

Targretin[®] (beksaroten)

w leczeniu chorych

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

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

[Redacted text]

Autorzy:

[Redacted text]

* - autor do korespondencji: [Redacted text]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 22 września 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
1 Analiza problemu decyzyjnego	7
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego	8
1.2 Opis problemu zdrowotnego	9
1.2.1 Chłoniaki skórne wywodzące się z komórek T (ICD-10: C84)	9
1.2.2 Epidemiologia.....	9
1.2.3 Etiologia.....	10
1.2.4 Rozpoznanie	10
1.2.5 Podział pierwotnych chłoniaków skórnych typu T	12
1.2.5.1 Objawy i patofizjologia wybranych rodzajów pierwotnych chłoniaków skórnych typu T	13
1.2.5.2 Stadia zaawansowania	14
1.2.6 Leczenie.....	16
1.2.6.1 Ziarniniak grzybiasty.....	16
1.2.6.1.1 Transformacja ziarniniaka grzybiastego.....	18
1.2.6.1.2 Folikulotropowa odmiana ziarniniaka grzybiastego	18
1.2.6.1.3 Siatkownica pagetoidalna	18
1.2.6.1.4 Skóra obwisła i ziarniniakowa	18
1.2.6.2 Zespół Sézary’ego.....	18
1.2.6.3 Lymphomatoid papulosis	19
1.2.6.4 Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+	19
1.2.6.5 Podskórny chłoniak z komórek T	19
1.2.6.6 Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy	19
1.2.6.7 Pierwotnie skórny, agresywny chłoniak z cytotoksycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu i pierwotnie skórny chłoniak z komórek T gamma-delta.....	20
1.2.6.8 Pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z drobnych lub średnich komórek T CD4+ 20	20
1.2.6.9 Białaczka lub chłoniak z komórek T u dorosłych	20
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej	21
1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	22
1.5 Obecna praktyka kliniczna	25
1.5.1 Proponowany program leczenia chłoniaków skóry (ICD-10 C84.0)	25

1.5.2	Wytyczne Polskiej Unii Onkologii – chłoniaki skóry T-komórkowe w stadium zaawansowanym.	27
1.6	Opis ocenianej interwencji – Targretin® (beksaroten)	28
1.6.1	Zagadnienia rejestracyjne	28
1.6.2	Grupa farmakoterapeutyczna	28
1.6.3	Kod ATC	28
1.6.4	Dostępne preparaty	28
1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	28
1.6.6	Wskazania.....	30
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	30
1.6.8	Przeciwwskazania.....	32
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	32
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	35
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	36
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	37
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	37
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania beksarotenu w leczeniu chłoniaków T-komórkowych skóry	38
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Targretin® (beksaroten)	39
1.9	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny beksarotenu w leczeniu chłoniaków T-komórkowych skóry.....	41
1.10	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych	42
1.10.1	Zalecenia AOTM	42
1.11	Zakres analiz.....	43
1.11.1	Analiza efektywności klinicznej	43
1.11.2	Analiza ekonomiczna.....	44
1.11.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	45
2	Piśmiennictwo	47
3	Spis tabel.....	50

Wykaz skrótów

ALCL	pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+ (z ang. <i>Anaplastic Large Cell Lymphoma</i>)
alo-HCT	alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (z ang. <i>allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
CBCL	chłoniaki skórne B-komórkowe (z ang. <i>Cutaneous B-Cell Lymphoma</i>)
ChGB	Choroba Gravesa Basedova
CHOP	chemioterapia w schemacie cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon/prednizolon (z ang. <i>Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin [vincristine], Prednisone</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCL	chłoniaki skórne T-komórkowe (z ang. <i>Cutaneous T-Cell Lymphoma</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
FMF	folikulotropowy ziarniniak grzybiasty (z ang. <i>Folliculotropic Mycosis Fungoides</i>)
HDAC	klasa enzymów usuwających grupy acetylowe (O = C-CH ₃) z histonu (z ang. <i>Histone Deacetylases</i>)
IFN	interferon
LyP	<i>Lymphomatoid papulosis</i>
MF	ziarniniak grzybiasty (z ang. <i>Mycosis Fungoides</i>)
MTX	metotreksat (ang. <i>Methotrexate</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHLs	chłoniaki nieziarniczne (z ang. <i>non-Hodgkin lymphomas</i>)
OS	całkowite przeżycie (z ang. <i>Overall Survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PCLs	pierwotne chłoniaki skórne (z ang. <i>Primary Cutaneous Lymphomas</i>)
PCR	polimerazowa reakcja łańcuchowa (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PLRG	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
PUVA	fotokemioterapia, leczenie światłem ultrafioletowym i fotouczulaczami (z grupy psolarenów) (z ang.

	<i>Psoralen Ultra-Violet A)</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
SS	zespół Sezary'ego (z ang. <i>Sézary Syndrome</i>)
TNM	klasyfikacja TNM (wielkość guza pierwotnego, przerzuty w węzłach chłonnych, przerzuty odległe, narządowe) – system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (z ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i>)
TSH	hormon tyteotropowy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu Targretin® (beksaroten) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym (ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sezary'ego), z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Chłoniaki skórne wywodzące się z komórek T (ICD-10: C84)

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

1.2.2 Epidemiologia

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

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

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

Tabela 1. Zapadalność na chłoniaka skórny T-komórkowy w Polsce.

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

Natomiast według danych Państwowego Zakładu Higieny chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce w 2004 roku wynosiła 1,6/100 000 mieszkańców (*AOTM-DS-431-34/2013*).

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

1.2.3 Etiologia

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

1.2.4 Rozpoznanie

Pomimo coraz doskonalszych kryteriów diagnostycznych, rozpoznanie CTCLs jest wciąż trudne. Problemy stwarzają zwłaszcza wczesne stadia chłoniaków, których jedynymi manifestacjami zewnętrznymi są wypryski, atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, liszaj płaski, przyłuszczyca czy erytrodemia, a więc cechy chorób zapalnych. Głównymi metodami diagnostycznymi chłoniaków skóry jest analiza obrazu klinicznego i histologicznego. Istotne wydaje się wykrywanie komórek nowotworowych w skórze i krwi obwodowej. Ponadto wykorzystuje się także badanie w mikroskopie elektronowym, immunofenotypowanie (określanie specyficznych markerów immunologicznych na komórkach chłoniakowych za pomocą przeciwciał monoklonalnych, a także ocena przynależności liniowej – dla komórek typu T charakterystyczne są markery pan-T: CD2, CD3, CD7 oraz CD4 i CD8), a także metodę

polegającą na wykrywaniu nieprawidłowych klonów komórek T za pomocą analizy rearanżacji genów TCRy. Ostatnie postępowanie wiąże się z faktem posiadania przez limfocyty T receptorów TCR, których zadaniem jest rozpoznawanie różnych antygenów. Na powierzchni 95% limfocytów ekspresji ulegają łańcuchy $\alpha\beta$ (kodowane przez geny z chromosomu 7), natomiast na pozostałych łańcuchy $\gamma\delta$ (kodowane przez geny z chromosomu 14). Podczas dojrzewania komórek limfocytarnych dochodzi do rearanżacji różnych regionów genów TCR, co jest gwarantem powstania wielu klas limfocytów. Jednak w przypadku chorych z pierwotnymi chłoniakami skóry następuje rozrost tylko jednej z linii. Są to limfocyty monoklonalne, posiadające ten sam typ rearanżacji genów TCR, który jest wykrywany w PCR – polimerazowej reakcji łańcuchowej. Diagnostykę chłoniaków ułatwia fakt, że wszystkie możliwe rearanżacje mogą być wykryte małą ilością *primerów*. Metoda ta wydaje się szczególnie przydatna w sytuacji, kiedy ani obraz kliniczny, ani histopatologiczny nie jest charakterystyczny (*Grzanka 2004, Sokołowska-Wojdyło 2007, Warzocha 2000*). Z uwagi na to, że w grupie CTCLs ziarniniak grzybiasty (MF, z ang. *Mycosis Fungoides*) stanowi około 44-60% przypadków (*Batycka-Baran 2009, Gnia-decki 2009*) w poniższej tabeli jako przykładowy schemat rozpoznawania chłoniaków skórnych przedstawiono algorytm diagnostyczny dla tej właśnie jednostki chorobowej – aby jednoznacznie rozpoznać ziarniniaka grzybiastego konieczne jest uzyskanie co najmniej 4 punktów.

Tabela 2. Algorytm diagnozowania wczesnych postaci MF (*Batycka-Baran 2009*).

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

* uzyskanie przynajmniej 4 punktów jest jednoznaczne z rozpoznaniem MF.

