidy	beksaroten, chemioterapia systemowa, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin difitox	<b>MF III</b>	PUVA+IFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , metotreksat , PUVA+ retinoidy, pozaustrojowa fotofereza (ECP)	beksaroten , romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin difitox, chemioterapia systemowa	<b>MF IVA i B</b>	chemioterapia systemowa, TSEB, powierzchniowa X-radioterapia, beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib denileukin difitox, IFN- $\alpha$ , alemtuzumab, metotreksat (niskie dawki)		<b>SS</b>	ECP, INF- $\alpha$ , denileukin difitox, chlorambucil + prednizolon	Beksaroten, romidepsin, vorinostat, panabinostat, bortezomib, alemtuzumab, metotreksat, chemioterapia systemowa
Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA																		
<b>MF IA, IB, IIA</b>	Miejskowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), nitrogranulogen, karmustyna, PUVA, UVB, terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i> )	beksaroten doustnie, IFN- $\alpha$ (monoterapia), denileukin difitox, metotreksat (niskie dawki), romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, IFN- $\alpha$ + PUVA, retinoidy +PUVA, beksaroten + PUVA																		
<b>MF IIB</b>	PUVA+IFN- $\alpha$ , retinoidy +IFN- $\alpha$ , PUVA+retinoidy	beksaroten, chemioterapia systemowa, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin difitox																		
<b>MF III</b>	PUVA+IFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , metotreksat , PUVA+ retinoidy, pozaustrojowa fotofereza (ECP)	beksaroten , romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin difitox, chemioterapia systemowa																		
<b>MF IVA i B</b>	chemioterapia systemowa, TSEB, powierzchniowa X-radioterapia, beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib denileukin difitox, IFN- $\alpha$ , alemtuzumab, metotreksat (niskie dawki)																			
<b>SS</b>	ECP, INF- $\alpha$ , denileukin difitox, chlorambucil + prednizolon	Beksaroten, romidepsin, vorinostat, panabinostat, bortezomib, alemtuzumab, metotreksat, chemioterapia systemowa																		

### **3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu**

Nie uzyskano odpowiedzi w tym zakresie od ekspertów klinicznych.

### **3.5.3. Stan finansowania w Polsce**

Zgodnie z aktualnymi obwieszczeniami Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r., we wskazaniu C84 (wraz z rozszerzeniami), w ramach katalogu chemioterapii nowotworów, refundowane są:

- asparaginasum
- bleomycin sulphate
- carboplatinum
- chlorambucilum
- cisplatinum
- cladribinum
- cyklophosphamidum
- cytarabinum
- cytarabinum depocyte
- dacarbazinum
- doxorubicinum
- 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
- rituximabum
- thiotepum
- tioguaninum
- vinblastinum
- vincristinum

#### 4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beksarotenu w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T (CTCL). Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

W ramach procesu analitycznego, w dniu 13 grudnia 2013 r. dokonano przeszukania baz informacji medycznej: Medline via PubMed, Embase via OVID i Cochrane Library, aby odnaleźć wszystkie badania dotyczące zastosowania Targretinu w CTCL. Wykorzystano strategię wyszukiwania (Załącznik 2.) z raportu analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-0131/2009, dotyczącej podobnego problemu decyzyjnego<sup>18</sup>. Słowa kluczowe definiowały jedynie populację i interwencję. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

PICOS	kryteria włączenia	kryteria wykluczenia
Populacja	Chłoniaki skórne z komórek T	Inne typy chłoniaków
	dowolne stadium choroby i linia leczenia	-
Interwencja	beksaroten w formie doustnej, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami, w dowolnej dawce	beksaroten w formie maści
Komparator	nie zdefiniowano	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności, w szczególności: OR, CR, PR, OS, PFS i bezpieczeństwa	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, metaanalizy analizy ekonomiczne rekomendacje kliniczne i finansowe badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla danej subpopulacji	opisy przypadków, serie przypadków abstrakty konferencyjne

Wyszukiwanie objęło okres od stycznia 2009 do 13 grudnia 2013 r., gdyż założono, że do tego okresu wszystkie adekwatne badania zostały odnalezione w ramach poprzedniego procesu analitycznego.

Ponadto przeszukiwano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych oraz serwisy zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji finansowych.

Odnalezione publikacje, po eliminacji dubli, analizowano na podstawie abstraktów, a następnie wybranych pełnych tekstów. Proces eliminacji przedstawiono w formie diagramu Quorum w Zal. 2.

Zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia, po odnalezieniu jednego badania wtórnego, przeanalizowano, czy pokrywa cały analizowany w niniejszym raporcie problem decyzyjny. Ponieważ przegląd *Weberschock 2012* dotyczył tylko ziarniniaka grzybistego, a więc jednej z subpopulacji spośród ocenianych wskazań, zdecydowano o poszukiwaniu badań pierwotnych. Odnaleziono tylko badania z populacją mieszaną, obejmujące różne typy CTCL; były to badania eksperymentalne II i II/III fazy.

Nie odnaleziono badań oceniających stosowanie beksarotenu u pacjentów z rozpoznaniem C85.7.

<sup>18</sup> Beksaroten (kapsułki 75 mg) (Targretin®) w leczeniu zmian skórnych u chorych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórniego z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. (analiza weryfikacyjna), Raport Nr: AOTM-OT-0131, Warszawa, czerwiec 2009



Dodatkowo włączono do analizy badanie *Whittaker 2012*, dotyczące MF, które nie zostało uwzględnione w przeglądzie *Weberschock 2012*, ponieważ zostało później opublikowane.

#### 4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach wyszukiwania systematycznego odnaleziono 1 opublikowany przegląd systematyczny dotyczący oceny efektywności klinicznej stosowanych aktualnie metod leczenia pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym: *Weberschock 2012*.

Do przeglądu włączono 14 RCT obejmujących 675 pacjentów. 11 badań dotyczyło pacjentów w stadium IA do IIB. Uwzględnione badania dotyczyły terapii miejscowej (imiquimod, peldesine, hypericin, nitrogenmustard), iniekcji do wnętrza zmiany (interferon), fototerapii (PUVA, ECP, światło widzialne), terapii doustnej (acitretin, bexarotene, methotrexate), systemowej terapii dożylną (denileukin diftitox), skojarzenia chemioterapii i radioterapii wiązką elektronów, iniekcji domięśniowych (transfer factors). 9 badań oceniało interwencje w porównaniu z aktywnym komparatorem, w 5 grupę kontrolną stanowiło placebo.

Jakość włączonych badań oceniono nisko, głównie ze względu na: metodykę badania, utracone dane (średnia utrata z badania wyniosła 26%), małą liczebność prób (4-103 pacjentów; 8 badań z N<50). Tylko w jednym badaniu okres obserwacji był wystarczająco długi, by wiarygodnie przeprowadzić analizę przeżycia.

Analiza wyników włączonych badań wykazała, iż min. 90% poprawa (clearance) wystąpiła u 0-83% przypadków, a min. 50% poprawa (improvement) u 0-88%. W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w zakresie takich punktów końcowych, jak: *disease-free intervals*, nawrót czy całkowite przeżycie (OS).

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych została powiązana z zastosowaną interwencją. Terapia systemowa, a zwłaszcza chemioterapia skojarzona z wiązką elektronową, beksaroten czy denileukin diftitox, charakteryzowały się zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią miejscową oraz ukierunkowaną na skórę.

