



Rekomendacja nr 257/2014

z dnia 15 grudnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Targretin, beksaroten, kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsułek,
w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chłoniaka
skórnego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak
grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Targretin (beksaroten), kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsułek, EAN: 5909990213504 we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórnego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Targretin (beksaroten), w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

Dostępne dowody naukowe oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na przydatność stosowania beksarotenu w ocenianych wskazaniach. Wszyscy eksperci, w tym konsultanci krajowi ds. dermatologii i hematologii, wyrazili pozytywne opinie nt. finansowania tego leku.

Stosowanie leku w zaawansowanym chłoniaku skórnym T-komórkowym, po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia, w tym co najmniej jednej terapii systemowej, znajduje uzasadnienie kliniczne, dając u części chorych możliwość uzyskania kilku- do kilkunastomiesięcznej odpowiedzi na leczenie i opóźniając konieczność wdrożenia leczenia systemowego chemioterapią.

Ze względu na dużą toksyczność, stosowanie preparatu powinno być ograniczone do wyskospecjalistycznych ośrodków.



Z uwagi na niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej, konieczne jest zaproponowanie dodatkowego instrumentu podziału ryzyka, który zapobiegłby wzrostowi wydatków płatnika publicznego, związanych ze zmianą sposobu finansowania terapii beksarotenenem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Targretin (beksaroten), kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsułek, EAN: 5909990213504, w ramach programu lekowego: Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary'ego”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Targretin obejmują:

- proponowaną cenę zbytu netto w wysokości [] za opakowanie,
- ustalenie kategorii odpłatności „bezpłatny”,
- utworzenie nowej grupy limitowej,
- propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Targretin został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórznego 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 (ChN).

Zgodnie z proponowanym programem lekowym (PL), do leczenia beksarotenenem kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:

- potwierdzona diagnoza dla zespołu Sezary'ego (w oparciu o cytometrię) lub ziarniniaka grzybiastego (diagnoza kliniczna poparta albo badaniem PCR albo badaniem wycinka skóry);
- stadium zaawansowania choroby 1B i powyżej według klasyfikacji TNM określającej stadium zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T;
- 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;
- nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem;
- 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);
- wiek ≥ 18 lat;
- prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego.

Leczenie beksarotenenem w ramach programu ma charakter ciągły i 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).

Alternatywna technologia medyczna

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

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

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

Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest w ocenie Agencji co najmniej dyskusyjny. Beksaroten finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej jest technologią refundowaną, niemniej jednak jest to nadal ta sama technologia medyczna co oceniana, nie stanowi więc dla niej opcji terapeutycznej. Zmiana sposobu finansowania jest niewątpliwie bardzo istotna z punktu widzenia wpływu na budżet płatnika publicznego.

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

Wobec powyższego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, AKL powinna zawierać porównanie z inną technologią opcjonalną. Zdaniem analityków Agencji, z klinicznego punktu widzenia, najbardziej odpowiednie byłyby więc: romidepsin, vorinostat i denileukin diftitoks. Należy jednak mieć na uwadze, że, ze względu na ograniczoną dostępność, są one stosowane u polskich pacjentów bardzo rzadko, nie spełniają więc kryterium komparatora określonego w Wytycznych HTA, tj. nie stanowią istniejącej praktyki, zgodnej ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Skuteczność kliniczna

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

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

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

- całkowity odsetek odpowiedzi – 21-81% (6 badań);
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; mediana [dni] – 54-180 (5 badań);
- czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana [miesiące] – 7,3-16,4 (4 badania);
- liczba chorych ze stabilizacją choroby – 10-31% (4 badania);
- liczba chorych z kontrolą choroby – 42-91% (4 badania);
- czas do wystąpienia nawrotu choroby; mediana [dni] – 299-660 (3 badania);
- liczba chorych z nawrotem choroby – 13-58% (4 badania);
- czas do wystąpienia progresji choroby; mediana [dni] – 210-515,9 (1 badanie);
- liczba chorych z progresją choroby – 9-58% (5 badań);
- przeżycie wolne od zdarzenia; mediana [miesiące] – 5,29-11 (2 badania).

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

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

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawcy, analitycy Agencji dokonali systematycznego wyszukiwania badań klinicznych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla potencjalnych komparatorów beksarotenu w CTCL, tj.: vorinostatu, romidepsinu i denileukinu diftitoks. Włączono 5 badań dotyczących stosowania powyższych substancji w monoterapii, jako co najmniej II linia leczenia, w tym: 1 pierwotne badanie z randomizacją (RCT 3 fazy), porównujące denileukin diftitox z placebo (Prince 2010) oraz prospektywne badania jednoramienne (N≥30): 2 dotyczące romidepsinu (Piekarz 2009, Whittaker 2010) i 2 dotyczące vorinostatu (Olsen 2007, Duvic 2007).

Odnalezione badania w większości nie przedstawiają wyników w podziale na rozpoznania MF i SS, mimo deklaracji o włączeniu takich pacjentów do badania. Do części badań włączano także

pacjentów, którzy nie byli poddani wcześniejszemu leczeniu; wyniki w tych badaniach nie były rozgraniczone w zależności od linii leczenia.

W odniesieniu do vorinostatu zaraportowano w odnalezionych badaniach następujące wyniki:

- całkowity odsetek odpowiedzi – 24,2-29,7% (2 badania);
- czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana [miesiące] – 3,5->5,5 (2 badania);
- czas do wystąpienia progresji choroby; mediana [dni] – 85->256 (2 badania);

W odniesieniu do romidepsinu zaraportowano w odnalezionych badaniach następujące wyniki:

- całkowity odsetek odpowiedzi – 33-34% (2 badania);
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; mediana [miesiące] – 2,0 (1 badanie);
- czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana [miesiące] – 15 (1 badanie);
- liczba chorych ze stabilizacją choroby – 38-47% (2 badania);
- czas do wystąpienia progresji choroby; mediana [miesiące] – 8,0 (1 badanie);
- liczba chorych z progresją choroby – 10-11% (2 badania);

W odniesieniu do denileukinu diftitoks zaraportowano w odnalezionym badaniu RCT następujące wyniki:

- całkowity odsetek odpowiedzi – 37,8-49,1% (w zależności od dawki);
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; mediana [dni] – 92-120;
- czas utrzymywania się odpowiedzi; mediana [dni] – 220-277;
- liczba chorych ze stabilizacją choroby – 34,5-35,6%;
- liczba chorych z progresją choroby – 16,4-26,7%;
- przeżycie wolne od progresji; mediana [dni] – 794->971.

Na podstawie odnalezionych badań dla beksarotenu i komparatorów nie była możliwa analiza porównawcza ocenianych interwencji.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono oddzielnie wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

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

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*),

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Cena zbytu netto produktu leczniczego Targretin, przy której koszty porównywanych interwencji są równe, wynosi 3 232,48 PLN, niezależnie od perspektywy i uwzględnienia RSS, i jest o około [redacted], niż proponowana przez wnioskodawcę.

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

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

Przytoczono także wyniki obliczeń własnych Agencji wykonane na potrzeby oceny stosowania beksarotenu u chorych z SS i MF w ramach chemioterapii niestandardowej. Zestawiono koszty terapii beksarotenu oraz kilku schematów chemioterapii, jakie mogą być zastosowane w ocenianej populacji

pacjentów, w przypadku braku dostępu do beksarotenu, a w standardach leczenia rozważane jako leczenie kolejnej linii – po lekach o innym mechanizmie działania niż chemioterapia (gemcytabina w monoterapii, doksorubicyna liposomalna (niepegylowana) w monoterapii, a także polichemioterapia CHOP, EPOCH, CC i FC).

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

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

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

Zdaniem analityków Agencji w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, ze względu na brak możliwości wskazania refundowanego komparatora, który byłby opcją terapeutyczną dla ocenianej interwencji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

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

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

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

Ostatecznie przyjęto, iż w I roku

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Największa niepewność związana jest jednak z założeniem o braku wzrostu liczby leczonych beksarotenem pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o uruchomieniu dedykowanego PL. Zdania konsultantów krajowych z dz. hematologii i dermatologii są w tej kwestii podzielone. Ponadto,

w kontekście braku odpowiedniej alternatywy, zakłada się, że bardzo mały odsetek pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do terapii, rzeczywiście z niej skorzysta (30-40 osób z ponad 200).

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwzględnienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwala na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, w porównaniu z oszacowaniami bez RSS. Dzięki jego zastosowaniu zmiana sposobu finansowania beksarotenu jest opłacalna dla płatnika publicznego i generuje niewielkie oszczędności. Zważywszy jednak na stwierdzone ograniczenia analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, zwłaszcza dotyczące zastosowanego komparatora, a także istotną niepewność co do wielkości populacji docelowej objętej leczeniem, wyniki przedmiotowych analiz również obciążone są dużym stopniem niepewności. Stosunkowo niewielkie wartości świadczące o przewadze nowego sposobu finansowania (opłacalność i oszczędności dla budżetu płatnika) mogą się okazać w praktyce zbyt małym marginesem. W tym kontekście zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca wykazał oszczędności związane z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanej technologii, w związku z czym odstąpił od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych uwzględniających ocenianą technologię, w tym 2 polskie (PUO 2013, PLRG 2010) oraz zalecenia wydane przez Prescrire.

W zagranicznych wytycznych (National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2014, Dermatologic Cooperative Oncology Group - DCOG 2013, European Society for Medical Oncology - ESMO 2013, U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma - U.K. consensus 2013, United States Cutaneous Lymphoma Consortium - USCLC 2011, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC 2006) beksaroten, w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m², pojawia się zarówno w I jak i II linii leczenia, praktycznie we wszystkich stadiach choroby, jako jedna z opcji terapeutycznych. Wymieniany jest bezpośrednio obok retinoidów, IFN- α , romidepsinu, vorinostatu czy denileukin diffitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, w celu opóźnienia jej zastosowania. Może być stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z interferonem alfa, PUVA, fotoferezą lub radioterapią.

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

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

Prescrire (2004 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 (Scottish Medicines Consortium, SMC 2002) i francuską (Haute Autorité de Santé, HAS 2012). 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.

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

Rozpatrywany lek jest finansowany w Grecji, Portugalii, na Słowacji, Węgrzech w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, a pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100.% odpłatnością. Instrumenty podziału ryzyka nie są stosowane.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.11.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-755(3)/BR/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Targretin, beksaroten, kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsułek, EAN: 5909990213504, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 359/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Targretin (beksaroten) (EAN: 5909990213504) w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 359/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Targretin (beksaroten) (EAN: 5909990213504) w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”
2. Raport nr AOTM-BP-4351-3/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”. Analiza weryfikacyjna.