1.2.5 Podział pierwotnych chłoniaków skórnych typu T

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

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

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

Tabela 3. Klasyfikacja chłoniaków skóry (Gniadecki 2009).

Jednostka chorobowa	Częstość*	5-letnia przeżywalność
Chłoniaki o niskiej złośliwości		
Ziarniniak grzybiasty	44%	88%
Folikulotropowy ziarniniak grzybiasty	4%	80%

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

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

1.2.5.1 Objawy i patofizjologia wybranych rodzajów pierwotnych chłoniaków skórnych typu T

W tabeli zamieszczonej poniżej zebrano opis pięciu chłoniaków T-komórkowych występujących z częstością większą lub równą 3% (Gniadecki 2009).

Tabela 4. Charakterystyka najczęstszych chłoniaków skóry (Gniadecki 2009, PRLG 2010, Robak 2014, Willemze 2005, Sokołowska-Wojdyło 2008).

Jednostka chorobowa	Częstość*	Charakterystyka
Ziarniniak grzybiasty (MF, z ang. <i>mycosis fungoides</i>)	44%	Chłoniaki te występują przeważnie u ludzi w starszym wieku. Ziarniniak grzybiasty to najczęstszy pierwotny chłoniak skórny. Etiopatogeneza może mieć powiązanie ze skórą infekcją gronkowca w obrębie SALT (z ang. <i>Skin Associated Lymphoid Tissue</i>). Obraz histologiczny składa się z rozlanych nacieków limfocytów T, które przekraczają rozmiarami prawidłowe komórki T we krwi. Charakterystyczne jest także wnikanie komórek chłoniakowych do naskórka i tworzenie tzw. mikroropni Pautriera. W przebiegu klinicznym stwierdza się obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które wraz z postępem choroby, tworzą bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. Jednocześnie obraz histopatologiczny zaczynają zajmować limfocyty T o większej atypii komórkowej i rozmiarach, które tracą zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Klinicznie
Zespół Sézary'ego (SS, z ang. <i>Sézary syndrome</i>)	3%	

Jednostka chorobowa	Częstość*	Charakterystyka
		<p>przejawia się to uogólnieniem procesu chłoniakowego.</p> <p>Ten okres choroby utożsamiany jest z zespołem Sézary'ego, definiowanym także jako triada objawów: erytrodemia nowotworowa, limfadenopatia oraz odczyn białaczkowy we krwi. Podstawą rozpoznania tego zespołu jest obecność uogólnionej erytrodemii i chłoniakowych nacieków z limfocytów T (zwykle CD4+) na terenie zmienionej chorobowo skóry oraz we krwi obwodowej i szpiku kostnym. Najczęściej jednak zespół Sézary'ego powstaje <i>de novo</i>, bez poprzedzającej przewlekłej fazy chorobowej typowej dla ziarniniaka grzybiastego.</p> <p>Komórki tych chłoniaków cechuje obecność antygenów CD2, CD3, CD5 i w większości przypadków CD4, natomiast rzadka jest obecność koekspresji antygeny CD8. Karyotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych.</p>
Folikulotropowy ziarniniak grzybiasty (FMF, z ang. <i>Folliculotropic Mycosis Fungoides</i>)	4%	<p>Jest to odmiana ziarniniaka grzybiastego charakteryzująca się występowaniem nacieków folikulotropowych. Powstający nacieki oszczędza naskórek, natomiast w większości przypadków zajmuje mieszki włosowe, zwłaszcza w okolicach głowy i karku, gdzie zmiany mają postać miękkich i naciekowych ognisk wyłysienia. Ta odmiana ziarniniaka grzybiastego występuje częściej u mężczyzn niż kobiet. Często widoczne są zgrupowane grudki pęcherzykowe, zmiany wysypkowe, utwardzone plamki, a także guzy. Odmienne niż w klasycznej postaci MF, świąd występuje w postaci ciężkiej i może być dobrym wskaźnikiem postępu schorzenia. Obserwuje się także wtórne zakażenia bakteryjne.</p>
Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+ (ALCL, z ang. <i>Anaplastic Large Cell Lymphoma</i>)	8%	<p>ALCL-ALK+: Głównie przed 30 rokiem życia, przebiega z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, zajęciem skóry, kości, tkanek miękkich, płuc oraz wątroby. Rzadko zdarza się zajęcie szpiku i krwi obwodowej. Utkanie chłoniaka składa się z dużych, polimorficznych komórek – charakterystyczna jest również obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniaka często mogą przypominać komórki Reed i Sternberga oraz komórki Hodgkina. Czasami w obrazie histopatologicznym dominują histocyty. Charakterystyczną cechą komórek ALCL-ALK+ jest również obecność antygeny CD30 (nierzadko bez antygenów pan-T na ich powierzchni) oraz antygeny EMA. Markerem molekularnym choroby jest translokacja t(2;5).</p> <p>ALCL-ALK-: Nie różni się morfologicznie od postaci ALK+, ale występuje zwykle u osób w średnim i starszym wieku oraz cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym. Imunofenotypowo komórki te wykazują ekspresję antygenów CD30 i brak białka ALK, oraz u około połowy chorych stwierdza się obecność antygenów pan-T. Brak typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.</p>
<i>Lymphomatoid papulosis</i> (LyP, z ang. <i>Lymphomatoid Papulosis</i>)	12%	<p>Choroba ma przewlekły (wieloletni) i nawrotowy przebieg. Charakterystyczny jest polimorfizm zmian: grudki na podłożu rumieniowym, zlewające się, tworzące rumieniowo-krwotoczne nacieki, czasem wrzodzące zmiany grudkowo-pęcherzykowe, grudkowo-kostne, pozostawiające atroficzne blizny.</p>

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

1.2.5.2 Stadia zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania pierwotnych chłoniaków skóry przeprowadza się w oparciu o badania fizykalne, pełną morfologię wraz z rozmazem, biochemię surowicy, techniki obrazowania oraz opcjonalnie biopsję szpiku (*Willemze 2013*). W poniższej tabeli zaprezentowano klasyfikację TNMB ziarni-

niaka grzybiastego oraz zespołu Sézary'ego, jako dwóch najczęstszych pierwotnych chłoniaków skóry (Robak 2014).

Tabela 5. Klasyfikacja TNMB ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary'ego (PLRG 2010).

Skala	Stopień	Opis
T (Skóra)	T1	Zmiany rumieniowe, grudki i/lub zmiany naciekowe zajmujące poniżej 10% powierzchni skóry: <ul style="list-style-type: none"> T1a – tylko zmiany rumieniowe; T1b – zmiany rumieniowe i naciekowe.
	T2	Zmiany rumieniowe, grudki i/lub zmiany naciekowe zajmujące ponad 10% powierzchni skóry.
	T3	Guz (pojedynczy lub liczne, o średnicy powyżej 1cm).
	T4	Erytrodemia (ponad 80% powierzchni skóry).
N (Węzły chłonne)	N0	Bez klinicznie badalnych, nieprawidłowych węzłów chłonnych (szyjnych, nadobojczykowych, okolicy nadkłykcia przyśrodkowego kości ramiennej, pachowych, pachwinowych; centralne węzły chłonne nie są ujęte w klasyfikacji); biopsja nie jest wymagana.
	N1	Klinicznie nieprawidłowe (spójne, nieregularne, w pakietach lub o średnicy przekraczającej 1,5 cm) węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN0-2 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 1.: <ul style="list-style-type: none"> N1a – w badaniu molekularnym: poliklonalne; N1b – w badaniu molekularnym: monoklonalne.
	N2	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN3 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 2.: <ul style="list-style-type: none"> N2a – w badaniu molekularnym: poliklonalne; N2b – w badaniu molekularnym: monoklonalne.
	N3	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN4 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 3. i 4., poliklonalne lub monoklonalne.
	N4	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne bez oceny histopatologicznej.
M (Zajęcie narządów wewnętrznych)	M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych.
	M1	Z zajęciem narządów wewnętrznych.
B (Stopień zajęcia krwi obwodowej)	B0	≤ 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii atypowych komórek Sézary'ego: <ul style="list-style-type: none"> B0a – poliklonalnych; B0b – monoklonalnych.
	B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii atypowych komórek Sézary'ego, w liczbie niespełniającej kryterium B2: <ul style="list-style-type: none"> B1a – poliklonalnych; B1b – monoklonalnych.
	B2	≥ 1000 monoklonalnych komórek Sézary'ego we krwi obwodowej lub rozrost komórek CD3+ lub CD4+ ze stosunkiem CD4/CD8 > 10 lub rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym fenotypie (z utratą CD7 i CD26)

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

Tabela 6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według Society of Cutaneous Lymphoma i European Organisation of Research and Treatment of Cancer (PLRG 2010).

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

1.2.6 Leczenie

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

1.2.6.1 Ziarniniak grzybiasty

Wybór terapii zależny jest od wieku oraz stopnia zaawansowania choroby, a także od stanu ogólnego pacjenta. W przypadku najwcześniejszego stadium chorobowego, stadium schorzenia nie wpływa na długość życia chorego, zatem nie zaleca się stosowania terapii agresywnych oraz toksycznych, lecz takich, które mogą doprowadzić do remisji zmian. Na leczenie to składa się: miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów, fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA, z ang. *Psoralen Plus Phototherapy UVA*) oraz promieniowania ultrafioletowego typu B i typu A – są to

tw. terapię pierwszego rzutu i w tym okresie zaawansowania choroby są leczeniem z wyboru. Zmiany pojedyncze o charakterze rumieniowym z reguły poddaje się terapii glikokortykosteroidami klasy I w postaci maści i kremów, co skutkuje długotrwałą remisją. W sytuacji stwierdzenia zmian skórnych zajmujących ponad 30% powierzchni skóry zalecane są terapia PUVA oraz UVB, rzadziej UVA. U części pacjentów, u których zastosowanie fototerapii jest przeciwwskazane rozważa się kwalifikację do napromieniania elektronami całego ciała (TSEB, z ang. *Total Skin Elektron Beam Therapy*), choć lekarz prowadzący może wdrożyć leczenie fototerapią pomimo wystąpienia przeciwwskazań. Fototerapia skutkuje całkowitą remisją u około 58-83% chorych, a częściową nawet u 95% pacjentów. Skuteczność terapii można zwiększyć łącząc PUVA z interferonem α lub retinoidami (np. acytretyną lub izotretynoiną). Po zastosowaniu napromieniania TSEB, oprócz fototerapii można zastosować mechlore-taminę (NM, z ang. *Nitrogen Mustard*) oraz fotoforezę pozaustrojową, co również umożliwi przedłu-żenie czasu remisji, nie wpływa jednak na przeżycie całkowite chorego. Oprócz tego rozważa się także leczenie karmustyną lub terapią fotodynamiczną, warto jednak zaznaczyć, że metody te wymagają sprowadzenia leku w trybie importu docelowego, co opóźnia wprowadzenie terapii. Ponadto stosuje się także retinoidy, reksinoidy oraz metotreksat (MTX), a także radioterapię, która jest skuteczna zarówno w stadium rumieniowym, naciekowym, jak i guzowatym oraz w przypadku nawrotów i pro-gresji choroby. Ponieważ u pacjentów w bardziej zaawansowanym stadiach choroby zastosowanie chemioterapii nie prowadzi do przedłużenia czasu przeżycia zalecane jest stosowanie leków o innym mechanizmie działania: interfonu α , beksarotenu czy denileukinu diftitoksu (dwa ostatnie dostępne w Polsce w imporcie docelowym). Często rozważa się też podjęcie leczenia w ramach badań klinicz-nych np. inhibitorów daecetylazy histonowej HDACi (np. worinostat czy romidepsin). Duża skutecz-ność, dobra tolerancja oraz brak istotnych powikłań infekcyjnych wskazuje na możliwość leczenia PCLs za pomocą alemtuzumabu w niskich dawkach. Kolejnym krokiem postępowania jest włączenie chemioterapii, najlepiej w schemacie monoterapii. W przypadku chorych z wolną progresją choroby leczenie polega na podawaniu doustnym chlorambucylu lub etopozydu. Natomiast u pacjentów wy-kazujących gwałtowną progresję stosuje się terapię dożylną – gemcytabinę czy liposmolną doksoru-bicynę. W przypadku podjęcia leczenia z wykorzystaniem polichemioterapii (w schematach CHOP, EPOCH czy ESHAP) należy pamiętać, że, tak jak leczenie analogami zasad purynowych (kladrybina, fludarabina), związana jest ona z dużym ryzykiem wystąpienia immunosupresji i mielosupresji oraz zwiększoną podatnością na infekcje. Jedyną możliwością wyleczenia MF u młodych chorych jest alo-geniczne przeszczepienie komórek układu krwionośnego (alo-HCT), jednakże również ta procedura, mimo korzyści w postaci całkowitych i trwałych remisji, obciążona jest dużym ryzykiem wystąpienia infekcji i powikłań okołoprzeszczepowych (PLRG 2010).

1.2.6.1.1 Transformacja ziarniniaka grzybiastego

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

1.2.6.1.2 Folikulotropowa odmiana ziarniniaka grzybiastego

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

1.2.6.1.3 Siatkownica pagetoidalna

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

1.2.6.1.4 Skóra obwisła i ziarniniakowa

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

1.2.6.2 Zespół Sézary'ego

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

1.2.6.3 *Lymphomatoid papulosis*

Z powodu braku możliwości wyleczenia oraz faktu, że stosowane terapie przynoszą tylko krótkotrwałe korzyści, należy wybierać leczenie jak najmniej obciążające. Wskazane są małe dawki MTX (5-20 mg/tydzień), a także PUVA (którą można łączyć z interferonem α , retinoidami lub reksinoidami) i chemioterapia miejscowa. W przypadku nielicznych zmian, bez bliznowacenia zaleca się postawę wyczekującą tzw. *wait and watch* (PLRG 2010).

1.2.6.4 *Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+*

Ten typ chłoniaka T-komórkowego z wyraźnymi rozszanymi zmianami guzowatymi leczy się tak, jak LyP – doustnym MTX, jednakże w większych dawkach (do 30 mg/tydzień). Po osiągnięciu remisji leczenie można stopniowo odstawić i zwykle nie obserwuje się nawrotów choroby. Z kolei pojedyncze guzy leczy się za pomocą radioterapii lub wycięcia chirurgicznego (średnio 10-15 Gy, 3-5 dawek). W tym rodzaju pierwotnych chłoniaków skórnych typu T nie jest wskazana chemioterapia, jedynie u nielicznych chorych z nawracającymi, mnogimi zmianami skórnymi lub w przypadku wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych można wykorzystać schemat CHOP (PLRG 2010).

1.2.6.5 *Podskórny chłoniak z komórek T*

Większość pacjentów z tą jednostką chorobową wymaga przewlekłego leczenia z wykorzystaniem steroidoterapii (prednizon w dawce 30-50 mg/dobę), a w przypadku opornych chorych dołącza się terapię małymi dawkami MTX. Czasami chłoniak ten jest powiązany z zespołem hemofagocytarnym – niezbędne jest wtedy wdrożenie chemioterapii (CHOP) i/lub radioterapii (PLRG 2010).

1.2.6.6 *Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy*

Z uwagi na bardzo agresywny przebieg choroby nie należy rozpoczynać leczenia tego typu chłoniaka od chemioterapii, gdyż odpowiedzi na nią są krótkie i szybko dochodzi do progresji. Leczenie z wyboru stanowi radioterapia, a w przypadku braku odpowiedzi podejmuje się próbę systemowego leczenia chemioterapią (np. CHOP) (PLRG 2010).

1.2.6.7 *Pierwotnie skórny, agresywny chłoniak z cytotoksycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu i pierwotnie skórny chłoniak z komórek T gamma-delta*

Nie jest znane optymalne leczenie tych agresywnych chłoniaków skóry. U większości chorych stosuje się chemioterapię (np. CHOP) w skojarzeniu z radioterapią. Z kolei u pacjentów w dobrym stanie ogólnym należy rozważać alo-HCT (PLRG 2010).

1.2.6.8 Pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z drobnych lub średnich komórek T CD4+

W przypadku pojedynczych zmian skórnych w przebiegu tej jednostki chorobowej stosuje się wycięciu chirurgiczne lub radioterapię. U pozostałych chorych wdraża się terapię cyklofosfamidem lub interferonem α (PLRG 2010).

1.2.6.9 Białaczka lub chłoniak z komórek T u dorosłych

Większość przypadków tego rodzaju chłoniaków T-komórkowych charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i wymaga chemioterapii (np. CHOP). W przypadku łagodniejszego przebiegu można zastosować terapię taką jak w MF, ograniczoną do skóry (PLRG 2010).

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Targretin® (beksaroten) jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórny T-komórkowy (z ang. *Cutaneous T-Cell Lymphoma*), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym (*ChPL Targretin® 2014*).