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

Wyniki i wnioski z przeglądu dla beksarotenu zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia beksarotenenem.**

Autor, rok	Metodyka	Wyniki, wnioski oraz ograniczenia
<b>Weberschock 2012</b>	<b>Cel analizy:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w ziarniniaku grzybiastym we wszystkich stadiach choroby  <b>Data wyszukiwania:</b> do styczeń 2011: The Cochrane Library, MEDLINE (od 2005), EMBASE (od 2010), and LILACS (od 1982).	<b>Podsumowanie wyników przeglądu nt. beksarotenu:</b> <b>jakość życia:</b> <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.

**Synteza wyników:** jakościowa

**Kryteria włączenia:** badania kliniczne randomizowane, w której badano stosowane interwencje w MF o podanym stadium MF:

**Populacja:** dorośli pacjenci z MF w każdym stadium choroby.

Przynajmniej 90% uczestników musi mieć histopatologicznie zdiagnozowaną MF (klasyczny typ Alibert-Bazin).

**Interwencja:** dowolna, w tym beksaroten

**Komparator:** niezdefiniowany

**Punkty końcowe:**

**I rządowe:** poprawa jakości życia oraz działania niepożądane po leczeniu beksaroteniem

**II rządowe:**

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.

**Kryteria wykluczenia:**

- Badanie nierandomizowane
- Badania, w których więcej niż 10% uczestników miało zdiagnozowany inny typ niż klasyczny MF (Alibert-Bazin)

**Włączone 2 badania:**

**Duvic 2001** – 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/m<sup>2</sup>/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.

**skuteczność leczenia:** W badaniu **Duvic 2001**, min. 90% poprawa nie wystąpiła u żadnego pacjenta w grupie przyjmującej niską dawkę, zaś w grupie przyjmującej wysoką dawkę odsetek wyniósł 14%. Min. 50% poprawa wystąpiła u 20% i 58% pacjentów w nisko- i wysokodawkowej grupie, odpowiednio. Nawrót choroby po częściowej remisji nastąpił u 0/3 pacjentów w grupie niskodawkowej i u 7/25 w grupie wysokodawkowej. W trakcie badania oraz do 4 tyg. po zakończeniu nie odnotowano żadnego zgonu. 3 pacjentów zmarło z powodu infekcji lub progresji choroby w okresie do 3 mcy od ukończenia badania.

Wyniki badania **Guitart 2002** zawiera poniższa tabela:

	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

Nie obserwowano istotnie statystycznych różnic między nisko i wysokodawkową grupą w zakresie 90% poprawy, 50% poprawy oraz odsetka nawrotu choroby. Mediana *disease-free interval* (oceniana 6 mcy po zakończeniu leczenia) wyniosła 155 dni dla grupy niskodawkowej i 103 dni dla wysokodawkowej. Nie obserwowano zgonów w trakcie okresu obserwacji.

**bezpieczeństwo leczenia:** **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.

Odnotowano także 3 przypadki ostrego zapalenia trzustki z powodu masywnej hiperlipidemii w ramionach terapii wysokimi dawkami. Ponadto, zmętnienie soczewki bez utraty ostrości wzroku stwierdzono u 2 z 58 uczestników (3%) w badaniu (nie podano, w którym ramieniu).

W badaniu **Guitart 2002** tylko dla hipercholesterolemii i hipertriglicydemii obserwowano zwiększoną istotnie statystycznie częstość ich występowania w grupie wysokodawkowej. Poza tym obserwowano: nadwrażliwość na światło, nudności, zaparcia, zmęczenie, świąd, bóle stawów, zapalenie nosogardzieli, bóle głowy, bezsenność.

**Wnioski autorów publikacji w zakresie beksarotenu:**

<p><b>Guitart 2002</b> – randomizowane badanie kliniczne obejmujące 43 uczestników jednak z powodu eliminacji pozostało 39 pacjentów. Oceniano efekt 2 dawek beksarotenu (300 – 20 osób vs. 150 mg/m<sup>2</sup>/dobę – 23 osoby, w kombinacji z inną interwencją – PUVA oraz z 54 mg/dz. fenofibratu ) przez 24 tyg.</p>	<p>Jakość badań włączonych do przeglądu jest niska. Beksaroten został badany dla różnych schematów dawkowania, choć wyniki nie wykazywały istotnych różnic między ramionami. Interwencja powoduje występowanie działań niepożądanych o szerokim zakresie, niektóre z nich mogą zagrażać życiu.</p>
---	--

## **4.2. Badania pierwotne**

Do analizy klinicznej włączono ostatecznie 5 publikacji badań pierwotnych, w tym:

- 1 badanie RCT III fazy dotyczące stosowania monoterapii beksarotenem w MF,
- 2 badania II/III fazy dotyczące stosowania monoterapii beksarotenem w CTCL,
- 1 badanie II fazy dotyczące stosowania skojarzenia beksarotenu z IFNa-2b w CTCL,
- 1 badanie II fazy dotyczące stosowania skojarzenia beksarotenu z gemcytabiną w CTCL.

### **4.2.1. Charakterystyka badań pierwotnych**

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze dane na temat metodyki włączonych badań pierwotnych.

Tabela 13. Charakterystyka badań pierwotnych III fazy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Whittaker 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant otrzymany od podmiotu odpowiedzialnego (Ligand Pharmaceuticals Inc./Esai Co., Ltd) oraz darowizna od Cancer Research U.K.</p>	<p>Randomizowane ze stratyfikacją badanie kliniczne III fazy, wieloośrodkowe (23 ośrodki w 11 krajach) pojedynczo zaślepione, dwuramienne</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> bd</p> <p><b>Utrata pacjentów:</b> 36,8%</p> <p><b>!przedwcześnie zamknięta rekrutacja z powodu małej zgłaszalności pacjentów</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Beksaroten + PUVA</b> 3 razy/tydzień o początkowej dawce PUVA wynoszącej 70% minimalnej dawki fototoksycznej (MPD). Dawka dla następnych sesji UVA wzrastała według sposobu ujętego w protokole (20% wzrost dawki po każdej następującej po sobie sesji, w zależności od obecności erytrodermii). Pacjenci 2 godziny przed terapią UVA otrzymywali doustnie 8-metoksypsoralen w dawce 0,6 mg/kg Dawka całkowita PUVA: 101,7 Jcm<sup>-2</sup> Beksaroten w dawce: bd Dodatkowo pacjenci otrzymywali terapię anty lipidową i tyroksynę.</li> <li><b>PUVA</b> 3 razy/tydzień o początkowej dawce UVA wynoszącej 70% minimalnej dawki fototoksycznej (MPD). Dawka dla następnych sesji UVA wzrastała według sposobu ujętego w protokole (20% wzrost dawki po każdej następującej po sobie sesji, w zależności od obecności erytrodermii). Pacjenci 2 godziny przed terapią UVA otrzymywali doustnie 8-metoksypsoralen w dawce 0,6 mg/kg Dawka całkowita PUVA: 107 Jcm<sup>-2</sup></li> </ul> <p><b>Czas trwania leczenia:</b> maksymalnie 16 tygodni. Generalnie badanie</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z potwierdzonym MF w stadium IB- IIA</li> <li>wskaźnik sprawności Karnofsky' ego <math>\geq 60</math>;</li> <li>poprawne funkcjonowanie organów wewn.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> bd</p>	<p><b>Liczebność populacji:</b> 93 pacjentów zrandomizowanych (dane dostępne dla 87, do analizy włączono n=93 ponieważ wybraną analizą była analiza zgodna z intencją leczenia - ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Beksaroten + PUVA n= 48</b></li> <li>- <b>PUVA n= 45</b></li> </ul> <p><b>Wiek [średnia, zakres]:</b> <math>\geq 18</math> r.ż.</p>	<p><b>I rzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik ogólnej odpowiedzi <b>OR</b> (CCR - całkowita odpowiedź kliniczna oraz PR – częściowa odpowiedź)</li> </ul> <p><b>II rzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania CCR;</li> <li>czas wolny od progresji choroby;</li> <li>bezpieczeństwo;</li> <li>łączna dawka UVA wymagana do osiągnięcia CCR;</li> <li>liczba sesji PUVA potrzebnych do osiągnięcia CCR</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
		prowadzono do czasu gdy osiągnięto CCR, obserwowano progresję choroby lub wystąpienie objawów toksyczności, które są nie do przyjęcia oraz gdy pacjent odmówił dalszego udziału w badaniu.			

