



Opinia nr 24/2018

z dnia 18 lipca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Targretin (beksaroten), we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Targretin (beksaroten), we wskazaniu: Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie 3 fazy ALCANZA mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin vs „wybór lekarza” (w skład której wchodziło między innymi leczenie beksarotenenem) wcześniej leczonych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym (MF – ang. *mycosis fungoides*) lub pierwotnym skórny chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (pcALCL – ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*). Zgodnie z uzyskanymi wynikami przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca odsetek pacjentów z pcALCL, którzy osiągnęli obiektywną, całkowitą odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące, wyniósł 75% w grupie brentuksymabu vedotyny versus 20% w grupie metotreksat lub beksaroten. Różnice wykazano również w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi (75% vs 33%) jak i całkowitej odpowiedzi (31% vs 7%). Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę brentuksymab vedotyny versus metotreksat lub beksaroten w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (wydłużenie o ponad 13 miesięcy), symptomów choroby badaną za pomocą skali oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (redukcja większą o 18,9 punkta).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą brentuksymab vedotyny i metotreksat lub beksaroten dla oceny domeny emocjonalnej i funkcjonalnej wg



skali Skindex-29. Jednakże symptomy skórne na końcu leczenia miały mniejszy wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów z grupy brentuksymab vedotyny dla obu domen.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają zarówno beksaroten jak i brentuksymab vedotyny. Jednakże w rekomendacji National Comprehensive Cancer Network z 2018 roku w przypadku zmian mnogich zaleca się w pierwszej kolejności leczenie brentuksymabem vedotyny, jako jedną z pozostałych opcji terapeutycznych wymienia się retinoidy stosowane systemowo np. beksaroten. Dodatkowo wytyczne European Society of Medical Oncology 2018 w przypadku choroby odpornej na standardowe leczenie oraz u pacjentów, u których rozwija się pozaskórna postać choroby zaleca się brentuksymab vedotyny. Wytyczne te nie wymieniają beksarotenu.

Dlatego też mając na uwadze powyższe argumenty oraz przychyłając się do opinii Rady, Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, ze względu na fakt iż w opiniowanym wskazaniu istnieje lepsza alternatywa w postaci brentuksymabu vedotyny.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targretin (beksaroten), we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL – ang. *anaplastic large cell lymphoma*) to rzadki nowotwór układu chłonnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organisation) należący do chłoniaków z obwodowych limfocytów T/NK. Zgodnie z tą klasyfikacją wyodrębnia się obecnie trzy rodzaje ALCL o odmiennych cechach klinicznych: postać skórną (pcALCL) i dwie układowe (ALK+ i ALK–). Istotne jest prawidłowe rozpoznanie i odróżnienie postaci skórnej od systemowych z wtórnym zajęciem skóry, a także różnicowanie z innymi nowotworami układu chłonnego, gdyż właściwa diagnoza ma zasadnicze znaczenie dla wyboru leczenia. ALCL stanowi około 3% chłoniaków nieziarnicznych u osób dorosłych i 10% do 20% chłoniaków u dzieci. Jego częstość występowania nie jest znana. Podtyp ALK+ najczęściej stwierdzany jest u dzieci i młodych dorosłych. Podtyp ALK–częściej dotyka starszych chorych powyżej wieku 40 lat.

Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pcALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma) wraz z lymphomatoid papulosis (oraz przypadkami granicznymi) zalicza się do tak zwanych pierwotnie skórnych CD30-dodatnich T-komórkowych zaburzeń limfoproliferacyjnych (primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders). Stanowią one drugą pod względem częstości grupę skórnych chłoniaków T-komórkowych (ok. 30%) i jedynie około 0,2% wśród wszystkich nowotworów układu chłonnego.

Chorzy z podtypem ALK+ mają lepsze rokowanie (przeżycie pięcioletnie 70–80%) niż chorzy z podtypem ALK–(przeżycie pięcioletnie 33–49%). Nawrót choroby wskazuje na gorsze rokowanie. W przypadku pcALCL rokowanie jest bardzo dobre.

Częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,7–0,8 przypadku na 100 000 na rok, a cutaneous B-cell lymphoma (CBCL) na około 0,3 na 100 000 na rok. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest bardzo różna.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami dotyczącymi postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL), w przypadku zmian mnogich zaleca się w pierwszej kolejności leczenie brentuksymabem vedotin, dlatego też substancję tę przyjęto za komparator. Zgodnie z ChPL Adcetris (lek zawierający brentuksymabem vedotin) jest on wskazany do stosowania „w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórno-łoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe”.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α , β i δ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę.

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

Targretin został zarejestrowany w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórno-łoniakiem T-komórkowego (CTCL). Zlecenie MZ dotyczy stosowania leku Targretin u pacjentów z chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ALCL). Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pcALCL) stanowi podtyp CTCL o powolnym przebiegu.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- randomizowane badanie 3 fazy ALCANZA (Prince 2017) mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin vs „wybór lekarza“ u wcześniej leczonych pacjentów z MF pcALCL. Do badania włączono 131 pacjentów;
- jednoramienne badanie Hamada 2016 mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa beksarotenu stosowanego u japońskich pacjentów w leczeniu skórno-łoniaka w stadium IIB-IVB i nawrotowym. Do badania włączono 13 pacjentów;
- 3 opisy przypadku:
 - Keung 2002 – opis przypadku pacjentki z chłoniakiem skóry z dużych komórek, CD30-dodatni, leczonej beksarotenem;
 - Oliveira 2011 – opis przypadku 50 letniej pacjentki z chłoniakiem skóry z dużych komórek CD30-dodatni;
 - Sheehy 2009 – opis przypadku 40 letniej pacjentki z chłoniakiem skóry z dużych komórek CD30-dodatni.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania ALCANZA przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22,9 miesięcy (95%CI: 18,4-26,1) odsetek pacjentów z pcALCL, którzy osiągnęli obiektywną, całkowitą odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące, wyniósł 75% (12 z 16 pacjentów) w grupie brentuksymabu vedotiny versus 20% (3 z 15) w grupie metotreksatu lub beksarotenu, co daje różnicę między grupami wynoszącą 55,0% (95%CI: 19,7-80,4).

Odsetek pacjentów z pcALCL uzyskujących obiektywną odpowiedź (trwającą dowolny czas) był wyższy w grupie przyjmującej brentuksymab vedotyny (75%) niż w grupie leczonej metotreksatem lub beksarotenem (33%).

Odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź był również większy w przypadku grupy przyjmującej brentuksymab vedotyny (31%) w porównaniu z grupą leczoną metotreksatem lub beksarotenem (7%). Warto zauważyć, że 10 z 16 (63%) pacjentów z pcALCL w grupie leczonej brentuksymabem vedotyny miało 100% redukcję objawów skórnych.

Wykazano istotną statystycznie przewagę brentuksymab vedotyny versus metotreksat lub beksaroten w zakresie:

- Przeżycia wolnego od progresji:
 - mediana według kryteriów EMA była większa o 13,2 mies. – 16,7 mies. vs versus 3,5, a HR= 0,270 (95%CI: 0,169 – 0,430]
 - mediana według kryteriów FDA była większa 13,7 mies. – 17,2 mies. vs 3,5 mies., HR= 0,181 (95%CI: 0,101 – 0,324).
- symptomów choroby badaną za pomocą skali oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (Skindex -29) – zaobserwowano redukcję większą o 18,9 punktów – -27,96 (SD = 26,877) vs -8,62 (SD = 17,013).

Brak jest istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą brentuksymab vedotyny i metotreksat lub beksaroten dla oceny domeny emocjonalnej i funkcjonalnej wg skali Skindex-29. Jednakże symptomy skórne na końcu leczenia miały mniejszy wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów z grupy brentuksymab vedotyny dla obu domen.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji Hamada 2016, badanie wykazało, że beksaroten stanowi bezpieczną i skuteczną terapię w przypadku japońskich pacjentów z CTCL. Jednakże wnioski dotyczyły ogólnej populacji z badania. Pacjent z ALCL nie osiągnął odpowiedzi całkowitej.