W chwili powstawania niniejszego opracowania postulowane jest wprowadzenie programu lekowego (*PPL Targretin® 2014*), w ramach którego beksaroten będzie mógł być stosowany u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z potwierdzoną diagnozą zespołu Sezary'ego lub ziarniniaka grzybiastego, w stadium zaawansowania choroby 1B lub powyżej według klasyfikacji TNM, z progresją choroby lub nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym metotreksatem lub interferonem.

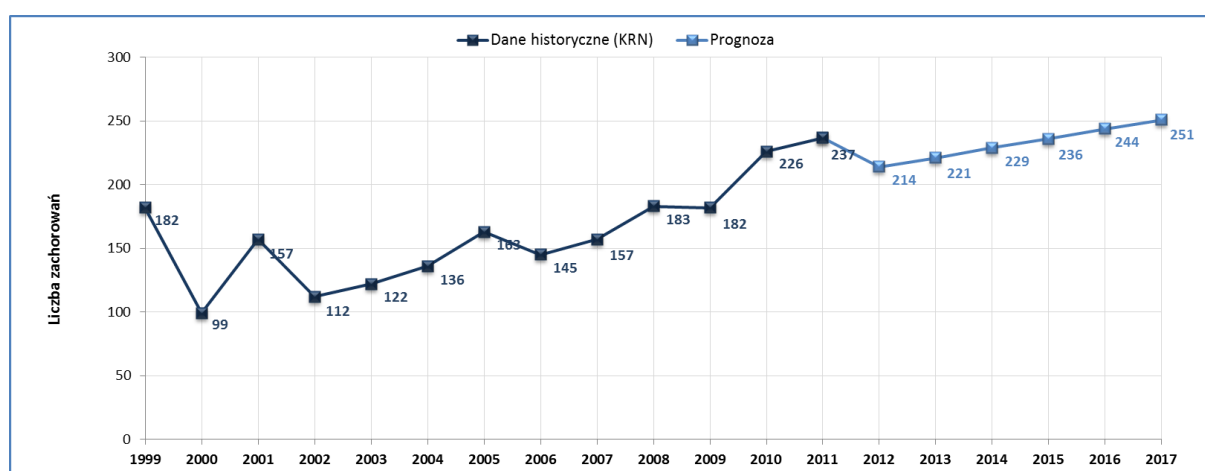
W ostatnim stanowisku Rady Przejrzystości (AOTM SRP 248/2014) zawarto podobną definicję populacji docelowej, określając zasadność refundacji beksarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego, u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu miejscowym i ogólnym (AOTM SRP 248/2014). [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz proponowany kształt programu leczenia chłoniaków T-komórkowych skóry, zasadnym wydaje się zdefiniowanie populacji docelowej jako **dorosłych pacjentów z zaawansowanym (1B lub powyżej) chłoniakiem skórny T-komórkowym (ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sezary'ego), u których wystąpił nawrót choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.**

1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Opublikowane na stronach internetowych KRN dane epidemiologiczne, obejmujące okres od 1999 do 2011 roku, pozwalają oszacować zapadalność obwodowych i skórnych chłoniaków T-komórkowych w Polsce. Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby chorych z rozpoznaniem C84 w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych (2011-2016) by oszacować zapadalność w najbliższych latach.

Wykres 1. Aktualna i prognozowana zapadalność na „Obwodowe i skórne chłoniaki T-komórkowe” w Polsce (wg danych KRN).



Obliczona w oparciu o KRN liczba nowych zachorowań w obrębie rozpoznania C84 według klasyfikacji ICD-10 w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego wyniosła kolejno 236, 244 oraz 251 chorych. W liczbie chorych zareportowanych do grupy „Obwodowych i skórnych chłoniaków T-komórkowych” tylko część ma rozpoznane MF oraz SS.

W publikacji *Gałzka 2007* zaprezentowano zapadalność na chłoniaki w Polsce w 2006 roku. W ramach badania Krajowy Rejestr Nowotworów Limfatycznych zebrał dane z 26 ośrodków zajmujących się leczeniem chłoniaków w Polsce. W 2006 roku w Polsce zostało rozpoznanych 29 przypadków ziarniniaka grzybiastego oraz 1 przypadek choroby Sézary’ego wg klasyfikacji WHO 2001. Dodatkowo w publikacji zostało przedstawione zestawienie łącznej liczby rozpoznań poszczególnych rodzajów chłoniaków w klasyfikacji ICD-10, co pozwala oszacować udział MF oraz SS w całkowitej liczbie chorych z obwodowymi i skórnymi chłoniakami T-komórkowymi (C84).

Tabela 7. Udział C84.0 oraz C84.1 wśród C84 według klasyfikacji ICD-10 (w 2006 roku).

Parametr	Wartość parametru
Zapadalność: C84.0 + C.84.1	30
Zapadalność: C.84	180
Udział C84.0 i C84.1 wśród chorych z C.84	16,67%

Ziarniniak grzybiasty oraz choroba Sézary’ego stanowi blisko 17% spośród wszystkich obwodowych i skórnych chłoniaków T-komórkowych (ICD-10 C84). Założono, że udział liczby rozpoznań ziarniniaka grzybiastego oraz choroby Sézary’ego wśród chorych z obwodowymi i skórnymi chłoniakami T-komórkowymi według klasyfikacji ICD-10 nie zmieni się w kolejnych latach. Iloczyn liczby nowych chorych z rozpoznaniem C84 oraz odsetek chorych z C84.0 oraz C84.1 stanowi liczbę nowych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary’ego w kolejnych latach w Polsce.

Tabela 8. Zapadalność na ziarniniaka grzybiastego i zespół Sézary’ego w Polsce.

	2015	2016	2017
Liczba chorych z C84	236	244	251
<i>Odsetek chorych z C84.0 i C84.1</i>			16,67%
Liczba chorych z C84.0 i C84.1	39	41	42

Liczba nowych rozpoznań ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary’ego w 2015, 2016 oraz 2017 roku wyniesie odpowiednio 39, 41 i 42 chorych.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 Obecna praktyka kliniczna

1.5.1 Proponowany program leczenia chłoniaków skóry (ICD-10 C84.0)

W chwili obecnej postulowane jest wprowadzenie programu leczenia chłoniaków t-komórkowych skóry, w ramach którego pacjenci otrzymywać będą beksaroten. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia, wykluczenia oraz czasu leczenia w omawianym programie pochodzące z dokumentów dostarczonych przez Zleceniodawcę (*PPL Targretin® 2014*).

1. Kryteria włączenia do programu:

Do leczenia beksarotenem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:

1. Potwierdzona diagnoza dla zespołu Sezary'ego (w oparciu o cytometrię) lub ziarniniaka grzybiastego (diagnoza kliniczna poparta albo badaniem PCR albo badaniem wycinka skóry).
2. Stadium zaawansowania choroby 1 B i powyżej według klasyfikacji TNM określającej stadium zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T.
3. Progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN). Leczenie powinno być prowadzone minimum 3 miesiące, a progresja potwierdzona w ciągu minimum dwóch kolejnych badań lekarskich mimo stosowania leczenia I linii .
4. Nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem.
5. Nieakceptowalna toksyczność leczenia metotreksatem (MTX) i interferonem (IFN) w pierwszej linii (G4 i G3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów po odstawieniu leku i następowym zmniejszeniu dawki).
6. Wiek ≥ 18 lat.
7. Prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego.

2. Kryteria wyłączenia z programu:

1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie.
2. Wystąpienie objawów toksyczności w 3 lub 4 stopniu, w przypadku gdy nie dochodzi do poprawy stanu zdrowia. Brak cofania objawów toksycznych w 3 i 4 stopnia.
3. Progresja choroby w trakcie leczenia – wymagane potwierdzenie dwiema kolejnymi wizytami.
4. Pojawienie się nowych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do kontynuacji chemioterapii.
5. Ciąża, karmienie piersią lub niewłaściwa antykoncepcja.

3. Określenie czasu leczenia w programie:

1. Leczenie ma charakter ciągły.
2. Leczenie beksarotenem trwa do stwierdzenia progresji choroby (wymagany okres 2 miesięcznej obserwacji celem potwierdzenia progresji) lub do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności (stopień 4 lub 3, gdy nie występuje zjawisko cofania objawów toksycznych).

1.5.2 Wytyczne Polskiej Unii Onkologii – chłoniaki skóry T-komórkowe w stadium zaawansowanym.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii leczenie pacjentów chorujących na **ziarniniaka grzybiastego** (MF, ICD-10 C84.0) w II linii leczenia można prowadzić przy zastosowaniu metotreksatu w monoterapii lub w połączeniu z glikokortykosteroidami, PUVA lub interferonem alfa (*PUO 2013*).

W wyższych stopniach zaawansowania MF (IIB-III) terapię rozpoczyna się od PUVA w skojarzeniu z beksarotenem, interferonem lub metotreksatem. Chemioterapia w tej grupie pacjentów nie jest zalecana, ponieważ nie wydłuża przeżycia, stąd zalecane są leki o innych mechanizmach działania - beksaroten, interferon alfa, denileukin diftitox, inhibitory deacetylazy histonowej (HDACi, z ang. *Histone Deacetylase Inhibitors*).

Brak dostępności wymienionych metod leczenia lub brak ich skuteczności stanowi wskazanie do rozpoczęcia chemioterapii chlorambucylem, etopozydem, a w grupie pacjentów z gwałtownym przebiegiem MF, gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną. Polichemioterapia wykorzystywana jest dopiero u pacjentów opornych na stosowane wcześniej metody leczenia lub z zaawansowaną limfadenopatią, u których niezbędna jest redukcja masy guza (*PUO 2013*).

W wyższych stadiach zaawansowania choroby (III-IV), po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia interferonem alfa, beksarotenem, HDACi lub denileukin diftitox, u pacjentów w dobrym stanie ogólnym można rozważyć zastosowanie allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (*PUO 2013*).

W leczeniu zespołu Sezary'ego (ICD C84.1) stosuje się fotoforezę pozaustrojową w połączeniu z beksarotenem lub interferonem alfa, natomiast leczenie systemowe opiera się na podobnych zasadach jak w przypadku zaawansowanych postaci MF (*PUO 2013*).

1.6 Opis ocenianej interwencji – Targretin® (beksaroten)

Ocenianą interwencją jest stosowanie beksarotenu (Targretin®) w leczeniu zaawansowanych chłoniaków T-komórkowych skóry, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Poniższy opis powstał w oparciu o Charakterystykę produktu z dnia 28 sierpnia 2014 r (*ChPL Targretin® 2014*)

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

EU/1/01/178/001

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 29 marca 2001/29 marca 2006.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

inne środki przeciwnowotworowe.

1.6.3 Kod ATC

L01XX25.

1.6.4 Dostępne preparaty

Targretin® 75 mg kapsułki miękkie.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Mechanizm działania

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α , β i γ . W wyniku aktywacji 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 wskazuje, 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 złuszczaających się. In vivo beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych

i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórny T-komórkowy (ang. CTLC).

Wchłanianie

Zależność wchłaniania od dawki: farmakokinetyka miała charakter liniowy do dawki 650 mg/m² pc. Wartości końcowego okresu półtrwania eliminacji na ogół wynosiły od jednej do trzech godzin. W następstwie powtarzanego podania dawki dziennej w zakresie ≥ 230 mg/m² pc., wartości C_{max} i AUC u niektórych pacjentów były mniejsze niż analogiczne wartości przy podaniu jednorazowym. Nie obserwowano oznak wydłużonej kumulacji. Przy zalecanej dziennej dawce początkowej (300 mg/m² pc.), parametry farmakokinetyczne w przypadku jednorazowego i powtarzanego podania beksarotenu były podobne.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami i dystrybucja: beksaroten jest w znacznym stopniu (> 99%) wiązany z białkami osocza. Nie zbadano wychwytu beksarotenu przez organy lub tkanki.

Metabolizm

Metabolizm: do metabolitów beksarotenu występujących w osoczu należą 6- i 7-hydroksy-beksaroten oraz 6- i 7-okso-beksaroten. Badania in vitro sugerują, że na szlaku metabolicznym następuje glukuronizacja oraz że cytochromu P450 3A4 jest głównym izozymem cytochromu P450 odpowiedzialnym za tworzenie utlenowanych metabolitów. W oparciu o zdolność do wiązania in vitro i profil aktywacji przez metabolity receptora retynoidowego oraz o względną zawartość poszczególnych metabolitów w osoczu można stwierdzić, że metabolity mają mały wpływ na profil farmakologiczny aktywacji receptora retynoidowego przez beksaroten.

Eliminacja

Wydalenie: beksaroten ani jego metabolity nie są wydalane w moczu w znaczących ilościach. Szacunkowa wartość klirensu nerkowego wynosi mniej niż 1 ml/minutę. Wydalenie nerkowe nie stanowi istotnego szlaku eliminacji beksarotenu.

Farmakokinetyka u pacjentów należących do grup specjalnych

Wiek: w oparciu o analizę populacyjną danych farmakokinetycznych pochodzących z grupy 232 pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz 343 pacjentów w wieku < 65 lat, stwierdzono, że wiek nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę beksarotenu.

Masa ciała i płeć: w oparciu o analizę populacyjną danych farmakokinetycznych pochodzących z grupy 614 pacjentów o masie ciała w zakresie od 26 do 145 kg stwierdzono, że pozorny klirens beksarotenu wzrasta raz ze wzrastającą masą ciała. Płeć nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę beksarotenu.

Rasa: w oparciu o analizę populacyjną danych farmakokinetycznych pochodzących z grupy 540 pacjentów rasy kaukaskiej oraz 44 pacjentów rasy czarnej stwierdzono, że farmakokinetyka beksarotenu jest podobna u osób należących do rasy czarnej i kaukaskiej. Brak wystarczających danych, aby ocenić potencjalne różnice w farmakokinetyce beksarotenu u osób należących do innych ras.

1.6.6 Wskazania

Produkt Targretin® jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórny T-komórkowy (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie beksarotenenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m² pc./dobę. Obliczenie dawki początkowej zgodnie z polem powierzchni ciała wykonuje się następująco:

Tabela 12. Dawkowanie beksarotenu w zależności od powierzchni ciała (ChPL Targretin® 2014).

Pole powierzchni ciała (m ²)	Dawka początkowa (300 mg/m ² /dobę)		Ilość kapsułek Targretin® 75 mg
	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

Pole powierzchni ciała (m ²)	Dawka początkowa (300 mg/m ² /dobę)		Ilość kapsułek Targretin® 75 mg
	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)		
1,88 – 2,12	600		8
2,13 – 2,37	675		9
2,38 – 2,62	750		10

Wytyczne odnośnie dostosowania dawkowania: w przypadku wystąpienia objawów toksyczności preparatu dawkę 300 mg/m²pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m²pc./dobę, a następnie do 100 mg/m² pc./dobę, lub przejściowo zaprzestać podawania leku. Jeśli nie występują objawy toksyczności, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. Przy właściwej kontroli klinicznej u pojedynczych pacjentów mogą być korzystne dawki powyżej 300 mg/m² pc./dobę. Dla dawek powyżej 650 mg/m² pc./dobę nie prowadzono badań u pacjentów z CTCL. W badaniach klinicznych pacjentom z CTCL podawano beksaroten przez okres do 118 tygodni. Należy kontynuować terapię, dopóki to przynosi korzyść pacjentowi.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności beksarotenu u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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. Wartość klirensu nerkowego beksarotenu oznaczonego u wszystkich badanych chorych była mniejsza niż 1 ml/min. W świetle powyższych danych pacjenci z niewydolnością nerek leczeni beksarotenenem powinni znajdować się pod staranną obserwacją.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki Targretin® należy przyjmować doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku. Nie należy rozgryzać kapsułki

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciąża i laktacja

Kobiety płodne nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży

Przebyte zapalenie trzustki,

Nieleczona hipercholesterolemia,

Nieleczona hipertrójglicydemia,

Hiperwitaminoza A,

Nieleczona choroba tarczycy,

Niewydolność wątroby,

Zakażenie ogólnoustrojowe.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne: u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na retynoidy kapsułki Targretin® należy stosować z zachowaniem ostrożności. Nie odnotowano klinicznych przypadków reakcji krzyżowych. Pacjenci przyjmujący beksaroten nie powinni oddawać krwi do przetaczania. Składnikiem leku Targretin® jest butylohydroksyanizol — substancja drażniąca błony śluzowe, dlatego kapsułek nie wolno rozgryzać, lecz należy je połykać w całości.

Lipidy: w badaniach klinicznych udokumentowano hiperlipidemię jako objaw połączony ze stosowaniem beksarotenu. Oznaczenia lipidów w surowicy krwi pobranej na czczo (cholesterol i trójglicerydy) powinny być wykonywane bezpośrednio przed rozpoczęciem terapii beksarotenem i w tygodniowych odstępach czasu aż do ustalenia wpływu beksarotenu na stężenia lipidów, co zazwyczaj zachodzi w ciągu dwóch do czterech tygodni, a następnie w odstępach czasu nie krótszych niż jeden miesiąc. Przed rozpoczęciem leczenia beksarotenem stężenie triglicerydów mierzone na czczo powinno być prawidłowe, bądź zostać znormalizowane poprzez odpowiednie leczenie. Należy wykorzystać wszystkie metody aby utrzymać stężenia trójglicerydów poniżej 4,52 mmol/l, w celu zmniejszenia ryzyka następstw klinicznych. Jeśli stężenie trójglicerydów mierzone na czczo jest podwyższone lub większy

się w trakcie leczenia, należy wprowadzić leczenie hipolipemizujące i w razie konieczności obniżyć dzienną dawkę beksarotenu z 300 mg/m² pc./dobę do 200 mg/m² pc./dobę, a nawet do 100 mg/m² pc./dobę, względnie przerwać terapię. Badania kliniczne wykazały brak wpływu równoczesnej terapii atorwastatyną na stężenie beksarotenu w osoczu. Jednak równoczesne podanie gemfibrozylu znacznie podwyższało stężenie beksarotenu w osoczu, i dlatego nie zaleca się równoczesnego podawania gemfibrozylu z beksarotenem. Należy również znormalizować stężenie cholesterolu w surowicy zgodnie z bieżącą praktyką medyczną.

Zapalenie trzustki: w badaniach klinicznych stwierdzono ostre zapalenie trzustki związane z podwyższonym stężeniem mierzonych na czczo trójglicerydów. Pacjenci z CTCL obciążeni czynnikami ryzyka zapalenia trzustki (np. przebyte zapalenie trzustki, nieleczona hiperlipidemia, nadmierne spożycie alkoholu, niewyrównana cukrzyca, schorzenia dróg żółciowych, stosowanie leków podwyższających stężenie trójglicerydów lub wykazujących toksyczne działanie na trzustkę) nie powinni być leczeni beksarotenem, o ile potencjalne korzyści nie przewyższają ryzyka.

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT): stwierdzono podwyższenie LFT, związane ze stosowaniem beksarotenu. W oparciu o wyniki prowadzonych aktualnie badań klinicznych, podwyższenie LFT ustępowało u 80% pacjentów w przeciągu jednego miesiąca po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii. Należy oznaczyć początkowe wartości LFT, a następnie starannie monitorować LFT co tydzień przez pierwszy miesiąc, a później co miesiąc. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia beksarotenem, jeśli wyniki badań SGOT/AspAT i SGPT/ALT lub bilirubiny przekraczają trzykrotnie górną granicę wartości prawidłowych.

Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy: u pacjentów otrzymujących beksaroten obserwowano odchylenia w wynikach badań czynności tarczycy; najczęściej opisywano odwracalne obniżenie stężeń hormonu tarczycy (całkowitej tyroksyny T4) i hormonu tyreotropowego (TSH). Należy uzyskać początkowe wyniki badań czynności tarczycy i następnie kontrolować je podczas leczenia, co najmniej raz w miesiącu oraz w stanach zagrożenia, kiedy wystąpią objawy niedoczynności tarczycy. Pacjenci z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy w przebiegu terapii beksarotenem byli leczeni uzupełniająco hormonami tarczycy, co spowodowało ustąpienie objawów.

Leukopenia: w badaniach klinicznych opisano leukopenię towarzyszącą terapii beksarotenem. W większości przypadków normalizacja następowała po obniżeniu dawki leku lub zakończeniu leczenia. Należy oznaczyć początkowe wartości liczby całkowitej i wzoru odsetkowego leukocytów, następnie sprawdzać co tydzień podczas pierwszego miesiąca a później co miesiąc.

Niedokrwistość: w badaniach klinicznych opisano niedokrwistość związaną z leczeniem beksarotenu. Należy oznaczyć początkową wartość stężenia hemoglobiny. Zmniejszone stężenie hemoglobiny należy leczyć zgodnie z bieżącą praktyką lekarską.

Zmętnienia soczewki: w przebiegu terapii beksarotenu u niektórych pacjentów zaobserwowano pojawienie się niewykrytego uprzednio zmętnienia soczewek, bądź zmiany w istniejącym uprzednio zmętnieniu soczewek, niezależne od czasu trwania leczenia ani od dawki leku. Uwzględniając wysoką chorobowość i naturalne tempo powstawania zaćmy w populacji starszych pacjentów objętej badaniami klinicznymi, nie stwierdzono oczywistego związku częstości występowania zmętnienia soczewki z podawaniem beksarotenu. Jednak nie wykluczono wpływu długotrwałej terapii beksarotenu na powstawanie zmętnienia soczewki u ludzi. Każdy pacjent poddany terapii beksarotenu, u którego występują zaburzenia wzroku, powinien zostać poddany stosownemu badaniu okulistycznemu.

Uzupełnianie witaminy A: z powodu istnienia związku między beksarotenu a witaminą A zaleca się ograniczenie uzupełniania witaminy A do $\leq 15\ 000$ j.m./dobę, w celu uniknięcia dodatkowego zwiększenia działania toksycznego.

Pacjenci z cukrzycą: należy zachować ostrożność w stosowaniu beksarotenu u pacjentów przyjmujących insulinę, leki wzmagające wydzielanie insuliny (np. pochodne sulfonilomocznika) lub zwiększające wrażliwość na insulinę (np. tiazolidynodiony). W oparciu o poznane mechanizmy działania, beksaroten może potencjalnie wzmacniać działanie tych leków, co w efekcie prowadzi do hipoglikemii. Nie stwierdzono przypadków hipoglikemii związanej ze stosowaniem beksarotenu w monoterapii.

Wrażliwość na światło: zastosowanie niektórych retinoidów było połączone z wrażliwością na światło. Pacjenci powinni być powiadomieni, że w trakcie leczenia beksarotenu należy ograniczyć do minimum ekspozycję na światło słoneczne i unikać promieniowania z lamp emitujących światło słoneczne, ponieważ dane uzyskane w warunkach in vitro wykazały, że beksaroten jest potencjalnym fotouczulaczem.

Doustne środki antykoncepcyjne: beksaroten jest potencjalnym aktywatorem enzymów metabolicznych i tym samym teoretycznie zmniejsza skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i progesteron. Jeśli terapia beksarotenu dotyczy kobiet w okresie rozrodczym, wymagane jest stosowanie skutecznych niehormonalnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ beksaroten należy do grupy leków cechujących się dużym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych u ludzi.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Targretin® nie należy stosować u dzieci (w wieku poniżej 18 lat). Targretin® zawiera niewielką ilość sorbitolu. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: brak odpowiednich danych dotyczących stosowania beksarotenu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Na podstawie porównania ekspozycji zwierząt i ludzi na beksaroten nie wykazano marginesu bezpieczeństwa dla działania teratogennego u ludzi. Beksaroten jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeśli lek podano nieumyślnie w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę przyjmując ten produkt, należy ją poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet: kobiety w wieku rozrodczym stosujące beksaroten muszą stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży. Test ciążowy o dużej czułości (np. wykrywanie w surowicy ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta-HCG) powinien mieć wynik ujemny na jeden tydzień przed rozpoczęciem terapii. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji od czasu uzyskania ujemnego wyniku testu ciążowego przez okres wdrażania terapii, podczas terapii i co najmniej przez jeden miesiąc po zakończeniu terapii. Zawsze, gdy wymagana jest antykoncepcja, zaleca się równoczesne stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcyjnych. Beksaroten może potencjalnie indukować enzymy metaboliczne i w ten sposób teoretycznie obniżyć skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progesteron. Jeśli u pacjentki planowana jest terapia beksarotenu w okresie rozrodczym, zaleca się stosowanie skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcyjnej.

Pacjenci płci męskiej, jeśli partnerka jest w ciąży lub może potencjalnie zajść w ciążę, muszą podczas stosunku stosować prezerwatywę w okresie przyjmowania beksarotenu oraz co najmniej jeden miesiąc po zażyciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią: nie wiadomo, czy beksaroten przenika do mleka ludzkiego. Beksarotenu nie wolno stosować u matek karmiących.

Płodność: brak danych dotyczących wpływu beksarotenu na płodność u ludzi. Niektóre efekty działania udokumentowano u samców psa. Nie można wykluczyć wpływu na płodność.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na beksaroten: nie wykonano formalnych badań w celu oceny interakcji leków z beksarotenenem. Z powodu oksydacyjnego szlaku metabolicznego beksarotenu poprzez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), równoczesne stosowanie innych substratów CYP3A4, takich jak: ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteaz, klarytromycyna i erytromycyna, może teoretycznie prowadzić do podwyższenia stężenia beksarotenu w osoczu. Ponadto, równoczesne podawanie z beksarotenenem aktywatorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, fenytoina, deksametazon lub fenobarbital, może teoretycznie powodować obniżenie stężenia beksarotenu w osoczu.