Tabela 14. Charakterystyka badań pierwotnych II/III fazy, bez aktywnego komparatora

ID badania,	Metodyka	Populacja	N	interwencja	Uwagi
<i>Illidge 2013</i> NCT00660231	II faza prospektywne jednoramienne wieloośrodkowe (9)	CTCL (IB -IVB) potwierdzony w biopsji ≥18 r.ż. po niepowodzeniu standardowej terapii miejscowej oraz min. jednej systemowej oczekiwana dł. życia >6mcy	35 (w tym 17 z postacią erythroderm iczną)	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 1 i 8 w 4 21- dniowych cyklach (12 tyg.) Bexarotene 150 ->300 mg/m <sup>2</sup> p.o. przez 12 tyg. (w przypadku uzyskania opowiedzi terapia podtrzymująca aż do progresji lub nietolerancji toksyczności)  jednocześnie terapia anty lipidowa (fenofibrat) i tyroksyna	badanie zaplanowane jako dwuetapowe, ale zrezygnowano z drugiego etapu ze względu na zbyt mały odsetek odpowiedzi w I etapie (<65%)
<i>Straus 2007</i>	II faza prospektywne jednoramienne wieloośrodkowe (5)	CTCL (IB, IIA, IIB-IV) potwierdzony w biopsji	22	Bexarotene 300 mg/m <sup>2</sup> /dobę przez 8 – 16 tyg. w przypadku braku odpowiedzi całkowitej (CR) po 8 tyg. – interferon alfa-2b 3 MU do 5 MU podskórnie, 3x w tygodniu  jednocześnie terapia anty lipidowa (fenofibrat lub atorwastatyna)	Planowano włączyć 45 pacjentów, ale przerwano po uzyskaniu tylko 7 odpowiedzi na leczenie u pierwszych 19 pacjentów (wymagane było 10/20).
<i>Duvic 2001A</i>	II/III faza , randomizowane open label wieloośrodkowe	CTCL w stadium IA-IIA, (potwierdzone w biopsji), oporny na wcześniejsze leczenie	58	<u>Grupa A:</u> beksaroten w dawce początkowej 650 mg/m <sup>2</sup> /dz mg (ostatecznie dawka początkowa została zredukowana do dawki optymalnej wynoszącej 300 mg/m <sup>2</sup> /dz.) przez min. 16 tygodni <u>Grupa B:</u> beksaroten w 6,5 mg/m <sup>2</sup> /dz. (w przypadku	Ostatecznie pacjentów przydzielono do 3 grup: Grupa A: 6,5 mg (N=15) Grupa B: 300 mg (N=28) Grupa C: >300 mg (N=15)

ID badania,	Metodyka	Populacja	N	interwencja	Uwagi
				progresji – cross-over), przez min. 16 tygodni;	
<i>Duvic 2001B</i>	II/III faza randomizowane open label wieloośrodkowe (26)	Zaawansowana postać CTCL oporna na leczenie (IIB-IVB) potwierdzona w biopsji	94	<u>Grupa A:</u> bexarotene 300 mg/m <sup>2</sup> /dobę (56 osób), <u>Grupa B:</u> bexarotene ≥ 300 mg/m <sup>2</sup> dzień (38 osób)	utrata z badania na poziomie 67%

#### 4.2.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

##### Monoterapia beksarotenem

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej odnaleziono jedno badanie RCT III fazy, w którym, m.in., oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania terapii kombinowanej PUVA + beksaroten w porównaniu do aktywnej kontroli (tylko PUVA) w populacji pacjentów z MF w stadium IB-IIA. W poniższej tabeli zestawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w badaniu *Whittaker 2012*.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności bezpieczeństwa – populacja pacjentów z MF w stadium IB-IIA (badanie *Whittaker 2012*).

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n/N (%)		RR p-value
		PUVA + Beksaroten	PUVA	
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>				
OR*	bd	37/48 77,1% (65,2–89%)	32/45 71,1% (57,9–84,4%)	p=0,57 <sup>#</sup>
CCR*	bd	15/48 (31,3)	10/45 (22,2)	1,741 (0,71; 2,80) p=0,33
PR*	bd	22/48 (45,8)	22/45 (48,9)	0,94 (0,61; 1,44) p=0,77
SD*	bd	2/48 (4,2)	3/45 (6,7)	0,63 (0,11; 3,57) p=0,60
PD*	bd	1/48 (2,1)	3/45 (6,7)	0,31 (0,03; 2,90) p=0,31
Odpowiedź nieoceniałna	bd	8/48 (16,7)	7/45 (15,6)	1,07 (0,42; 2,71) p=0,88
Czas trwania OR [mediana]	bd	5,8 mcy	9,6 mcy	p=0,33 <sup>#</sup>
Utrzymywanie się odpowiedzi OR	1 rok	27,45% (14,08, 42,63)	37,92% (20-66, 55-08)	NS
Czas trwania CCR [mediana]	bd	3,81 mcy (2,07; 22,51)	10,68 mcy (3,32; NR)	p=0,73 <sup>#</sup>
Utrzymywanie się odpowiedzi CCR	1 rok	46,67% (95%CI: 21,23; 68,75)	37,50% (95%CI: 9,95, 65,91)	NS
Zgon	bd	4/46 (8,7)	3/41 (7,3)	1,19 (0,28; 5,00) p=0,81
Zgon z powodu progresji choroby	bd	1/46 (2,2)	3/41 (7,3)	0,30 (0,03; 2,75) p=0,28
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>				
Aminotransferaza alaninowa (AIAT) - 3	bd	3/46 (6,5)	0/41 (0,00)	6,26 (0,33; 117,6) p=0,22
Aminotransferaza alaninowa (AIAT) - 4	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) - 3	bd	2/46 (4,3)	0/41 (0,00)	4,47 (0,22; 90,44) p=0,33

Kinaza keratynowa - 3	bd	0/46 (0,00)	1/41 (2,4)	0,30 (0,01; 7,12) p=0,45
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - 3	bd	4/46 (8,7)	0/41 (0,00)	8,04 (0,45; 144,99) p=0,16
Hemoglobina - 4	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Cholesterol LDL - 3	bd	4/46 (8,7)	0/41 (0,00)	8,04 (0,45; 144,99) p=0,16
Cholesterol LDL - 4	bd	2/46 (4,3)	0/41 (0,00)	4,47 (0,22; 90,44) p=0,33
Fotowrażliwość - 3	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Świąd - 3	bd	0/46 (0,00)	1/41 (2,4)	0,30 (0,01; 7,12) p=0,45
Wysypka - 3	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Hipertriglicydemia - 3	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Hipertriglicydemia - 4	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54

# wartość z publikacji, \* - Tumour Burden Index

Pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. odpowiedź ogółem (CCR + PR), obserwowano u 71% pacjentów w grupie PUVA i 77% w grupie PUVA+beksaroten (p=0,57), a mediana czasu trwania OR wyniosła odpowiednio: 9,6 mcy i 5,8 mca (p=0,33). Kompletną klinicznie odpowiedź (CCR) uzyskało natomiast 22% pacjentów leczonych PUVA i 31% pacjentów leczonych PUVA+beksaroten, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wyniosła 10,68 mcy i 3,81 mcy, odpowiednio (p=0,73).

Zaobserwowano trend, bez istotności statystycznej, na korzyść mniejszej liczby sesji i niższej dawki PUVA w celu osiągnięcia CCR w grupie PUVA+beksaroten.

Obserwowane zdarzenia niepożądane były akceptowalne; toksyczność 3-4 stopnia występowała w pojedynczych przypadkach, w obydwu ramionach badania. W grupie terapii skojarzonej zanotowano jednak większą utratę pacjentów z powodu toksyczności.

W poniższej tabeli zebrano główne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania *Duvic 2001A*. Wyniki podano tylko dla dawki 300 mg/m<sup>2</sup>, tj. dawki rejestracyjnej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności bezpieczeństwa – populacja pacjentów z MF w stadium IB-IIA (badanie *Duvic 2001A*).**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>		
Odpowiedź na leczenie <sup>#</sup> (CCR+PR)	bd	15/28 (54)
CCR	bd	2/28 (7)
Czas do uzyskania odpowiedzi [mediana i zakres]	bd	8,1 tyg. (3,9; 16,3)
Progresja choroby u pacjentów z odpowiedzią	bd	2/15 (13%)
Czas do wystąpienia progresji choroby [mediana i zakres]	bd	30 tyg. (1,1; 30,0)
<b>BEZPIECZEŃSTWO*</b>		
Podwyższony poziom hormonów	bd	11%
Oslabienie	bd	14%



Dreszcze	bd	14%
Ból głowy	bd	46%
Infekcja	bd	4%
Ból	bd	14%
Ból brzucha	bd	14%
Biegunka	bd	7%
Nudności	bd	25%
Niedoczynność tarczycy	bd	29%
Anemia	bd	4%
Leukopenia	bd	18%
Hipercholesterolemia	bd	36%
Hiperlipidemia	bd	71%
Wzrost LDH	bd	4%
Wzrost ALAT	bd	7%
Wzrost AspAT	bd	7%
Złuszczenie naskórka	bd	11%
Świąd	bd	21%
Wysypka	bd	14%
Zaburzenia skórne	bd	7%

#- Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) or the Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity end points; \* działania niepożądane lekkie oraz umiarkowane są zgodne z ChPL.

Odpowiedź ogółem (CCR + PR), w przypadku pacjentów przyjmujących beksaroten w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, raportowano u 54% pacjentów, nie stwierdzono przy tym różnic pomiędzy stadiami choroby, wiekiem, płcią czy rasą. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 8,1 tyg. (zakres: 3,9; 16,3), a mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta.

CCR zaobserwowano u zaledwie 7% pacjentów.

W okresie obserwacji (nie podano), u 2 pacjentów na 15, którzy odpowiedzieli na leczenie, zaobserwowano progresję choroby, a mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 30 tyg. (zakres: 1,1; 30,0).

W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano: hiperlipidemię (71%) i hipercholesterolemię (36%), ból głowy (46%), niedoczynność tarczycy (29%), nudności (25%), świąd (21%). Autorzy badania określają beksaroten jako dobrze tolerowany, a hiperlipidemię i hipercholesterolemię radzą monitorować i stosować terapię przeciwlipidową jako towarzyszącą terapii beksarotenem.

W poniższej tabeli zebrano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania *Duvic 2001B*. Wyniki podano tylko dla dawki 300 mg/m<sup>2</sup>, tj. dawki rejestracyjnej.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności bezpieczeństwa – populacja pacjentów z MF w stadium IIB-IVB (badanie Duvic 2001B).**

Punkt końcowy	Okres obserwacji/stadium/dawka	n/N (%)
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>		
Odpowiedź na leczenie (CCR+PR) <sup>#</sup>	bd	25/56 (45)
CCR	bd	1/56 (2)

PD	bd	22/56 (39)
Czas do uzyskania odpowiedzi [mediana]	bd	180 dni (zakres: 14 - 197)
Progresja choroby u pacjentów z odpowiedzią	bd	9/25 (36)
Czas do wystąpienia progresji choroby [mediana]	bd	299 dni (zakres: 57 - 299)
Odsetek powierzchni ciała zajętej zmianami	1 tydz.	59%
	44 tydz.	16%
	48 tydz.	49,6
Odpowiedź wg PGA	bd	14/28 (50)
Odpowiedź wg CA	bd	10/28 (36)
Odpowiedź wg PEC	bd	15/28 (54)
<b>BEZPIECZEŃSTWO*</b>		
Ostabienie - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Ból głowy - umiarkowanie ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Infekcja - ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Ból - umiarkowanie ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Obrzęki obwodowe - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	2/56 (3,6) 1/56 (1,8)
Biegunka - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Niedoczynność tarczycy - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	1/56 (1,8) 1/56 (1,8)
Anemia - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Leukopenia - umiarkowanie ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Hipercholesterolemia - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Hiperlipidemia - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	13/56 (23,2) 6/56 (10,7)
Złuszczenie się skóry - ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Świąd - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	4/56 (7,1) 4/56 (7,1)
Wysypka - ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Zaburzenia skórne - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	4/56 (7,1) 2/56 (3,6)

\*tylko umiarkowanie ciężkie I ciężkie; # - Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) or the Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity end points

Odpowiedź na leczenie (CCR+PR) w grupie otrzymującej bexaroten w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, obserwowano u 45% pacjentów; CCR tylko u 2%. Wskaźnik odpowiedzi był podobny niezależnie od wieku, płci czy rasy. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 180 dni (zakres: 14 - 197).

Odpowiedź w zakresie manifestacji skórnych obserwowano w przypadku każdego stadium choroby: 57% (stadium IIB), 32% (stadium III), 44% (stadium IVA) oraz 40% (stadium IVB).

U 36% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, doszło do progresji choroby w trakcie okresu obserwacji badania (nie podano), a mediana czasu do progresji wyniosła 299 dni (zakres: 57 - 299).

Poprawę obserwowano także w zakresie takich punktów końcowych jak: zajęcie skóry, powiększenie węzłów chłonnych, guzy skórne, świąd, jakość życia.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, niedoczynność tarczycy i ból głowy.