Wnioski autorów z opisów przypadków były następujące:

- Keung 2002 – opisany przypadek wskazuje, że beksaroten jest skuteczny w leczeniu ALCL z dużych komórek CD30 +;
- Oliveira 2011 – pomimo tego, że u pacjentki nastąpił nawrót choroby, jej reakcja na leczenie była dobra i trwała długi okres, w którym choroba pozostała bezobjawowa, co sugeruje, że beksaroten może być opcją terapeutyczną w leczeniu tego typu chłoniaka;
- Sheehy 2009 – połączenie beksarotenu i leczenia fotoferezą pozaustrojową wydaje się być dobrze tolerowalne i wysoce skuteczne, biorąc pod uwagę czas trwania remisji u pacjentki uprzednio leczonej nieskutecznie systemową chemioterapią.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania ALCANZA zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 zgłaszano u 27 z 66 pacjentów (41%) w grupie leczonej brentuksymabem vedotyny i u 29 z 62 (47%) pacjentów z grupy metotreksat lub beksaroten.

Neuropatię obwodową obserwowano u 44 z 66 (67%) pacjentów w grupie otrzymującej brentuksymab vedotyny (n = 21 stopnia 2, n = 6 stopnia 3) i 4 z 62 (6%) pacjentów w grupie metotreksat lub beksaroten.

Hipertriglicydemię podczas terapii beksarotenem obserwowano u:

- 11 (30%) pacjentów biorąc pod uwagę jakikolwiek stopień nasilenia;
- 5 (14%) pacjentów przy nasileniu stopnia 3;

- stopień 4: 3 (8%) przy nasileniu stopnia 4.

Jeden z 4 zgonów, który wystąpił podczas leczenia, został uznany przez badacza za związany z leczeniem w grupie brentuksymab vedotyny; brak zgonów związanych z leczeniem w grupie metotreksat lub beksaroten.

Zgodnie z publikacją Hamada 2016 toksyczność limitująca dawkę (DLT) wystąpiła u czterech z 13 pacjentów (31%) stosujących beksaroten w dawce 300 mg/m² pc. Była spowodowana m.in. neutropenią (2 pacjentów), zaburzoną czynnością wątroby i hipertrójglicerydemią (u 1 pacjenta). Nie obserwowano DLT u pacjentów otrzymujących beksaroten w dawce 150 mg/m² pc.

U 13 pacjentów w leczonych beksarotenem w dawce 300 mg/m²pc., typowe działania niepożądane związane z lekiem (AE) obejmowały: niedoczynność tarczycy (92%), hipercholesterolemię (77%), leukopenię lub neutropenię (39%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła lub anemię (31%). AE 3 stopnia obejmowały hipertriglicerydemię 4/16 pacjentów (25%), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej, podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej, dyslipidemia, leukopenia i neutropenia u 1/16 pacjentów (6%) oraz u jednego z 16 pacjentów wystąpiła hipertriglicerydemia 4 stopnia. W trakcie badania żaden pacjent nie przerwał stosowania beksarotenu z powodu AE, ale konieczna była redukcja dawki lub zawieszenie leczenia.

Zgodnie z ChPL Targretin bezpieczeństwo stosowania beksarotenu sprawdzano w badaniach klinicznych u 193 pacjentów z CTCL otrzymujących beksaroten przez okres do 118 tygodni oraz, w innych badaniach u 420 pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL.

U 109 chorych na CTCL otrzymujących lek w zalecanej dawce początkowej 300 mg/m² pc./dobę najczęstsze działania niepożądane były następujące: hiperlipidemia ((głównie podwyższone triglicerydy) 74%) niedoczynność tarczycy (29%), hipercholesterolemia (28%), bóle głowy (27%), leukopenia (20%), świąd (20%), astenia (19%), wysypka (16%), złuszczające zapalenie skóry (15%) oraz ból (12%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pcALCL) stanowi podtyp CTCL o powolnym przebiegu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z brentuksymabem vedotin. Odnalezione badania są dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin vs „wybór lekarza” u wcześniej leczonych pacjentów z MF pcALCL. Gdzie konwencjonalną terapię stanowił metototreksat lub beksaroten.