Zaleca się ostrożność podczas skojarzonego stosowania substratów układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym, tj. leków immunosupresyjnych (cyklosporyna, takrolimus, sirolimus) oraz leków cytotoksycznych metabolizowanych przez układ CYP3A4 (cyklofosfamid, etopozyd, finasteryd, ifosfamid, tamoksyfen, alkaloidy barwinka różowatego).

Analiza populacyjna stężenia beksarotenu w osoczu pacjentów z CTCL wykazała, że równoczesne podanie gemfibrozylu powoduje znaczny wzrost stężenia beksarotenu w osoczu. Mechanizm tych oddziaływań nie jest znany. Równoczesne podanie atorwastatyny lub lewotyroksyny w podobnych warunkach nie powodowało zmiany stężenia beksarotenu. Nie zaleca się równoczesnego podawania gemfibrozylu z beksarotenenem.

Wpływ beksarotenu na inne substancje: istnieją przesłanki, że beksaroten może indukować CYP3A4. W konsekwencji, wielokrotne podawanie beksarotenu może powodować autoindukcję jego własnego metabolizmu oraz, zwłaszcza po dużych dawkach powyżej 300 mg/m²pc./dobę, może przyspieszać metabolizm i zmniejszać osoczowe stężenie innych związków metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4, takich jak tamoksyfen. Beksaroten może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z testami laboratoryjnymi: w przebiegu terapii beksarotenenem wynik oznaczenia CA125 u pacjentek z rakiem jajnika może być podwyższony.

Interakcje z żywnością: we wszystkich badaniach klinicznych pacjenci byli pouczani, by zażywać kapsułki Targretin® do posiłku lub bezpośrednio po jego spożyciu. W jednym z badań wartości AUC i C_{max} beksarotenu w osoczu były znacząco wyższe po spożyciu posiłku zawierającego tłuszcze, niż po spożyciu roztworu glukozy. Ponieważ dane o bezpieczeństwie i skuteczności z badań klinicznych, powstały w oparciu o podawanie z żywnością, zaleca się, aby kapsułki Targretin® zażywać do posiłku.

W świetle informacji o oksydacji w trakcie metabolizmu beksarotenu poprzez układ cytochromu P450 3A4, sok grejpfruta może teoretycznie powodować wzrost stężenia beksarotenu w osoczu.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak u pacjentów przyjmujących produkt Targretin® odnotowano zawroty głowy i zaburzenia widzenia. Pacjentom, u których w trakcie terapii występują zawroty głowy i zaburzenia widzenia, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

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

1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania beksarotenu w leczeniu chłoniaków T-komórkowych skóry

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania beksarotenu (Targretin®) w leczeniu pacjentów w zaawansowanych stadiach skórnych chłoniaków T-komórkowych przeprowadzono wyszukiwanie (z ang. *Rapid Review*) w obrębie portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych:

- *European Society of Medical Oncology (ESMO)*,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
- *Polska Unia Onkologii (PUO)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania informacje dotyczące beksarotenu odnaleziono w dokumentach *ESMO*, *NCCN* oraz *PUO*.

Wytyczne ESMO (*Willemze 2013*) wskazują PUVA w skojarzeniu z retinoidami (w tym z beksarotem), obok skojarzenia beksarotenu z interferonem oraz PUVA z interferonem, jako jedną z metod leczenia ziarniniaka grzybiastego po niepowodzeniu leczenia miejscowego. Inne leki, w tym denileukin diftiox lub inhibitory deacetylazy histonów zostały wymienione jako opcje uznane przez amerykańską FDA, jednak jeszcze nie zarejestrowane w Europie.

W wytycznych NCCN beksaroten został wymieniony jako jedna z opcji leczenia miejscowego ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sezary'ego, natomiast lek w postaci stosowanej ogólnoustrojowo, zalecany jest jako element leczenia ogólnoustrojowego chorych z zaawansowanymi postaciami MF i SS. Beksaroten został wymieniony w wytycznych NCCN dotyczących leczenia ogólnoustrojowego w pierwszej kolejności, przed interferonami, inhibitorami deacetylazy histonowej, pozaustrojową fotoforezą oraz metotreksatem (*NCCN 4.2014*).

Polskie zalecenia PUO z roku 2013 wskazują beksaroten jako jedną z opcji terapii pacjentów chorujących na zaawansowane postaci ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sezary'ego, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia (*PUO 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 17 września 2014 r.

1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Targretin® (beksaroten)

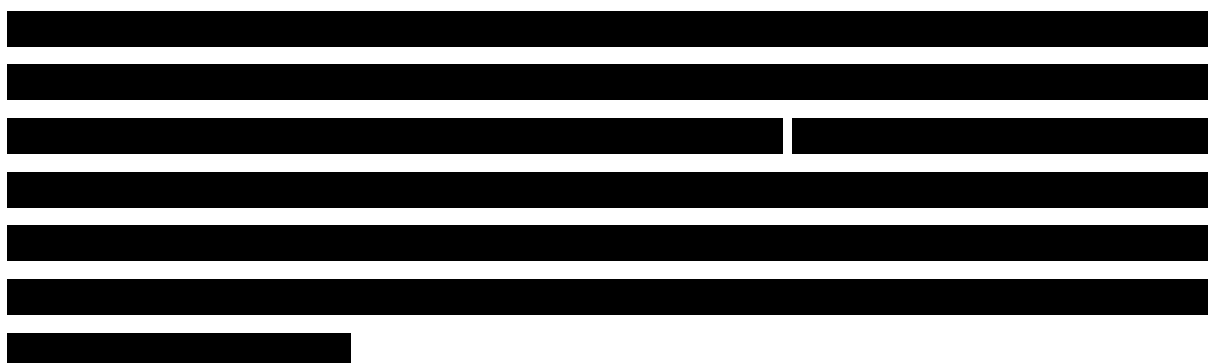
Wytyczne oceny technologii medycznych jako komparator definiują istniejącą praktykę, zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję (AOTM 04/01/2010).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Wytyczne PUO u pacjentów leczonych w zaawansowanych stadiach chłoniaków skóry T-komórkowych, w szczególności MF oraz SS, wskazują jako potencjalne metody leczenia, obok beksarotenu, również:

- inne retinoidy (acitretin, izotretinoina),
- interferon alfa,
- denileukin diftitox,
- inhibitory deacetylazy histonowej – worinostat depsipeptyd,
- romidepsin (w leczeniu SS).

W warunkach polskich worinostat, denileukin diftitox i romidepsin nie są dostępne, natomiast inne retinoidy nie są refundowane w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T (MZ 22/08/2014).



Ostatecznie należy uwzględnić, że beksaroten jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu

Sezary'ego (scenariusz aktualny), **co stanowi komparator** do zastosowania beksarotenu w ramach programu lekowego (scenariusz nowy).

Biorąc pod uwagę, że ocena dotyczy porównania dwóch sposobów finansowania beksarotenu, analiza kliniczna powinna zatem objąć przegląd piśmiennictwa odnośnie efektywności klinicznej beksarotenu w docelowej populacji chorych.

1.9 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny beksarotenu w leczeniu chłoniaków T-komórkowych skóry

Chłoniaki skórne T-komórkowe są chorobą nowotworową o długotrwałym przebiegu i w stadium zaawansowanym ograniczają jakość życia chorych oraz skracają ich przeżycie. Z tego względu jako główne punkty końcowe przyjęć należy przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression Free Survival*).

Jako dodatkowe punkty końcowe ocenie poddać należy czas do uzyskania odpowiedzi, czas utrzymania się odpowiedzi oraz stopień kontroli choroby. Biorąc pod uwagę nawrotowy charakter rozrostów tkanki limfoidalnej, ocenić należy również odsetek nawrotów choroby i jej progresji. Konieczna jest również ocena jakości życia chorych oraz bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality Adjusted Life Years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTM 04/01/2010).

1.11 Zakres analiz

1.11.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania beksarotenu (Targretin®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Biorąc pod uwagę, że ocena dotyczy porównania dwóch sposobów finansowania beksarotenu, analiza kliniczna powinna objąć systematyczny przegląd piśmiennictwa odnośnie efektywności klinicznej beksarotenu w docelowej populacji chorych.

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

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z zaawansowanym (1B lub powyżej) chłoniakiem skórny T-komórkowym (ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sezary’ego), u których wystąpił nawrót choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – beksaroten w postaci doustnej, podawany w dawce startowej 150-300 mg/m² z następowym dostosowaniem w zależności od odpowiedzi i działań niepożądanych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – grupa kontrolna nie jest wymagana;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi, czas utrzymywania się odpowiedzi, kontrola choroby, odsetek chorych z chorobą stabilną, nawroty choroby, progresja choroby, ocena jakości życia oraz bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.11.2 Analiza ekonomiczna

W analizie ekonomicznej produktu leczniczego Targretin®, przeprowadzonej dla populacji dorosłych chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym, zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, będzie produkt Targretin®. Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, [REDACTED] i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Targretin® w nowym programie lekowym. Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Targretin®), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (AOTM 2010). W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej należy zastosować analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Analiza ekonomiczna zawierać powinna analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie należy przyjąć perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Ponieważ zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest refundowany produkt Targretin®, w porównywanych scenariuszach nie występują różnice w obrębie efektywności klinicznej, i dlatego wpływ tego leczenia na losy pacjentów jest taki sam, a więc nie będzie konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Wydaje się, że horyzont czasowy może zostać ograniczony do czasu trwania przeciętnej terapii w warunkach polskich.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

1.11.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zasadniczym elementem analizy wpływu na system ochrony zdrowia powinno być oszacowanie liczebności populacji docelowej, ze szczególnym uwzględnieniem dostępności beksarotenu w porównywanych scenariuszach z różnymi formami refundacji. Należy mieć na uwadze, że ponieważ charakter świadczenia „chemioterapia niestandardowa” dopuszcza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie można wykluczyć, że przy dalszym finansowaniu beksarotenu w tej formie, byłoby możliwe jego stosowanie także w 1 linii leczenia CTCL, co w pewnym stopniu może rozszerzać populację docelową. Z drugiej strony można oczekiwać, iż wdrożenie programu lekowego dedykowanego dla beksarotenu zwiększy jego dostępność i więcej chorych będzie otrzymywać takie leczenie, jednakże program lekowy wprowadza zawężenie populacji docelowej (zgodnej z ChPL) do chorych w stadium zaawansowania choroby 1 B i powyżej według klasyfikacji TNM.

W analizie wpływu na budżet należy porównać prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (kontynuacja finansowania w postaci chemioterapii niestandardowej, [REDACTED] i nowym, finansowanie beksarotenu w ramach programu lekowego. W analizie należy oszacować jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Targretin® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego.

Podstawą oszacowania wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach może być zużycie beksarotenu uwzględniające liczbę kapsułek stosowanych dziennie u przeciętnego pacjenta oraz średnia długość terapii w warunkach polskich.

Analiza powinna być przeprowadzona w trzech wariantach (podstawowym, maksymalnym i minimalnym).

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010)

oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

2 Piśmiennictwo

- AOTM 04/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf
Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r.
- AOTM-OT-431-45/2013** Doksorubicyna liposomalna pegylowana we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopie (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1). Raport Nr AOTM-OT-431-45/2013, Warszawa, 22 stycznia 2014 r.
- AOTM-DS-431-34/2013** Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013. Beksaroten (Targretin®) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7. Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. AOTM- DS-431-34/2013, Warszawa, grudzień 2013 r.
- AOTM SRP 248/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 248/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD - 10: C84.0 oraz C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/178/SRP/U_29_492_140818_stanowisko_248_beksaroten_C84.0_C84.1_chem_niest.pdf
Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r
- Batycka-Baran 2009** Batycka-Baran A, Reich A, Jankowska-Konsur A, Maj J. Nowe trendy w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego. Post Dermatol Alergol 2009;XXVII(1):41-55.
- Biernat 2000** Biernat W, Janowska K. Rzadkie pierwotne chłoniaki skóry. Onkol. Pol. 2000;3(2):99-103.
- ChPL Targretin® 2014** Targretin® -EMA/H/C/000326 -N/0039 - Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin®.
Dostęp on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf
Data ostatniego dostępu : 15 wrzesień 2014 rok
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Gałązka 2007** Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura J. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. Pol J Pathol 2007, 58, 3, 199-206.
- Gniadecki 2009** Gniadecki R. Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. Onkol. Prak. Klin. 2009;5(3):103-108.
- Grzanka 2004** Grzanka A, Placek W. Współczesna diagnostyka skórnych chłoniaków T-komórkowych. Postępy Dermatologii i Alergologii 2004; XXI(5):220-225.
- HAS 2012** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS28 mars 2012 TARGRETIN® 75 mg, capsule molle.
Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/Targretin__28032012_avis_ct118885.pdf
Data ostatniego dostępu: 17 września 2014

- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- KRN 2014** Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii.
 Dostępne online pod adresem: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
 Data ostatniego dostępu: 19 lipca 2014 r.
- Lesiak 2011** Lesiak A, Sobolewska D, Sysa-Jędrzejowska A, Narbutt J. Retrospektywna analiza obrazu klinicznego u chorych z pierwotnymi chłoniakami skóry. *Przegl Dermatol* 2011;88:13-18.
- Markova 2010** Markova A, Weinstock MA. Trends in cutaneous lymphoma epidemiology. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2010;10(Suppl.2):S63-S66.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
 Dostępne online pod adresem:
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=64>
 Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r.
- NCCN 4.2014** CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)[®]
 Non-Hodgkin's Lymphomas NCCN.org wersja 4.2014 z dnia 22 sierpnia 2014 r
 Dostępne online pod adresem: www.nccn.org
 Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r.
- PLRG 2010** Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W, Meder J, Zaucha JM, Walewski J – w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Przegl Dermatol* 2010;97:225-242.
- PPL Targretin® 2014** Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTLC): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C 84.1 – choroba Sezary'ego. Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna lub hematologia lub dermatologia. Projekt programu lekowego.
- PUO 2013** Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2013 r. Tom II, str. 948-967, Gdańsk 2013
- Robak 2014** Robak T, Warzocha K, Meder J, Dmoszyńska A, Jędrzejczak WW. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika 2014 Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna praktyczna*, Kraków 2014
- SMC 2002** Scottish Medicines Consortium Bexarotene capsules Targretin® (No. 14/02)
 Dostępne online pod adresem:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/BexaroteneAdvice_8-11-02_.pdf
 Data ostatniego dostępu: 17 września 2014 r.
- Sokołowska-Wojdyło 2007** Sokołowska-Wojdyło M, Nedoszytko B, Gleń J, Zabłotna M, Placek W, Silny W, Wąsik A, Roszkiewicz J. Diagnostyka genetyczna chłoniaków T-komórkowych pierwotnie wywodzących się ze skóry. *Post Dermatol Alergol* 2007;XXIV(4):165-170.
- Sokołowska-Wojdyło 2008** Sokołowska-Wojdyło M, Roszkiewicz J. Pierwotne chłoniaki skóry. Wydawca: Czelej Lublin 2008 , wydanie I.
- Sokołowska-Wojdyło 2013** Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Tom II. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*. Gdańsk 2013.
- Warzocha 2000** Warzocha K, Krykowski E, Robak T. Klasyfikacja i leczenie nieziarniczych chłoniaków złośliwych T-komórkowych. *Onkol. Pol.* 2000;3(3):137-147.
- Willemze 2005** Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas.

Blood. 2005;105(10):3768-3785.

Willemze 2013

Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1 październik 2013;24(suppl 6):vi149–54.

3 Spis tabel

Tabela 1. Zapadalność na chłoniaka skórny T-komórkowy w Polsce.....	10
Tabela 2. Algorytm diagnozowania wczesnych postaci MF (Batycka-Baran 2009).....	11
Tabela 3. Klasyfikacja chłoniaków skóry (Gniadecki 2009).	12
Tabela 4. Charakterystyka najczęstszych chłoniaków skóry (Gniadecki 2009, PRLG 2010, Robak 2014, Willemze 2005, Sokołowska-Wojdyło 2008).....	13
Tabela 5. Klasyfikacja TNMB ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary'ego (PLRG 2010).....	15
Tabela 6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według Society of Cutaneous Lymphoma i European Organisation of Research and Treatment of Cancer (PLRG 2010).....	16
Tabela 7. Udział C84.0 oraz C84.1 wśród C84 według klasyfikacji ICD-10 (w 2006 roku).....	23
Tabela 8. Zapadalność na ziarniniaka grzybiastego i zespół Sézary'ego w Polsce.	23
Tabela 9. [REDACTED].....	23
Tabela 10. [REDACTED].....	24
Tabela 11. Maksymalna liczba chorych z MF i SS kwalifikujących się do terapii beksarotenem.	24
Tabela 12. Dawkowanie beksarotenu w zależności od powierzchni ciała (ChPL Targretin® 2014).	30