### **Beksaroten w skojarzeniu z interferonem alfa 2b**

Do analizy włączono 1 badanie eksperymentalne II fazy oceniające terapię beksarotenem w skojarzeniu z interferonem alfa 2b u pacjentów z CTCL w dowolnym stadium (*Straus 2007*).

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności bezpieczeństwa – bexarotene w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (badanie *Straus 2007*)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>		
<b>Współczynnik odpowiedzi (populacja PP)</b>	16 tygodni	7/18 39% (95%CI: 17%-64%)
<b>Czas trwania odpowiedzi [mediana]</b>	bd	2,7 mca (1,1-7,6)
<b>CR</b>	8 tygodni	0/22 (0%)
	16 tygodni	1/22 (4,5%)*
<b>PR</b>	8 tygodni	3/22 (13,6%)
	16 tygodni	6/22 (27,3%)*
<b>SD</b>	8 tygodni	3/22 (13,6%)
	16 tygodni	3/22 (13,6%)*
<b>PD</b>	8 tygodni	13/22 (59,1%)
	16 tygodni	8/22 (36,4%)*
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>		
<b>Toksyczność 3<sup>o</sup> [liczba zdarzeń]</b>	8 tygodni	10
<b>Toksyczność 3<sup>o</sup> [liczba zdarzeń]</b>	16 tygodni	11
<b>Toksyczność 4<sup>o</sup> [liczba zdarzeń]</b>	8 tygodni	5
<b>Toksyczność 4<sup>o</sup> [liczba zdarzeń]</b>	16 tygodni	0

\* - po dodaniu interferonu alfa-2b przez 8 tygodni

19 pacjentów ukończyło 8-tygodniową terapię beksarotenem, a 18 16-tygodniową terapię z dodatkiem interferonu alfa-2b. Utrata 4 pacjentów z badania związana była z: wczesnym zgonem (n=1), nieprzebraniem przyjmowania leków (n=1), działaniami niepożądanymi (n=1), zapaleniem mięśnia sercowego (n=1).

W okresie obserwacji badania zgon z powodu progresji choroby nastąpił u 6 pacjentów, między 1,6 do 29,9 mcy od rozpoczęcia badania.

W pierwszych 8 tygodniach obserwacji (monoterapia beksarotenem), u żadnego pacjenta nie zaobserwowano kompletnej odpowiedzi, odpowiedź częściową stwierdzono u 13,6%, stabilizację choroby – u 13,6%, progresję - u 59,1%. Po 16 tygodniach (terapia skojarzona beksarotenu

z interferonem alfa-2b), współczynnik odpowiedzi ogółem wyniósł 39% (95%CI: 17%-64%), w tym odnotowano 1 odpowiedź całkowitą, 6 częściowych, 3 stabilizacje choroby i 8 progresji. Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 2,7 mca (1,1 – 7,6).

W zakresie bezpieczeństwa obserwowano toksyczność 3 i 4 stopnia. Najczęstsze były: hipertriglicydemia (4 pacjentów), hipercholesterolemia (2 pacjentów), neutropenia i limfopenia oraz podwyższony poziom AST.

Autorzy wnioskują, iż dodanie interferonu alfa-2b do beksarotenu, wbrew oczekiwaniom, nie zwiększa szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie – była ona porównywalna z tą obserwowaną w badaniach dla monoterapii beksarotenem.

### **Beksaroten w skojarzeniu z gemcytabiną**

Do analizy włączono 1 badanie eksperymentalne II fazy oceniające terapię beksarotenem w skojarzeniu z gemcytabiną u pacjentów z CTCL w dowolnym stadium (*Illidge 2013*).

**Tabela 19. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych w badaniach jednoramiennych - beksaroten w skojarzeniu z gemcytabiną (badanie *Illidge 2013*)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>		
<b>OR (CR + CCR + PR) [OPDREC<sup>19</sup>]</b>	12 tygodni	11/35 (31,4%)
	24 tygodnie	5/35 (14,3%)
<b>PR [OPDREC]</b>	12 tygodni	11/35 (31,4%)
	24 tygodnie	5/35 (14,3%)
<b>SD [OPDREC]</b>	12 tygodni	14/35 (40,0%)
	24 tygodnie	8/35 (22,9%)
<b>PD [OPDREC]</b>	12 tygodni	6/35 (17,1%)
	24 tygodnie	19/35 (54,3%)
<b>poprawa w mSWAT<sup>20</sup></b>	12 tygodni	28/35 (80,0%)
<b>zgony</b>	mediana 16,4 mca	15/35 (42,9%)
<b>progresja</b>	mediana 16,4 mca	15/35 (42,9%)
<b>PFS [mediana]</b>	mediana 16,4 mca	5,3 mca
<b>OS [mediana]</b>	mediana 16,4 mca	21,2 mca
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>		
<b>Toksyczność 3<sup>o</sup> (liczba pacjentów*)</b>	12 tyg.	24/35 (68,6%)
<b>Toksyczność 3<sup>o</sup> (liczba pacjentów*)</b>	>12 tyg.	5/24 (20,8%)
<b>Toksyczność 4<sup>o</sup> (liczba pacjentów*)</b>	12 tyg.	8/35 (22,9%)
<b>Toksyczność 4<sup>o</sup> (liczba pacjentów*)</b>	>12 tyg.	1/24 (4,2%)
<b>Toksyczność hematologiczna 3<sup>o</sup> (liczba pacjentów*)</b>	12 tyg.	13/35 (37,1%)
<b>Toksyczność hematologiczna 3<sup>o</sup> (liczba pacjentów*)</b>	>12 tyg.	1/24 (4,2%)
<b>Toksyczność hematologiczna 4<sup>o</sup> (liczba pacjentów*)</b>	12 tyg.	4/35 (11,4%)

<sup>19</sup> Objective Primary Disease Response Evaluation Criteria uwzględniające odpowiedź w zakresie skóry, węzłów chłonnych, narządów wewnętrznych i krwi

<sup>20</sup> modified Severity-Weighted Assessment Tool - score that represents the product of the %TBSA involvement of each lesion type multiplied by a weighting factor (Stevens et al, 2002), concomitant medications, body weight, vital signs

Toksyczność hematologiczna 4 <sup>o</sup> (liczba pacjentów*)	>12 tyg.	0/24 (0,0%)
Toksyczność niehematologiczna 3 <sup>o</sup> (liczba pacjentów*)	12 tyg.	15/35 (42,9%)
Toksyczność niehematologiczna 3 <sup>o</sup> (liczba pacjentów*)	>12 tyg.	5/24 (20,8%)
Toksyczność niehematologiczna 4 <sup>o</sup> (liczba pacjentów*)	12 tyg.	4/35 (11,4%)
Toksyczność niehematologiczna 4 <sup>o</sup> (liczba pacjentów*)	>12 tyg.	1/24 (4,2%)
Hiperlipidemia 3 <sup>o</sup>	12 tyg.	7/35 (20,0%)
Hiperlipidemia 3 <sup>o</sup>	>12 tyg.	3/24 (12,5%)
Hiperlipidemia 4 <sup>o</sup>	12 tyg.	3/35 (8,6%)
Hiperlipidemia 4 <sup>o</sup>	>12 tyg.	0/24 (0,0%)

\* - u pacjenta mogło wystąpić kilka działań niepożądanych, ale był liczony tylko raz

30 pacjentów ukończyło 4 cykle terapii skojarzonej (12 tyg.), a 24 podjęło terapię podtrzymującą beksarotenenem. Mediana czasu leczenia wyniosła 19,9 tygodnia. W momencie zakończenia badania (>19 mcy) tylko 3 pacjentów pozostawało na terapii podtrzymującej; 24 pacjentów zaprzestało terapii z powodu progresji, 4 – z powodu nieakceptowalnej toksyczności, 2 – z powodu pogorszenia stanu zdrowia bez progresji CTCL, 1 – z powodu zmiany terapii, 1 – z powodu zgonu (infekcja gronkowcem złocistym związana z SS).

Zastosowanie terapii skojarzonej: beksarotenu z gemcytabiną, wiązało się z uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi u 31,4% pacjentów w 12 tyg. obserwacji i 14,3% w 24 tyg. obserwacji, przy czym wszyscy osiągnęli odpowiedź częściową. Pacjenci z erythrodermiczną postacią CTCL odpowiedzieli na leczenie słabiej niż ci z nieerythrodermicznym fenotypem, ale różnica nie była istotna statystycznie (w 12 tyg.: 18% vs 42%, p=0,22).

W skali mSWAT, względem wartości wyjściowych, w 12 tyg. zaobserwowano poprawę u 80% pacjentów.

Stabilizację choroby obserwowano u 40% pacjentów w 12 tyg. 22,9% i w 24 tygodniu, zaś progresję choroby: u 17,1% i 54,3%, odpowiednio w 12 i 24 tygodniu.

W okresie obserwacji badania, mediana przeżycia bez progresji wyniosła 5,3 mca, a mediana całkowitego przeżycia – 21,2 mca.

77,1% pacjentów objęło badanie jakości życia. Zaobserwowano istotną poprawę, względem wartości wyjściowych, według skali VAS oraz Skindex Emotions, Symptoms and Functioning scales. Poprawa w skalach EORTC QLQ-C30 Functional scales i Global Health Status nie była istotna statystycznie.

Toksyczność 3 i 4 stopnia była obserwowana u 71,4% pacjentów w pierwszych 12 tygodniach, tj. właściwej terapii skojarzonej, zaś u 25% w okresie terapii podtrzymującej beksarotenenem. Toksyczność hematologiczna wystąpiła u 40% i 4,2%, zaś niehematologiczna u 54,3% oraz 25%. Najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym była hiperlipidemia, która stwierdzono u 28,6% pacjentów w fazie leczenia skojarzonego i 12,5% podczas terapii podtrzymującej.

Autorzy badania wnioskują, iż badana kombinacja leków nie spełniła oczekiwań, zaobserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi niż przy zastosowaniu gemcytabiny w monoterapii, w związku z czym dalsze badania nad taką terapią nie mają sensu w populacji CTCL ze słabym rokowaniem. Ponadto badana terapia wiązała się ze słabą tolerancją i znacznym wpływem na wzrost lipidemii, co z kolei wymuszało redukcję dawki beksarotenu. Sugeruje się dalsze badania nad nowymi terapiami dla CTCL prowadzić z rozdzieleniem populacji na postać erythrodermiczną i nieerythrodermiczną.

#### **4.2.3. Badania trwające**

W celu identyfikacji badań trwających przeszukano rejestr badań klinicznych: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Odnaleziono 11 prób klinicznych obejmujących ocenianą technologię, w tym 2 badania uwzględnione w niniejszym raporcie: *Whittaker 2012* oraz *Illidge 2013*. Najważniejsze informacje dotyczące odnalezionych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zestawienie aktualnie prowadzonych badań klinicznych dotyczących zastosowania beksarotenu w ocenianej populacji

Badanie	Wskazanie	Interwencja	Faza	Cel	Metodyka	Status	wyniki
NCT00030849	Lymphoma	Biological: recombinant interferon alfa Drug: bexarotene	Phase 2	Phase II trial to study the effectiveness of combining bexarotene with interferon alfa in treating patients who have cutaneous T-cell lymphoma.	Interventional Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT00306969	Cutaneous T-Cell Lymphoma	Drug: bexarotene Device: photopheresis	Phase 1 Phase 2	This is a pilot study of the safety and tolerability of photopheresis in combination with increasing doses of oral bexarotene in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Our hypotheses are that the combination of bexarotene with photopheresis is safe and that bexarotene will enhance immune response in the setting of extracorporeal photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), resulting in a shorter time to clinical response	Interventional Allocation: Non-Randomized, Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT00030589	Lymphoma	Drug: bexarotene Drug: methoxsalen Procedure: UV light therapy	Phase 2	Randomized phase II trial to study the effectiveness of combining different doses of bexarotene with photodynamic therapy in treating patients who have stage IB or stage IIA cutaneous T-cell lymphoma.	Interventional Allocation: Randomized Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	unknown	NO

**Beksaroten (Targretin)**

**AOTM-DS-431-34/2013**

**w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7**

NCT00178841	Cutaneous T-Cell Lymphoma Mycosis Fungoides Sezary Syndrome	Drug: Rosiglitazone	Phase 2	he purpose of this trial is to determine if combination therapy with rosiglitazone and bexarotene might have a synergistic effect in the treatment of patients with CTCL.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT01007448	Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma	Drug: bexarotene	Phase 4	This is a multicenter, randomized, open-label, Phase IV study to assess the efficacy, tolerability and safety of two initial dose levels of bexarotene capsules in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL).	Interventional Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	recruiting	NO
NCT01134341	Cutaneous T-cell Lymphoma Mycosis Fungoides Sezary Syndrome Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma	Drug: Pralatrexate Injection Drug: Bexarotene Capsules Dietary Supplement: Vitamin B12 Dietary Supplement: Folic Acid	Phase 1	This study is designed to determine the recommended dose, safety, pharmacokinetics, and early efficacy of the combination of pralatrexate plus oral bexarotene in patients with relapsed or refractory CTCL.	Interventional Allocation: Non-Randomized Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	ongoing, but not recruiting	NO



**Beksaroten (Targretin)**

**AOTM-DS-431-34/2013**

**w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7**

NCT00255801	Lymphoma	Drug: Targretin® (bexarotene) Drug: pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	Phase 2	This phase II trial is studying how well giving liposomal doxorubicin followed by bexarotene works in treating patients with cutaneous T-cell lymphoma.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	ongoing, but not recruiting	NO
NCT00660231 <i>(Illidge 2013)</i>	Lymphoma	Drug: bexarotene Drug: gemcitabine hydrochloride	Phase 2	This phase II trial is studying giving gemcitabine together with bexarotene to see how well it works in treating patients with progressive or refractory stage IB, stage II, stage III, or stage IV cutaneous T-cell non-Hodgkin lymphoma.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	ongoing, but not recruiting	NO
NCT00127101	Lymphoma	Drug: vorinostat Drug: Comparator: bexarotene	Phase 1	This is an investigational study that increases the dosage to determine the safety/tolerability, and efficacy of a histone deacetylase inhibitor in combination with Targretin in patients with cutaneous T-cell lymphoma in patients who have failed at least one prior systemic therapy.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Pharmacokinetics/Dynamics Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	terminated	YES

**Beksaroten (Targretin)**

AOTM-DS-431-34/2013

w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7

NCT00056056 <i>(Whittaker 2012)</i>	Lymphoma	Drug: bexarotene Drug: methoxypsoralen Procedure: UV light therapy	Phase 3	Randomized phase III trial to compare the effectiveness of ultraviolet light therapy using methoxsalen with or without bexarotene in treating patients who have mycosis fungoides.	Interventional Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	terminated	NO
NCT01578499	Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma, Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma	Drug: Brentuximab Vedotin Drug: Methotrexate or Bexarotene	Phase 3	This is a Randomized, Open-Label, Phase 3 trial of brentuximab vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma	Interventional Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	recruiting	NO

### 4.3. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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 przeszukano 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 informacji o bezpieczeństwie stosowania bexarotenu.

### 4.1. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

#### Ograniczenia:

- odnaleziono 1 opublikowany przegląd systematyczny z 2012 roku, obejmujący jednak tylko jedna z ocenianych subpopulacji – ziarniniaka grzybiastego;
- odnaleziono tylko jedno badanie RCT porównujące ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem, przy czym dotyczyło ono tylko jednej z subpopulacji z ocenianych wskazań; niemniej jednak ziarniniak grzybiasty stanowi najczęstszą postać skórny chłoniaka z komórek T;
- nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną bexarotenu w innych poza MF, poszczególnych subpopulacjach z ocenianych wskazań; niemniej jednak odnaleziono badania obejmujące mieszaną populację chłoniaków skórnych z komórek T, w różnych stadiach;
- nie odnaleziono badań oceniających stosowanie bexarotenu u pacjentów z rozpoznaniem C85.7.
- włączone badania są heterogenne pod względem populacji włączanej do badań, stosowanych kointerwencji, definicji punktów końcowych i in.;
- poza badaniem *Whittaker 2012*, włączone badania należy uznać za prace umiarkowanej jakości: bez aktywnej kontroli, z dość małą liczbą pacjentów, dużym odsetkiem utraty pacjentów, nie podające okresu obserwacji.

#### Wnioski:

Na podstawie odnalezionych badań wtórnych i pierwotnych oceniających stosowanie bexarotenu w CTCL, nie można jednoznacznie wnioskować o skuteczności tej technologii, czy stwierdzić jej przewagę nad innymi terapiami. Zwraca natomiast uwagę częstość występowania działań niepożądanych, zwłaszcza prowadzących do przerwania leczenia.

## 5. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania beksarotenu oraz alternatywnych metod we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie (13 grudnia 2013 r.) w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), rejestrze analiz ekonomicznych (CEAR) i innych. Odnaleziono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: *Malone 2013*, dotyczącą opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL. Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji, wyniki przedstawiono na podstawie informacji zawartych w abstrakcie.

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

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

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	PICO	Metodyka	Wyniki/Wnioski																				
<p><b>Malone 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p> <p><i>Abstrakt konferencyjny</i></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, diftitox, 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>Dyskontowanie:</u> bd</p> <p><u>Źródła danych kosztowych:</u> bd</p> <p><u>Horyzont:</u> bd</p>	<p><b>Wyniki:</b></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 ± \$4,812</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ECP</td> <td>\$29,685 ± \$34,694</td> <td>\$50,890</td> </tr> <tr> <td>beksaroten</td> <td>\$41,256 ± \$29,046</td> <td>zdominowany</td> </tr> <tr> <td>Denileukin diftitox</td> <td rowspan="2">Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu</td> <td>\$6,51,617</td> </tr> <tr> <td>vorinostat</td> <td>zdominowany</td> </tr> <tr> <td>romidepsin</td> <td>\$102,575 ± \$4653</td> <td>\$3,207,100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Wśród dostępnych metod leczenia CTCL najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do interferonu ma metoda ECP i wynosi \$50,890/skuteczną odpowiedź ogółem. Beksaroten oraz vorinostat zostały zdominowane przez α-interferon.</p>	Interwencja	Koszt	ICER (\$/QALY) Względem IFNa	α-interferon	\$5,606 ± \$4,812	-	ECP	\$29,685 ± \$34,694	\$50,890	beksaroten	\$41,256 ± \$29,046	zdominowany	Denileukin diftitox	Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu	\$6,51,617	vorinostat	zdominowany	romidepsin	\$102,575 ± \$4653	\$3,207,100
Interwencja	Koszt	ICER (\$/QALY) Względem IFNa																						
α-interferon	\$5,606 ± \$4,812	-																						
ECP	\$29,685 ± \$34,694	\$50,890																						
beksaroten	\$41,256 ± \$29,046	zdominowany																						
Denileukin diftitox	Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu	\$6,51,617																						
vorinostat		zdominowany																						
romidepsin	\$102,575 ± \$4653	\$3,207,100																						

## 6. Wpływ na budżet płatnika

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat potencjalnej liczby pacjentów, którzy mogliby się kwalifikować do terapii beksarotenem.

**Tabela 22. Szacunkowa liczba osób w Polsce z rozpoznaniem skórnego chłoniaka z komórek T**

źródło	Roczna liczba osób w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: 84
KRN	zapadalność: 86/rok 2011 (kobiety) i 151/rok 2011 (mężczyźni)
NFZ	liczba zgód na leczenie beksarotenem: 12 w 2012 roku i 8 w pierwszym półroczu 2013 r.
Eksperti klinicznie	brak informacji

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście zgód na leczenie beksarotenem pacjentów z CTCL. Format przekazanych danych nie pozwala jednak stwierdzić, ilu unikalnych pacjentów te zgody dotyczyły.

Koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), raportowany przez NFZ, waha się od 85 tys. do 1,2 mln złotych, przy czym nie wiadomo, czy jest to koszt średni dla wydanych zgód w zakresie danego kodu ICD-10, czy też koszt pojedynczego podania leku.

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

## **7. Opinia ekspertów klinicznych**

Z prośbami o opinię zwrócono się do Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii oraz do innych ekspertów klinicznych z dziedziny dermatologii i hematologii zidentyfikowanych przez analityków AOTM jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji. Do dnia zamknięcia raportu nie otrzymano żadnej opinii.

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### 1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: beksarotenu (Targretin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7.

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

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia.

### 2. Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 kod **C84** obejmuje „**Obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T**”, a jego rozszerzaniem są:

- **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.**

Kod **85.7** oznacza: **Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego.**

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

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

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

Drugą co do częstości występowania postacią skórny chłoniak 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.

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

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



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

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

### **3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania**

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

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 skórno T komórkowego, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

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

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

### **4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych**

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

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

## **5. Ocena kliniczna**

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

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

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

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

Autorzy konkludują, iż na podstawie odnalezionych doniesień naukowych nie jest możliwe porównawcza ocena interwencji stosowanych w MF. Wydaje się, że, w obliczu możliwych poważnych działań niepożądanych i niepewnej skuteczności, we wczesnych stadiach choroby, leczenie należy rozpocząć od terapii miejscowych i ukierunkowanych na skórę. Bardziej agresywne terapie mogą dawać lepsze rezultaty, ale także częstsze i poważniejsze działania niepożądane, dlatego powinny być stosowane z ostrożnością. Najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów, zarówno we wczesnych, jak i wyższych stadiach choroby, jest udział w badaniach klinicznych.

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

W zakresie bezpieczeństwa, *Duvic 2001* raportuje takie działania niepożądane jak: podwyższenie poziomu hormonów, osłabienie, dreszcze, bóle głowy, infekcje, ból, ból brzucha, biegunka, nudności, niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, leukopenia, 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. Odnotowano także 3 przypadki ostrego zapalenia trzustki z powodu masywnej hiperlipidemii w ramionach terapii wysokimi dawkami. Ponadto, zmętnienie soczewki bez utraty ostrości wzroku stwierdzono u 2 z 58 uczestników (3%) w badaniu (nie podano, w którym ramieniu). W badaniu *Guitart 2002* tylko dla hipercholesterolemii i hipertriglicydemii obserwowano zwiększoną istotnie statystycznie częstość ich występowania w grupie wysokodawkowej. Poza tym obserwowano: nadwrażliwość na światło, nudności, zaparcia, zmęczenie, świąd, bóle stawów, zapalenie nosogardzieli, bóle głowy, bezsenność.

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

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

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

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

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

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

## **6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

## **7. Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

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

## **8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii**

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

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

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

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

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

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

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

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

**9. Status i warunki finansowania poza Polską**

Odnaleziono dokumenty świadczące o refundacji beksarotenu w Wlk. Brytanii oraz w Szwecji.

**10. Uwagi dodatkowe**

brak

## 9. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem zdrowotny:

<b>Whittaker 2003</b>	Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M., Russell Jones R.; Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas; <i>British Journal of dermatology</i> 2003; 149: 1095-1107
<b>Grzanka 2004</b>	Grzanka A., Placek W; Współczesna diagnostyka skórnych chłoniaków T-komórkowych; <i>Postępy Dermatologii i Alergologii XXI</i> ; 2004/5
<b>Jabłońska 1997</b>	S. Jabłońska, T. Chorzeński. <i>Choroby skóry</i> . PZWL, Warszawa, 1997.
<b>Sokołowska-Wojdyło 2004</b>	Sokołowska-Wojdyło M., Maciejewska-Radomska A., Trzeciak M., Jadwiga Roszkiewicz J. (2009) Results of the treatment primary cutaneous lymphomas in the Department of Dermatology Medical University in Gdańsk performed in years 1997-2008. <i>Dermatologia kliniczna</i> 11 (3), 141-146.
<b>Braun-Falco 2004</b>	Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: <i>Chłoniaki</i> .[w:] <i>Dermatologia</i> . Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. (red.); Czelej, Lublin, 2004, 1509-1540.
<b>Willemze 2005</b>	Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H., Ralfkiaer E., Chimenti S., Diaz-Perez J.L., Duncan L.M., Grange F., Harris N.L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M., Knobler R., Pimpinelli N., Sander C., Santucci M., Sterry W., Vermeer M.H., Wechsler J., Whittaker S., Meijer C.J.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. <i>Blood</i> , 2005, 105, 3768-3785.
<b>Gniadecki 2009</b>	Gniadecki R.: Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. <i>Onkol Prakt Klin</i> 2009, 3, 103-108.
<b>Prince 2009</b>	Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T.: How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. <i>Blood</i> 2009, 114,4337-4353.
<b>PUO 2009</b>	<i>Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011r.; cz. II; str. 726-729</i>

#### Rekomendacje kliniczne:

<b>NCCN 2013</b>	National Comprehensive Cancer Network, <i>Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas</i> , <a href="https://subscriptions.nccn.org/ql_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf">https://subscriptions.nccn.org/ql_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf</a>
<b>ESMO 2013</b>	R. Willemze, E. Hodak, P. L. Zinzani, L. Specht, M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 24 (Supplement 6): vi149–vi154, 2013
<b>U.K. consensus 2013</b>	J.J. Scarisbrick, S. Morris, R. Azurdia, T. Illidge, E. Parry, R. Graham-Brown, R. Cowan, E. Gallop-Evans, R. Wachsmuth, M. Eagle, A.S. Wierzbicki, H. Soran, S. Whittaker and E.M. Wain, U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma, <i>British Journal of Dermatology</i> 2013 168, pp192–200
<b>DCOG 2013</b>	Dermatologic Cooperative Oncology Group, Stadler RA: Short German guidelines: Cutaneous lymphomas. <i>JDDG - Journal of the German Society of Dermatology</i> 2008, 6:S29-S35.
<b>EORTC, ISCL, USCLC 2011</b>	Kempf WP: EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: Lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. <i>Blood</i> 2011, 118:4024-4035.
<b>USCLC 2011</b>	Olsen EAR: Sezary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2011, 64:352-404.

<b>PUO 2011</b>	<i>Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Nowotwory z komórek T i NK; <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/#tom2">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/#tom2</a></i>
<b>PLRG 2010</b>	<i>Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marańda E., Placek W., Meder J., Zaucha J.M., Walewski J. (2010) – 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.</i>
<b>EORTC 2006</b>	<i>Trautinger F i wsp. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. Eur J Cancer 2006, 42, 1014.</i>
<b>Prescrire 2004</b>	<i>Bexarotene – cutaneous lymphoma: too many adverse effect, Prescrire International 2004/vol 13, 71,</i>

**Rekomendacje refundacyjne i stan finansowania na świecie:**

<b>HAS 2012</b>	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC); <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/Bexarotene_Targretin_174/Bexarotene_Targretin">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/Bexarotene_Targretin_174/Bexarotene_Targretin</a></i>
<b>SMC 2002</b>	<i>HAS: Stanowisko Commission de la Transparence; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241661/fr/targretin?xtmc=&amp;xtrc=2">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241661/fr/targretin?xtmc=&amp;xtrc=2</a></i>

**Badania pierwotne:**

<b>Illidge 2013</b>	<i>Illidge TC: Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. British Journal of Cancer 2013, 109:2566-2573</i>
<b>Straus 2007</b>	<i>Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, Horwitz S, Demierre MF, Myskowski P, Steckel S: Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2007, 109:1799-1803.</i>
<b>Duvic 2001A</b>	<i>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. Archives of dermatology 2001, 137:581-593.</i>
<b>Duvic 2001B</b>	<i>Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced – stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71.</i>
<b>Whittaker 2012</b>	<i>Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, Gellrich S, Knobler R, Stadler R, Karrasch M: Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). Br J Dermatol 2012, 167:678-687.</i>

**Opublikowane przeglądy systematyczne:**

<b>Weberschock 2012</b>	<i>Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, Schmitt J: Interventions for mycosis fungoides. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.</i>
-------------------------	---

**Opublikowane analizy ekonomiczne:**

<b>Malone 2013</b>	<i>Malone DCH: A cost-effectiveness analysis of treatments for cutaneous t-cell lymphoma. Journal of Clinical Apheresis 2013, Conference:94-95.</i>
--------------------	---

**Korespondencja**

Lp.	Temat	Data pisma
1	Zlecenie MZ	2013-10-02
2	NFZ - dane	2013-11-12
3	<span style="background-color: red; color: black;">XXXXXXXXXX</span> – prośba o opinię	2013-11-28

<b>4</b>	[REDACTED] – prośba o opinię	2013-11-28
<b>5</b>	Prof. Kaszuba – prośba o opinię	2013-11-28
<b>6</b>	MZ – zgoda na raporty skrócone	2013-11-05



## 10. Załączniki

- Załącznik 1.** Charakterystyka Produktu Leczniczego – Targretin
- Załącznik 2.** Strategia wyszukiwania i wykres Quorum