Ocena konkurencyjności cenowej

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Targretin (beksaroten, 100 kaps., kaps. miękkie, 75 mg) wg Obwieszczenia MZ wynosi 5 726,70 PLN, natomiast wg komunikatu DGL NFZ, za marzec 2018 r., średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Targretin był niższy i wynosił 2 978,71 PLN.

Przedstawiony w zleceniu MZ 3-miesięczny koszt wnioskowanej terapii dotyczy ilości 810 kapsułek, natomiast jedyna zarejestrowana wielkość opakowania leku Targretin (beksaroten) to opakowanie o zawartości 100 kapsułek. Oszacowania kosztu produktu leczniczego Targretin (beksaroten) oraz Adcetris (brentuksymab vedotin) wykonano na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ z 26 czerwca 2018 r, Komunikatu DGL na marzec 2018 r. oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

Zgodnie z ChPL Targretin całkowitą dawkę dobową wyznacza się na podstawie pola powierzchni ciała pacjenta. Zlecenie MZ dotyczy planowanego okresu terapii wynoszącej 3 miesiące i ilości kapsułek wynoszącej 810 sztuk.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii. Założono także, iż podczas przygotowania leków nie będzie dochodziło do strat związanych z odmierzaniem dokładnej dawki leku dla pacjenta.

Zgodnie z powyższymi założeniami koszt 3 miesięcznej terapii wynosi:

- Lekiem Targretin:
 - Zgodnie ze zleceniem MZ – ████████ PLN
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ – 33 673,00 PLN
 - Zgodnie z danymi DGL – 17 514,82 PLN
- Lekiem Adcetris:
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ – 143 626,39 PLN;
 - Zgodnie z komunikatem DGL – 159 049,47 PLN.

Niższy koszt brentuksymabu vedotin oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ w stosunku do kosztu oszacowanego na podstawie Komunikatu DGL wynika z obniżenia urzędowej ceny zbytu preparatu Adcetris (brentuksymabu vedotin) począwszy od 1 maja 2018 r. (Obwieszczenie MZ z 26 kwietnia 2018 r.); natomiast koszt ponoszony przez NFZ na refundację preparatu Adcetris dotyczy okresu styczeń-marzec 2018 r.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Brak jest wiarygodnych danych odnośnie rozmiaru wnioskowanej populacji oraz nie uzyskano żadnej opinii od eksperta klinicznego. Nie udało się więc oszacować liczb pacjentów cierpiących na pierwotnego skórniego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL). Dlatego też odstąpiono od oszacowania wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Zgodnie z przyjętymi założeniami w akapicie dotyczącym konkurencyjności cenowej roczny koszt terapii lekiem Targretin wynosi:

- Zgodnie z obwieszczeniem MZ – 146 417,40 PLN;
- Zgodnie z danymi DGL – 76 158,18 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na pierwotnego skórniego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL):

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK) 2013;

- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018.

Polskie wytyczne (PTOK 2013) wymieniają beksaroten jako jedną z opcji leczenia, jaką można rozważyć obok IFN- α oraz brentuksymabu vedotin. Wytyczne ESMO 2018 nie wymieniają beksarotenu jako opcji terapeutycznej zalecanej u pacjentów z pCALCL. Natomiast w rekomendacji NCCN z 2018 roku w przypadku zmian mnogich zaleca się w pierwszej kolejności leczenie brentuksymabem vedotin, jako jedną z pozostałych opcji terapeutycznych wymienia się retinoidy stosowane systemowo np. beksaroten (wytyczne wskazują, że istnieją ograniczone dowody pochodzące z opisów przypadków).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1747.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targretin (bexarotene), we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 178/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5) oraz raportu nr OT.422.23.2018 Targretin (beksaroten) we wskazaniu: Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych