



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Targretin (beksaroten)**

we wskazaniu:

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek  
(ICD-10: C84.5)

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.23.2018

Data ukończenia: 9 lipca 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eisai Ltd.).*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eisai Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Eisai Ltd.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALCL</b>	Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. anaplastic large cell lymphoma)
<b>CBCL</b>	skórny chłoniak B-komórkowy
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CTCL</b>	skórny chłoniak T-komórkowy (ang. cutaneous T cell lymphoma)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MF</b>	ziarniniak grzybiasty (ang. mycosis fungoides)
<b>mSWAT</b>	ocena stanu skóry (modyfikowane narzędzie oceny ważonej ciężkością (ang. modified Severity Weighted Assessment Tool)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>pcALCL</b>	pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ang. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)
<b>PLC</b>	placebo
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana .....	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	16
6.3 Wyniki.....	17
<b>6.3.1. Badania pierwotne .....</b>	<b>17</b>
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	17
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>26</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>28</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>29</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>32</b>
<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>33</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>34</b>
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	34
14.2. Diagram selekcji badań .....	35

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (18.06.2018) i znak pisma zlecającego: PLD.46434.1747.2018.1.SK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Targretin (beksaroten), kapsułki á 75 mg
  - Wnioskowane wskazanie:
    - Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5)
- 

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12 czerwca 2018 r., znak: PLD.46434.1747.2018.1.SK (data wpłynięcia do AOTMiT 18.06.2018) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Targretin (beksaroten), kapsułki á 75 mg

we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5).

### Problem zdrowotny

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL, anaplastic large cell lymphoma) to rzadki nowotwór układu chłonnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organisation) należącej do chłoniaków z obwodowych limfocytów T/NK. Zgodnie z tą klasyfikacją wyodrębnia się obecnie trzy rodzaje ALCL o odmiennych cechach klinicznych: postać skórny (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.

Jeżeli są leczeni, 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.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych: Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii; Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno badanie RCT ALCANZA (Prince 2017) i 1 badanie otwarte Hamada 2016 oraz 3 opisy przypadków, Keung 2002, Oliveira 2011 i Sheehy 2009.

W badaniu ALCANZA (Prince 2017) przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiący (95%CI: 18,4-26,1) odsetek pacjentów z pcALCL, którzy osiągnęli obiektywną, całkowitą odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące (ORR4), wyniósł 75% (12 z 16 pacjentów) w grupie brentuksymab vedotyny versus 20% (3 z 15) w grupie metotreksat lub beksaroten, co daje różnicę między grupami wynoszącą 55,0% (95%CI: 19,7-80,4). Odsetek pacjentów z pcALCL uzyskujących obiektywną odpowiedź (trwającą dowolny czas) (ORR) był wyższy w grupie przyjmującej brentuksymab vedotyny (75% [12 z 16 pacjentów]) niż w grupie leczonej metotreksatem lub beksarotenem (33% [5 z 15]). Odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź (CR) był również większy w przypadku grupy przyjmującej brentuksymab vedotyny (31% [5 z 16]) w porównaniu z grupą leczoną metotreksatem lub beksarotenem (7% [1 z 15]). Warto zauważyć, że 10 z 16 (63%) pacjentów z pcALCL w grupie leczonej brentuksymabem vedotyny miało 100% redukcję objawów skórnych. Korzyści ze stosowania brentuksymabu vedotyny zostały udowodnione również dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w populacji ogólnej, w tym z pcALCL.

Brentuksymab vedotyny w porównaniu z metotreksatem lub beksarotenem był związany ze znaczną poprawą stanu zdrowia w zakresie ocenianych punktów końcowych: ORR4, ORR, CR, PFS. Dane te dostarczają przekonujących dowodów wskazujących na stosowanie brentuksymabu vedotyny nad metotreksatem lub beksarotenem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie CD30-pozytywnego chłoniaka skórniego z limfocytów T.

W publikacji Hamada 2016 opisano wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie I / II fazy. Badanie rozpoczęto w 2011 r. i trwało do 27 grudnia 2013. Miało ono na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa beksarotenu stosowanego u japońskich pacjentów w leczeniu skórno chłoniaka w stadium IIB-IVB i nawrotowym / opornym na leczenie stadium IB-IIA (CTCL). Pacjent ze skórnym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek (ALCL), któremu podawano beksaroten raz na dobę w dawce 300 mg / m<sup>2</sup> przez 24 tygodnie nie osiągnął CR. Brak jest informacji czy wśród pacjentów, którzy osiągnęli SD, PD był pacjent z ALCL. 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 CR.

W publikacji Keung 2002 opisano przypadek 80-letniej kobiety rasy kaukaskiej z CD30+ ALCL leczonej beksarotenenem w dawce 300 mg / m<sup>2</sup> na dzień, podzielonej na trzy dawki. U pacjentki świąd ustąpił po pierwszym tygodniu leczenia, natomiast prawie wszystkie zmiany skórne całkowicie znikły po miesiącu stosowania beksarotenu. W czasie terapii poziom trójglicerydów u pacjentki wzrósł z 487 do ponad 1000. Pacjentka odmówiła dalszego leczenia po 2 miesiącach terapii, remisja objawów skórnych utrzymywała się w przez kolejne 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Opisany przypadek wskazuje, że beksaroten jest skuteczne w leczeniu ALCL z dużych komórek CD30 +.

Publikacja Oliveira 2011 opisuje przypadek 50-letniej kobiety z CD30+ ALCL uprzednio leczonej metotreksatem, a także otrzymującej chemioterapię. Ze względu na braku odpowiedzi na leczenie pacjentce został przepisany beksarotenenem w dawce 300 mg / m<sup>2</sup> na dzień. W przeciągu 1 miesiąca terapii wszystkie objawy skórne uległy regresji. Pacjentka pozostała w całkowitej remisji przez kolejne 82 miesiące, po tym czasie zmiany na tułowiu i prawym kolanie powróciły. 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.

W publikacji Sheehy 2009 opisano przypadek 40-letniej kobiety z ALCL uprzednio leczonej chemioterapią, po której nastąpił nawrót choroby. Ze względu na nawrót choroby po uprzednim leczeniu pacjentce został przepisany beksarotenenem w dawce 525 mg na dzień plus co dwa tygodnie przeprowadzano u pacjentki fotoferezę. Pacjentka otrzymywała także statynę i kwasy omega 3. Dobrze reagowała na leczenie, pomimo tego, że kilka nowych zmian pojawiło się na skórze, zanikły one w czasie kontynuowania terapii. Pacjentka pozostała w remisji przez 4 lata od rozpoczęcia terapii beksaroten i leczenia fotoferezą pozaustrojową. Pacjentka kontynuowała fototerapię składająca się z dwóch procedur co 8 tygodni. 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 stosowania**

Tylko w badaniu ALCANZA (Prince 2017) i Hamada 2016 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa. Brak jest informacji na temat bezpieczeństwa stosowanej terapii w przypadku publikacji przedstawiających opisy przypadków.

#### ALCANZA (Prince 2017)

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 obserwowano u:

- jakikolwiek stopień: 11 (30%);
- stopień 3: 5 (14%);
- stopień 4: 3 (8%);

pacjentów stosujących beksaroten.

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.

#### Hamada 2016

Toksyczność limitująca dawkę (DLT) wystąpiła u czterech z 13 pacjentów (31%) stosujących beksaroten w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> pc. Była powodowana m.in. neutropenią (2 pacjentów), zaburzoną czynnością wątroby i hipertrójglicerydemią (u 1 pacjenta). Nie obserwowano DLT u pacjentów otrzymujących beksaroten w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> pc. U 13 pacjentów w leczonych beksarotenenem w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>pc., 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 hipertriglicydemię 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 hipertriglicydemia 4 stopnia. W trakcie badania żaden pacjent nie przerwał stosowania beksarotenu z powodu AE, ale konieczna była redukcja dawki lub zawieszenie leczenia.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórno 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 z dużych komórek anaplastyczny (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.

### Konkurencyjność cenowa

Parametr	Targretin			Adcetris	
Substancja czynna	beksaroten			brentuksymab vedotin	
Zawartość opakowania, postać i dawka leku	100 kaps., kaps. miękkie, 75 mg			1 fiol., proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	
Dawkowanie zgodnie ze zleceniem MZ oraz odpowiednimi ChPL	Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę. W badaniach klinicznych pacjentom z CTCL podawano beksaroten przez okres do 118 tygodni. Należy kontynuować terapię, dopóki to przynosi korzyść pacjentowi.			Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.	
Założenia	1 rok wynosi 365,25 dni, pierwsze 3 miesiące roku wynoszą 12 tygodni				
	pc. = 2,13 - 2,37 m <sup>2</sup>	masa ciała = 72,51 kg; średni wzrost = 169,89 cm; pc. = 1,84 m <sup>2</sup>			
Źródło	Zlecenie MZ (wartość netto)	Obwieszczenie MZ CHB*	Komunikat DGL**	Obwieszczenie MZ CHB*	Komunikat DGL**
Oszacowany koszt jednej kapsułki [PLN]	██████████	57,27	29,79		
Koszt leku - 3-miesięczna terapia [PLN]	██████████	33 673,00	17 514,82	143 626,39 <sup>A</sup>	159 049,47 <sup>A</sup>
Koszt leku - roczna terapii [PLN]		146 417,40	76 158,18	574 505,57	636 197,88

\*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r.;

\*\*Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za marzec 2018 r.;

\*Kwota przedstawiono w Zleceniu MZ; dla przedstawionej ceny netto oraz 810 jednostek dawkowania;

<sup>A</sup>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.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do dnia ukończenia niniejszego opracowania nie otrzymano opinii od ekspertów dot. liczebności pacjentów z pcALCL w Polsce.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia beksarotennem na jednego pacjenta z grupy docelowej wyniesie:

- koszt 3-miesięcznej terapii: ██████████ (kwota przedstawiono w Zleceniu MZ); 33 673,00 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 17 514,82 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).

koszt rocznej terapii: 146 417,40 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 76 158,18 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).



**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na pierwotnego skórnoego chłoniaka z dużych komórek anaplastycznego (pcALCL).

Polskie wytyczne (PTOK 2013) wymieniają beksaroten jako jedną z opcji leczenia, jaką można rozważyć obok IFN- $\alpha$  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).

**Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu**

Jako komparator wybrano brentuksymab vedotin. Zgodnie z ChPL Adcetris jest on wskazany do stosowania „w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe”

Dodatkowo, wytyczne PTOK z 2013 r. wymieniają brentuksymab vedotin jako jedną z opcji leczenia pierwotnych skórnych chłoniaków z dużych komórek anaplastyczny obok beksarotenu. W rekomendacji ESMO 2018 w przypadku choroby odpornej na standardowe leczenie oraz u pacjentów, u których rozwija się pozaskórna postać choroby zaleca się stosowanie brentuksymabu vedotin. Natomiast wytyczne NCCN 2018 zalecają terapię zmian mnogich brentuksymabem vedotin.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 12 czerwca 2018 r., znak: PLD.46434.1747.2018.1.SK (data wpłynięcia do AOTMiT 18.06.2018) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Targretin (beksaroten), kapsułki á 75 mg

we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5).

#### Komentarz AOTMiT

Preparat Targretin (beksaroten) był przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.5, C85.7. „Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.5, C85.7.”

Źródło: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/290/REK/RP\\_186\\_2013\\_beksaroten.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/290/REK/RP_186_2013_beksaroten.pdf) [dostęp w dniu 03.07.2018].

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL, 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 skórny (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.

#### Obraz kliniczny:

ALCL cechuje zajęcie węzłów chłonnych obwodowych, śródpiersiowych lub brzusznych. Objawia się rozwojem bezbolesnych i powiększonych węzłów chłonnych, zwłaszcza szyjnych i pachowych. Uogólnione objawy to m.in. utrata łaknienia, zmęczenie oraz gorączka, ubytek masy ciała i nocne poty. Zajęcie śródpiersia objawia się kaszlem, dusznościami i (lub) obrzękami. ALCL może też zająć okolice pozawęzłowe takie jak kości, szpik kostny, tkankę podskórną, płuca, śledzionę i wątrobę.

Chłoniak pcALCL występuje zazwyczaj u starszych chorych (mediana wieku 60 lat), częściej u mężczyzn (M:K = 2–3:1). Zmiany skórne lokalizują się głównie na tułowiu, twarzy, kończynach i pośladkach, zazwyczaj pod postacią pojedynczych guzków i guzów, czasami zmian grudkowych, często towarzyszy im owrzodzenie. U około 20% chorych występują zmiany wielomiejscowe. Czasami obserwuje się samoistną częściową lub całkowitą regresję zmian. Pozaskórne uogólnienie występuje u około 10–20% pacjentów i zazwyczaj dotyczy regionalnych węzłów chłonnych, natomiast nawroty najczęściej dotyczą skóry.

#### Etiologia:

Etiologia nie jest znana. W podtypie ALK+ gen receptora kinazy chłoniaka anaplastycznego, ALK(2p23) ulega nadekspresji z powodu translokacji t(2;5)(p23;q35).

Komórki chłoniaka pcALCL prawdopodobnie wywodzą się z zasiedlających skórę limfocytów T. Najczęściej są CD8- (dodatnich jest < 5% przypadków), wykazują ekspresję CD4, zmienną utratę antygenów pan-T (CD2, CD3, CD5), częstą ekspresję białek cytotoksycznych (granzym B, perforyna, TIA1) i oczywiście w ponad 75% komórek ekspresję CD30. W przeciwieństwie do postaci systemowej nie wykazują ekspresji nabłonkowego antygeny błonowego (EMA, epithelial membrane antigen) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, anaplastic lymphoma kinase).

#### Metody diagnostyczne:

Rozpoznanie oparte jest na badaniu fizykalnym, wywiadzie chorobowym i potwierdzone jest histologicznie i immunohistologicznie badaniem wycinków pobranych z węzła chłonnego. W badaniach tych widoczne są: zwarty typ wzrostu [ang. cohesive growth pattern], zazwyczaj z zajęciem zatoki węzła chłonnego, anaplastyczna cytologia (atypowe duże komórki z obfitą cytoplazmą, wydatnymi jąderkami i podkowiatymi lub nerkowatymi jądrami komórkowymi), ciągła ekspresja błonowego antygeny CD30, ekspresja EMA (nabłonkowego antygeny błonowego) w większości przypadków, oraz ekspresja antygenów CD3, CD5 lub CD2 (przeważnie w podtypie ALK-). Białko ALK wykrywa się immunohistochemicznie w podtypie ALK+. Dodatkowe badania obejmują badania krwi i szpiku kostnego oraz badania obrazowe (RTG; tomografia komputerowa, TK; pozytonowa tomografia emisyjna, PET; obrazowanie rezonansu magnetycznego, MRI) w celu wykrycia zajęcia kości.

Podstawą rozpoznania pierwotnych chłoniaków skóry jest badanie histopatologiczne skóry, niekiedy rozpoznaje się je także na podstawie oceny węzła chłonnego lub fragmentu innego zajętego narządu. Biopsji skóry (unikając w miarę możliwości skóry brzucha) — pobranej na formalinę zbuforowaną — nie należy pobierać z okolic łojotokowych (jeśli nie są to jedyne zmiany skórne) oraz z ognisk martwicy, gdyż te wycinki statystycznie częściej dają niecharakterystyczny obraz histopatologiczny mimo prawidłowo wykonanego badania. W każdym przypadku należy dążyć do oceny immunofenotypowej nieprawidłowych komórek, którą można przeprowadzić

z wykorzystaniem skrawków materiału bioptycznego (immunohistochemia) lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej (immunocytochemia). Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego — do limfocytów T (CD2, CD3, CD7, CD4, CD8) lub komórek NK (CD16, CD56). W przypadkach wątpliwych, badania te mogą być uzupełnione oceną immunologiczną z wykorzystaniem szerszego i bardziej specyficznego panelu przeciwciał monoklonalnych lub badań cytogenetycznych i molekularnych pozwalających na identyfikację aberracji cytogenetycznych charakterystycznych dla danego podtypu nowotworu. Przeprowadzenie wymienionych badań diagnostycznych pozwala na zaklasyfikowanie danego nowotworu do określonego podtypu histopatologicznego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku. W większości przypadków wstępne rozpoznanie ustala dermatolog wraz z patomorfologiem.

#### Postępowanie i leczenie:

W przypadku leczenia postaci systemowej ALCL chemioterapia oparta na antracyclinie, np. protokół CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednison) lub protokoły zbliżone do CHOP stanowią terapię pierwszego rzutu. Można ją połączyć z radioterapią tylko w chorobie I/II stopnia zaawansowania. U pacjentów pediatrycznych stosuje się osobne protokoły podobne do tych stosowanych w chłoniakach z komórek B z innymi lekami, takimi jak metotreksat, etopozyd i cytarabina. Można też stosować terapię dużymi dawkami leków a następnie przeprowadzić przeszczep autologicznych komórek macierzystych. Takie postępowanie stosowane jest z reguły w przypadkach nawrotu lub jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów ze złym rokowaniem. Można podać leczenie skojarzone przeciwciał z chemioterapeutykami (brentuksymab welotin), jeśli przynajmniej jeden protokół chemioterapeutyczny był nieskuteczny.

W leczeniu pojedynczych zmian pALCL stosuje się radioterapię lub leczenie chirurgiczne. W przypadkach niekwalifikujących się do takiego leczenia oraz uogólnionych zmian skórnych można stosować metotreksat w niskich dawkach (10–60 mg tygodniowo). Nie powinno się stosować wielolekowej chemioterapii (można ją rozważać w przypadku objawowego uogólnienia, kontrowersyjna jest w przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych), gdyż prawdopodobnie nie zmienia przebiegu choroby i nie ma wpływu na czas do nawrotu czy przeżycie całkowite. W przypadku innych leków stosowanych u chorych, u których wystąpiła oporność, istnieją dane o skuteczności przeciwciała anty CD30 (SGN-30), interferonu gamma i interferonu alfa w połączeniu z beksaroteniem, kwasu 13-cis retinowego czy talidomidu.

#### Kryteria odpowiedzi na leczenie

W większości pierwotnych chłoniaków skóry odpowiedź na leczenie oraz monitorowanie przebiegu choroby odbywa się na podstawie oceny stanu skóry. Czas oczekiwania na remisję zmian skórnych podczas prawidłowo prowadzonego leczenia bywa długi (2–3 miesiące). Brak wcześniejszej odpowiedzi przy braku cech progresji nie powinien zmuszać do intensyfikacji leczenia. U części pacjentów po uzyskaniu remisji można odstąpić od leczenia do czasu nawrotu [w stadiach wczesnych po terapii PUVA (psolaren + fototerapia UVA) u 30–50% chorych remisja trwa kilka lat]. U niektórych chorych konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego *a la longue*, czego typowym przykładem może być terapia za pomocą beksarotenu i/lub interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) w mycosis fungoides (MF). W przypadku zajęcia węzłów chłonnych, krwi obwodowej, szpiku i/lub narządów wewnętrznych kryteria odpowiedzi i monitorowanie przebiegu choroby nie odbiegają od typowych dla innych nowotworów z dojrzałych komórek T.

#### Rokowanie i epidemiologia:

Jeżeli są leczeni, 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 pALCL 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.

**Tabela 1. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B według Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku**

Podtyp	Częstość (%)	5-letnie przeżycie (%)
<b>CTCL o powolnym przebiegu</b>		
Ziarniniak grzybiasty (MF)	44	88
MF odmiana folikulotropowa	4	80
Siatkowica pagetoidalna	< 1	100
MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej	< 1	100
<i>Lymphomatoid papulosis</i> (LyP)	12	100

Podtyp	Częstość (%)	5-letnie przeżycie (%)
Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (pcALCL)	8	95
Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL)	1	82
Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+	2	72
<b>CTCL o agresywnym przebiegu</b>		
Zespół Sézary'ego (SS)	3	24
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony	2	16
Pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+	< 1	18
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL)	< 1	–
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego < 1	< 1	–
<b>CBCL</b>		
Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL)	11	95
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej	7	99
Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, <i>leg type</i> )	4	55

CBCL — skórny chłoniak B-komórkowy; CTCL — skórny chłoniak T-komórkowy

Źródło: Sokołowska-Wojdyło 2013, Paweł Kurczab 2011

[https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/viewFile/9140/7767](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9140/7767)

<https://www.orpha.net/data/patho/PL/ChloniakAnaplastycznyZDuzychKomorek-PlplAbs13858.pdf> [dostęp: 28.06.2018]

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Targretin (beksaroten), kapsułki à 75 mg
<b>Kod ATC</b>	L01XX25, inne środki przeciwnowotworowe
<b>Substancja czynna</b>	Beksaroten
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5- Inne i nieokreślone chłoniaki T)
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę.</p> <p>Wytyczne odnośnie dostosowania dawkowania:</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów toksyczności preparatu dawkę 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, a następnie do 100 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, lub przejściowo zaprzestać podawania leku. Jeśli nie występują objawy toksyczności, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. Przy właściwej kontroli klinicznej u pojedynczych pacjentów mogą być korzystne dawki powyżej 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Dla dawek powyżej 650 mg/m<sup>2</sup> 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.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności beksarotenu u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku:</p> <p>W grupie pacjentów z CTCL uczestniczących w badaniach klinicznych 61% stanowiły osoby w wieku 60 lat i powyżej, a 30% stanowili pacjenci w wieku 70 lat i powyżej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie pomiędzy pacjentami w wieku 70 lat i więcej, a młodszymi, jednak nie wyklucza się większej wrażliwości na działanie beksarotenu u niektórych osób starszych. U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie standardowych dawek.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań w grupie pacjentów z niewydolnością nerek. Kliniczne dane farmakokinetyczne wykazały, że wydalanie w moczu beksarotenu i jego metabolitów jest poboczną drogą eliminacji beksarotenu. Wartość klirensu nerkowego beksarotenu oznaczonego u wszystkich badanych</p>

	chorych była mniejsza niż 1 ml/min. W świetle powyższych danych pacjenci z niewydolnością nerek leczeni beksaroteniem powinni znajdować się pod staranną obserwacją.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne. Kapsułki Targretin należy przyjmować doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku. Nie należy rozgryzać kapsułki.
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: $\alpha$ , $\beta$ i $\delta$ . 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 skórno T-komórkowego (ang. CTCL).

Źródło: ChPL Targretin, Zlecenie MZ.

#### Komentarz AOTMiT

Schemat dawkowania leku Targretin zawarty w zleceniu MZ jest zgodny ze schematem dawkowania przyjętym w ChPL Targretin.

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 marca 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 marca 2006 Urząd wydający pozwolenie: EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórno T-komórkowego (ang. Cutaneous T-cell lymphoma = CTCL), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Targretin.

#### Komentarz AOTMiT

Targretin został zarejestrowany w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórno 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 z dużych komórek anaplastyczny (pcALCL) stanowi podtyp CTCL o powolnym przebiegu.

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych: Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii; Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii;. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku beksaroten we wskazaniu chłoniak anaplastyczny z dużych komórek dokonano przeszukiwania m.in. w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.06.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. Załączniki.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

- Populacja: pacjenci w każdym wieku z chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek
- Interwencja: beksaroten
- Komparator: dowolny
- Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (wykluczono laboratoryjne i farmakokinetyczne punkty końcowe)
- Typ badań: dowolny
- Inne: opublikowane w języku angielskim lub polskim pełnotekstowe badania. Jednocześnie nie włączano abstraktów i plakatów konferencyjnych. W przypadku odnalezienia przeglądu systematycznego, spełniającego kryteria włączenia, do analizy klinicznej kwalifikowano badania pierwotne opublikowane po dacie publikacji przeglądu.

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

#### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ALCANZA (Prince 2017)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals Inc Seattle Genetics Inc	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin vs konwencjonalna terapia u wcześniej leczonych pacjentów z MF pcALCL. Międzynarodowe (13 krajów), wieloośrodkowe (52 ośrodki) RCT 3 fazy bez zaślepienia Interwencja: • Brentuksymab vedotin dożylnie 1,8 mg/kg raz na 3 tygodnie, do 16 3-tygodniowych cykli Wybór badacza: • Metotreksat doustnie 5-50 mg raz na tydzień do 48 tygodni lub • Beksaroten doustnie 300 mg/m <sup>2</sup> raz dziennie do 48 tygodni.	<u>Kryteria włączenia:</u> • Dorośli (wiek ≥18 lat) wcześniej leczeni pacjenci z MF chłoniakiem skórnym T-komórkowym. • Dorośli pacjenci z MF pcALCL uprzednio leczeni przynajmniej jednym schematem systemowej radioterapii. Liczba pacjentów • N = 131 • pcALCL: n=31 (24%) • Brentuksymab vedotyny: n=66 [n=16 (25%) z pcALCL] • Metotreksat lub beksaroten: n=65 [n=15 (23%) z pcALCL]	<u>I rzędowe punkty końcowe</u> • odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące (ORR4). <u>II rzędowe punkty końcowe</u> • odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź, czas przeżycia bez progresji, ocena symptomów choroby za pomocą skali oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (Skindex - 29), czas uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas uzyskania reakcji skóry na leczenie, przeżycie bez zdarzeń, ocena domeny emocjonalnej i funkcjonalnej (Skindex-29), ocena ogólnej terapii raka (FACT-G), ocena immunogenności. • profil bezpieczeństwa
<b>Hamada 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> Minophagen Pharmaceutical	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa beksarotenu stosowanego u japońskich pacjentów w leczeniu skórnego chłoniaka w stadium IIB-IVB i nawrotowym / opornym na leczenie stadium IB-IIA (CTCL). Badanie wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne I / II fazy. Badanie rozpoczęto w 2011 i trwało do 27 grudnia 2013. Beksaroten podawano raz na dobę w dawce 300 mg / m <sup>2</sup> przez 24	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 20 lat bądź więcej, z histologicznie potwierdzonym CTCL. Wśród włączonych pacjentów tylko jeden pacjent miał zdiagnozowanego skórnego anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek (ALCL). <u>Kryteria wyłączenia</u> białaczka / chłoniak z limfocytów T; kobiety, które były w ciąży, w okresie laktacji lub nie mogły /	<u>I rzędowe punkty końcowe</u> • ocena stanu skóry (modyfikowane narzędzie oceny ważonej ciężkością [mSWAT] zgodnie z oceną badacza • całkowita remisja (CR) skóry wg NKO (100% ustąpienia zmian skórnych) • częściowa remisja (PR, partial remission, 50–99% ustąpienia zmian skórnych)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	tygodnie u 13 pacjentów (w tym u jednego pacjenta z skórny anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek (ALCL), następnie aby ocenić bezpieczeństwo i tolerancję przez 4 tygodnie w dawce 150 mg / m <sup>2</sup> trzem pacjentom.	nie chciały stosować antykoncepcji; poważna infekcja; historia zapalenia trzustki lub znaczące czynniki ryzyka rozwoju zapalenia trzustki; wcześniejsza reakcja alergiczna lub nadwrażliwość na beksaroten lub na jakikolwiek inny składnik badanego lek; niechęć lub niezdolność do zminimalizowania ekspozycji na światło słoneczne i sztuczne promieniowanie UV podczas otrzymywania beksarotenu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stabilizacja choroby (SD, stable disease)</li> <li>Progresja choroby (PD, progressive disease)</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul> <b>II rzędowe punkty końcowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PEC (Primary End point Classification),</li> <li>PGA (Physician's Global Assessment of Clinical Condition)</li> <li>CA (composite assessment)</li> </ul>
<b>Keung 2002</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Opis przypadku pacjentki z chłoniakiem skóry z dużych komórek, CD30-dodatni, leczonej beksarotenem. Beksarotenem był podawany w dawce 300 mg / m <sup>2</sup> na dzień, podzielonej na trzy dawki.	80-letnia kobieta rasy kaukaskiej leczona beksarotenem, uprzednio leczona sterydami stosowanymi miejscowo i cyklofosfamidem podawanym doustnie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Świąd</li> <li>Ustąpienie objawów skórnych</li> </ul>
<b>Oliveira 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Opis przypadku 50 letniej pacjentki z chłoniakiem skóry z dużych komórek CD30-dodatni. Beksarotenem był podawany w dawce 300 mg / m <sup>2</sup> na dzień.	50 letniej pacjentka uprzednio leczona metotreksatem i chemioterapią.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ustąpienie objawów skórnych</li> <li>Remisja choroby</li> </ul>
<b>Sheehy 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Opis przypadku 40 letniej pacjentki z chłoniakiem skóry z dużych komórek CD30-dodatni. Beksarotenem był podawany w dawce 525 mg na dzień plus co dwa tygodnie przeprowadzano u pacjentki fotoferezę. Pacjentka otrzymywała także statyny i kwasy omega 3.	Opis przypadku 40 letniej pacjentki uprzednio leczonej chemioterapią, po której nastąpił nawrót choroby.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ustąpienie objawów skórnych</li> <li>Remisja choroby</li> </ul>

Tabela 5. Definicje punktów końcowych użytych w badaniach

Definicja	Odpowiedź
<b>Całkowita remisja (CR)</b>	100-proc. ustąpienie zmian skórnych*
<b>Częściowa odpowiedź (PR, partial response)</b>	Ustąpienie zmian skórnych w 50-99% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
<b>Stabilizacja choroby (SD, stable disease)</b>	Ustąpienie zmian skórnych < 50% mSWAT lub pojawienie się nowych zmian skórnych w liczbie nieprzekraczającej 25% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
<b>Progresja choroby (PD, progressive disease)**</b>	Pojawienie się nowych zmian skórnych na obszarze przekraczającym 25% mSWAT lub nowe guzy (T3) u pacjentów w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry), lub utrata odpowiedzi na leczenie: u pacjentów z CR lub PR, u których mSWAT osiągnął wartość wyższą niż 50% wartości wyjściowej
<b>Nawrót</b>	Jakiegokolwiek zmiany u pacjenta z CR

\*Biopsja skóry nie jest wymagana. Biopsja skóry z badaniem histopatologicznym jest konieczna w przypadku wątpliwości co do ustąpienia zmiany (rumień przetrwały, przebarwienie nie w przebiegu aktywnej choroby) — jeśli histopatologicznie sugestia lub podejrzenie MF/SS, to należy ocenić jako odpowiedź częściową (PR); \*\*dowolne z kryteriów, które pojawi się jako pierwsze  
PGA- statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta

## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

### Ograniczenia jakości badań:

- ALCANZA (Prince 2017) – pacjenci z pierwotnym skórny chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (pcALCL) stanowili jedynie 24% (n=31) badanych.
- ALCANZA (Prince 2017) – wyniki skuteczności ramienia metotreksat lub beksaroten przedstawiono łącznie bez wyszczególnienia grupy przyjmującej tylko beksaroten.



- Oprócz badania ALCANZA nie odnaleziono prób porównujących beksaroten z innym leczeniem aktywnym w terapii ALCL. Badania Hamada 2016, Oliveira 2011, Sheehy 2009 i Keung 2002 pod względem metodologicznym są badaniami obserwacyjnymi (opisy przypadków).
- W badaniach ALCANZA i Hamada 2016 wyniki dot. oceny profilu bezpieczeństwa beksarotenu odnoszą się do populacji ogólnej z CTCL, nie wyszczególniono subpopulacji z ALCL.
- W badaniach Oliveira 2011, Sheehy 2009 i Keung 2002 nie analizowano profilu bezpieczeństwa beksarotenu.

## 6.3 Wyniki

### 6.3.1. Badania pierwotne

#### 6.3.1.1. Analiza skuteczności

##### **ALCANZA (Prince 2017)**

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 (ORR4), wyniósł 75% (12 z 16 pacjentów) w grupie brentuksymab vedotyny versus 20% (3 z 15) w grupie metotreksat lub beksaroten, co daje różnicę między grupami wynoszącą 55,0% (95%CI: 19,7-80,4).

Odsetek pacjentów z pcALCL uzyskujących obiektywną odpowiedź (trwającą dowolny czas) (ORR) był wyższy w grupie przyjmującej brentuksymab vedotyny (75% [12 z 16 pacjentów]) niż w grupie leczonej metotreksatem lub beksarotenenem (33% [5 z 15]).

Odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź (CR) był również większy w przypadku grupy przyjmującej brentuksymab vedotyny (31% [5 z 16]) w porównaniu z grupą leczoną metotreksatem lub beksarotenenem (7% [1 z 15]). Warto zauważyć, że 10 z 16 (63%) pacjentów z pcALCL w grupie leczonej brentuksymabem vedotyny miało 100% redukcję objawów skórnych.

Korzyści ze stosowania brentuksymabu vedotyny zostały udowodnione również dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w populacji ogólnej, w tym z pcALCL.

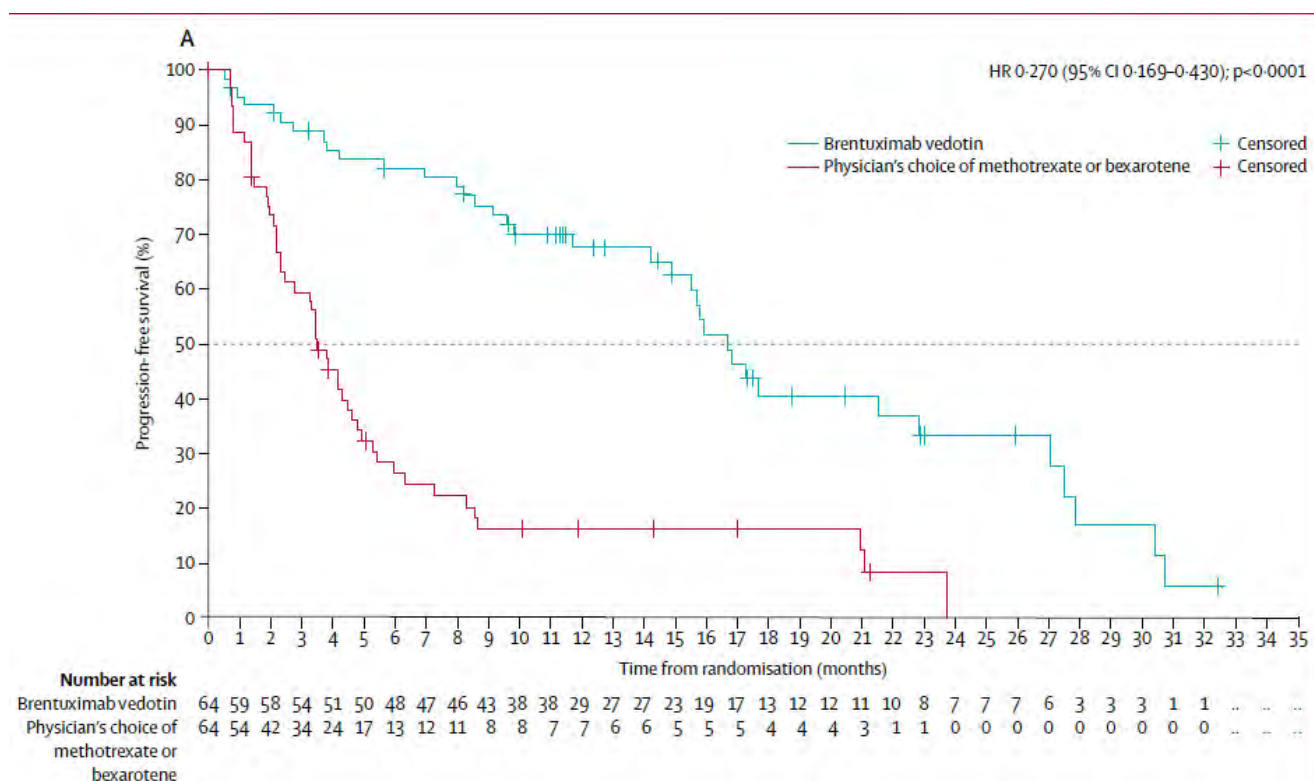
Mediana PFS według kryteriów EMA (wykres poniżej) wyniosła 16,7 mies. w grupie brentuksymab vedotyny versus 3,5 mies. W grupie metotreksat lub beksaroten [HR= 0,270 (95%CI: 0,169 – 0,430; p <0,0001]. Mediana PFS według kryteriów FDA wyniosła 17,2 mies. w grupie brentuksymab vedotyny versus 3,5 mies. w grupie metotreksat lub beksaroten [HR= 0,181 (95%CI: 0,101 – 0,324; p <0,0001].

Pacjenci otrzymujący brentuksymab vedotyny zgłaszali większą redukcję symptomów choroby badaną za pomocą skali oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (Skindex -29) w porównaniu z grupą leczoną metotreksatem lub beksarotenenem – średnia maksymalna redukcja punktowa odpowiednio dla grup o -27,96 (SD = 26,877) versus -8,62 (SD = 17,013; p <0,0001), co stanowi różnicę średniej maksymalnej redukcji o -18,9 (95%CI: -26,6 – -11,2).

Brak 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.

**Tabela 6. Odpowiedź pacjentów na leczenie**

Populacja	Brentuksymab vedotyny				Metotreksat lub Beksaroten			
	Łącznie	ORR4	ORR	CR	Łącznie	ORR4	ORR	CR
pcALCL	16 (25%)	12 (75%)	12 (75%)	5 (31%)	15 (23%)	3 (20%)	5 (33%)	1 (7%)
Obszar chorobowy: skóra	9 (56%)	8 (89%)	8 (89%)	4 (44%)	11 (73%)	3 (27%)	5 (45%)	1 (9%)
Obszar chorobowy: poza skórą	7 (44%)	4 (57%)	4 (57%)	1 (14%)	4 (27%)	0	0	0



**Rysunek 1. Przeżycie bez progresji (PFS) – populacja ogólna**

Źródło: Prince 2017.

#### Wnioski:

Brentuksymab vedotyny w porównaniu z metotreksatem lub beksarotenem był związany ze znaczną poprawą stanu zdrowia w zakresie ocenianych punktów końcowych: ORR4, ORR, CR, PFS.

Dane te dostarczają przekonujących dowodów wskazujących na stosowanie brentuksymabu vedotyny nad metotreksatem lub beksarotenem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie CD30-pozytywnego chłoniaka skórniego z limfocytów T.

#### **Hamada 2016**

W publikacji opisano wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie I / II fazy. Badanie rozpoczęto w 2011 r. i trwało do 27 grudnia 2013. Miało ono na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa beksarotenu stosowanego u japońskich pacjentów w leczeniu skórniego chłoniaka w stadium IIB-IVB i nawrotowym / opornym na leczenie stadium IB-IIA (CTCL).

Pacjent ze skórny anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek (ALCL), któremu podawano beksaroten raz na dobę w dawce 300 mg / m<sup>2</sup> przez 24 tygodnie nie osiągnął CR. Brak jest informacji czy wśród pacjentów, którzy osiągnęli SD, PD był pacjent z ALCL.

#### Wnioski

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 CR.

#### **Keung 2002**

Publikacja opisuje przypadek 80-letniej kobiety rasy kaukaskiej z CD30+ ALCL leczonej beksarotenem w dawce 300 mg / m<sup>2</sup> na dzień, podzielonej na trzy dawki.

U pacjentki świąd ustąpił po pierwszym tygodniu leczenia, natomiast prawie wszystkie zmiany skórne całkowicie znikły po miesiącu stosowania beksarotenu. W czasie terapii poziom trójglicerydów u pacjentki wzrósł z 487 do ponad 1000. Pacjentka odmówiła dalszego leczenia po 2 miesiącach terapii, remisja objawów skórnych utrzymywała się przez kolejne 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

#### Wnioski

Opisany przypadek wskazuje, że beksaroten jest skuteczny w leczeniu ALCL z dużych komórek CD30 +.

**Oliveira 2011**

Publikacja opisuje przypadek 50-letniej kobiety z CD30+ ALCL uprzednio leczonej metotreksatem, a także otrzymującej chemioterapię. Ze względu na braku odpowiedzi na leczenie pacjentce został przepisany beksarotenenem w dawce 300 mg / m<sup>2</sup> na dzień. W przeciągu 1 miesiąca terapii wszystkie objawy skórne uległy regresji. Pacjentka pozostała w całkowitej remisji przez kolejne 82 miesiące, po tym czasie zmiany na tułowiu i prawym kolanie powróciły.

**Wnioski**

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**

Publikacja opisuje przypadek 40-letniej kobiety z ALCL uprzednio leczonej chemioterapią, po której nastąpił nawrót choroby. Ze względu na nawrót choroby po uprzednim leczeniu pacjentce został przepisany beksarotenenem w dawce 525 mg na dzień plus co dwa tygodnie przeprowadzano u pacjentki fotoferezę. Pacjentka otrzymywała także statynę i kwasy omega 3. Dobrze reagowała na leczenie, pomimo tego, że kilka nowych zmian pojawiło się na skórze, zanikły one w czasie kontynuowania terapii. Pacjentka pozostała w remisji przez 4 lata od rozpoczęcia terapii beksaroten i leczenia fotoforezą pozaustrojową. Pacjentka kontynuowała fototerapię składającą się z dwóch procedur co 8 tygodni.

**Wnioski**

Połączenie beksarotenu i leczenia fotoforezą pozaustrojową wydaje się być dobrze tolerowalne i wysoce skuteczne, biorąc pod uwagę czas trwania remisji u pacjentki uprzednio leczonej nieskutecznie systemową chemioterapią.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych badań.

**ALCANZA (Prince 2017)**

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 obserwowano u:

- jakikolwiek stopień: 11 (30%);
- stopień 3: 5 (14%);
- stopień 4: 3 (8%);

pacjentów stosujących beksaroten.

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.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane raportowane w badaniu ALCANZA z podziałem na poszczególne substancje.

**Tabela 7. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa – badanie ALCANZA**

Zdarzenie niepożądane	Brentuksymab vedotyny			metotreksat			beksaroten		
	Jakikolwiek stopień	Stopień 3	Stopień 4	Jakikolwiek stopień	Stopień 3	Stopień 4	Jakikolwiek stopień	Stopień 3	Stopień 4
Nudności	24 (36%)	1 (2%)	0	4 (16%)	0	0	4 (11%)	0	0
Biegunka	19 (29%)	2 (3%)	0	1 (4%)	0	0	3 (8%)	0	0
Zmęczenie	19 (29%)	3 (5%)	0	5 (20%)	1 (4%)	0	12 (32%)	0	0
Wymioty	11 (17%)	1 (2%)	0	2 (8%)	0	0	1 (3%)	0	0

Zdarzenie niepożądane	Brentuksymab vedotyny			metotreksat			beksaroten		
	Jakikolwiek stopień	Stopień 3	Stopień 4	Jakikolwiek stopień	Stopień 3	Stopień 4	Jakikolwiek stopień	Stopień 3	Stopień 4
Łysienie	10 (15%)	0	0	1 (4%)	0	0	1 (3%)	0	0
Świąd	11 (17%)	1 (2%)	0	2 (8%)	0	0	6 (16%)	2 (5%)	0
Gorączka	11 (17%)	0	0	7 (28%)	1 (4%)	0	4 (11%)	0	0
Zmniejszony apetyt	10 (15%)	0	0	1 (4%)	0	0	2 (5%)	0	0
Astenia	7 (11%)	1 (2%)	0	3 (12%)	0	0	2 (5%)	0	1 (3%)
Duszność	7 (11%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Wysypka grudkowa	7 (11%)	1 (2%)	0	1 (4%)	0	0	2 (5%)	0	0
Obrzęki obwodowe	7 (11%)	0	0	4 (16%)	0	0	2 (5%)	0	0
Świąd (uogólniony)	7 (11%)	1 (2%)	0	0	0	0	1 (3%)	0	0
Bóle stawów	8 (12%)	0	0	2 (8%)	0	0	2 (5%)	0	0
Ból mięśniowy	8 (12%)	0	0	0	0	0	2 (5%)	0	0
Ból głowy	5 (8%)	0	0	1 (4%)	0	0	5 (14%)	0	0
Niedokrwistość	3 (5%)	0	0	0	0	0	6 (16%)	3 (8%)	0
Infekcja skóry	2 (3%)	2 (3%)	0	3 (12%)	1 (4%)	0	4 (11%)	0	0
Hipertriglicerydemia	1 (2%)	0	0	0	0	0	11 (30%)	5 (14%)	3 (8%)

### Hamada 2016

Toksyczność limitująca dawkę (DLT) wystąpiła u czterech z 13 pacjentów (31%) stosujących beksaroten w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> pc. Była powodowana m.in. neutropenią (2 pacjentów), zaburzoną czynnością wątroby i hipertrójglicerydmią (u 1 pacjenta). Nie obserwowano DLT u pacjentów otrzymujących beksaroten w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> pc.

U 13 pacjentów w leczonych beksarotenenem w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>pc., 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 hipertriglicerydmię 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.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### **ChPL Targretin**

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 beksarotenenem 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 beksarotenenem stężenie triglicerydów mierzone na czczo powinno być prawidłowe, bądź zostać znormalizowane poprzez odpowiednie leczenie. Należy wykorzystać wszystkie metody aby utrzymać stężenia trójglicerydów poniżej 4,52 mmol/l, w celu zmniejszenia ryzyka następstw klinicznych. Jeśli stężenie trójglicerydów mierzone na czczo jest podwyższone lub zwiększy się w trakcie leczenia, należy wprowadzić leczenie hipolipemizujące i w razie konieczności obniżyć dzienną dawkę beksarotenu z 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę do 200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, a nawet do 100 mg/m<sup>2</sup> 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 beksarotenenem. 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, nieleczone hiperlipidemia, nadmierne spożycie alkoholu, niewyrównana cukrzyca, schorzenia dróg żółciowych, stosowanie leków podwyższających stężenie trójglicerydów lub wykazujących toksyczne działanie na trzustkę) nie powinni być leczeni beksarotenenem, 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 występowało 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 beksarotenenem, jeśli wyniki badań SGOT/AspAT i SGPT/AlAT 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 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 beksarotenenem byli leczeni uzupełniająco hormonami tarczycy, co spowodowało ustąpienie objawów.
- Leukopenia: w badaniach klinicznych opisano leukopenię towarzyszącą terapii beksarotenenem. 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 beksarotenenem. Należy oznaczyć początkową wartość stężenia hemoglobiny. Zmniejszone stężenie hemoglobiny należy leczyć zgodnie z bieżącą praktyką lekarską.
- Zmętnienia soczewki: w przebiegu terapii beksarotenenem 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 beksarotenenem na powstawanie zmętnienia soczewki u ludzi. Każdy pacjent poddany terapii beksarotenenem, u którego występują zaburzenia wzroku, powinien zostać poddany stosownemu badaniu okulistycznemu.
- Uzupełnianie witaminy A: z powodu istnienia związku między beksarotenenem 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 retynoidów było połączone z wrażliwością na światło. Pacjenci powinni być powiadomieni, że w trakcie leczenia beksarotenenem 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 beksarotenenem 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.

### Działania niepożądane

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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/m<sup>2</sup> 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%).

- Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane leku odnotowano w badaniu klinicznym u chorych z CTCL (N=109), otrzymujących lek w zalecanej dawce początkowej 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Częstość działań niepożądanych sklasyfikowano jako bardzo częste (>1/10), częste (>1/100, <1/10), niezbyt częste (>1/1000, <1/100), rzadkie (>1/10 000, <1/1000) oraz bardzo rzadkie (<1/10 000).

**Tabela 8. Zestawienie działań niepożądanych [ChPL Targretin]**

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często:	leukopenia
Często:	reakcja przypominająca chłoniaka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość niedobarwliwa <sup>1,2,3</sup> .
Niezbyt często:	zaburzenia składu krwi, plamica, zaburzenia układu krzepnięcia, przedłużony czas krzepnięcia <sup>2,3</sup> , niedokrwistość <sup>1</sup> , trombocytopenia <sup>3</sup> , trombocytoza, eozynofilia <sup>1</sup> , leukocytoza <sup>2</sup> , limfocytoza.
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Bardzo często:	niedoczynność tarczycy
Często:	zaburzenia tarczycy
Niezbyt często:	nadczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	hiperlipidemia, hipercholesterolemia
Często:	zwiększenie masy ciała, podwyższenie AspAT, podwyższenie AlAT, podwyższenie dehydrogenazy mleczanowej, podwyższenie kreatyniny, hipoproteinemia
Niezbyt często:	dna moczanowa, bilirubinemia <sup>1,3</sup> , podwyższony azot mocznika we krwi <sup>1</sup> , obniżenie lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. HDL)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	zawroty głowy, obniżenie czucia dotyku, bezsenność
Niezbyt często:	ataksja, neuropatia, pobudzenie, przeczulica, depresja <sup>1,2,3</sup> , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często:	suchość oczu, zaburzenia widzenia
Niezbyt często:	szczególny rodzaj zaćmy <sup>1,2,3</sup> , niedowidzenie <sup>3</sup> , ubytki pola widzenia, uszkodzenie rogówki, zaburzenia wzroku <sup>1,2,3</sup> , zapalenie powiek, zapalenie spojówek <sup>3</sup>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często:	głuchota
Niezbyt często:	zaburzenia słuchu

<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często:	częstoskurcz
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często:	obrzęki obwodowe
Niezbyt często:	krwotok, nadciśnienie, obrzęk <sup>3</sup> , rozszerzenie naczyń <sup>1,2,3</sup> , żyłaki
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	wymioty, biegunka <sup>1,3</sup> , nudności <sup>3</sup> , anoreksja <sup>1</sup> , nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zapalenie warg <sup>2</sup> , suchość ust <sup>2,3</sup> , zaparcia, wzdęcia
Niezbyt często:	zapalenie trzustki <sup>1,3</sup> , niewydolność wątroby, zaburzenia żołądkowo-jelitowe <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka
Często:	owrzodzenia skóry, łysienie <sup>1</sup> , przerost skóry, guzki skórne, trądzik, pocenie się, suchość skóry <sup>2,3</sup> , zaburzenia skóry
Niezbyt często:	surowiczy wysięk <sup>1</sup> , wysypka krostkowa, zmiany zapalne skóry, odbarwienia skóry <sup>3</sup> , zaburzenia włosów <sup>1</sup> , zaburzenia paznokci <sup>1,3</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często:	bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
Niezbyt często:	miastenia <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często:	albuminuria <sup>1,3</sup> , zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	ból, ból głowy, osłabienie,
Często:	odczyny alergiczne, zakażenie, dreszcze <sup>1</sup> , ból brzucha, zaburzenia stężenia hormonów <sup>1</sup>
Niezbyt często:	nowotwór, gorączka <sup>1,2,3</sup> , cellulitis, zarażenie pasożytami, zaburzenia błon śluzowych <sup>3</sup> , bóle pleców <sup>1,2,3</sup> , nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce &gt;300 mg/ m<sup>2</sup>/ dzień</li> <li>2. odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce 300 mg/ m<sup>2</sup>/ dzień u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL</li> <li>3. odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce &gt;300 mg/ m<sup>2</sup>/ dzień (w porównaniu do podawania leku w dawce 300 mg/ m<sup>2</sup>/ dzień u pacjentów z u pacjentów z CTCL) u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL</li> </ol>	

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania w dawkach i wskazaniach innych niż zalecane (tzn. zastosowanie w CTCL dawki początkowej >300 mg/m<sup>2</sup>/dobę, lub inne niż CTCL wskazania w raku):

Ostatnio zaobserwowane działania niepożądane: siniaki, wybroczyny, nieprawidłowe białe krwinki, zmniejszenie aktywności tomboplastyny, nieprawidłowe erytrocyty, odwodnienie, zwiększenie stężenia gonadotropowego hormonu luteinizującego, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkalcemia, migrena, zapalenie nerwów obwodowych, parestezja, nadciśnienie, dezorientacja, lęk, chwiejność emocjonalna, senność, zmniejszone libido, nerwowość, kurza ślepotą, oczopląs, zaburzenia łzawienia, szumy uszne, zaburzenia smaku, bóle klatki piersiowej, arytmia, zaburzenia naczyń obwodowych, uogólniony obrzęk, krwioplucie, duszności, nasilony kaszel, zapalenie zatok, zapalenie gardła, dysfagia, owrzodzenie ust, kandydoza jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, pragnienie, anomalie stolca, odbijanie się, wysypka pęcherzykowa, wysypka grudkowo-plamkowa, skurcze nóg, krwimocz, zespół grypowy, ból miednicy, oraz przykry zapach ciała.

Odnótowano również następujące pojedyncze przypadki: zahamowanie czynności szpiku kostnego, zmniejszenie stężenia protrombiny, zmniejszenie stężenia gonadotropowego hormonu luteinizującego, zwiększenie aktywności amylazy, hiponatremia, hipokaliemia, hiperuricemia, hipocholesterolemia, hipolipemii, hipomagnezemia, zaburzenia chodu, osłupienie, parestezja okołoustna, zaburzenia myślenia, ból oczu, hipowolemia, krwiak podtwardówkowy, zastoinowa niewydolność serca, uczucie bicia serca, krwawienia z nosa, anomalia naczyń, zaburzenie naczyń, bladeść, zapalenie płuc, zaburzenie oddychania, zaburzenie płuc, zaburzenie opłucnej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby, żółtaczką, żółtaczką zastoinową, smołowate stolce,

wymioty, kurcz krtani, bolesne parcie na mocz, nieżyt nosa, zwiększony apetyt, zapalenie dziąseł, półpasiec, łuszczyca, czyracznosc, kontaktowe zapalenie skóry, łojotok, liszajowate zapalenie skóry, zapalenie stawów, zaburzenie stawu, zatrzymanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, wielomocz, moczenie nocne, impotencja, anomalia moczu, powiększenie piersi, rak, nadwrażliwość na światło, obrzęk twarzy, złe samopoczucie, infekcja wirusowa, powiększenia brzucha.

Większość działań niepożądanych odnotowano ze zwiększoną częstością przy dawkach większych niż 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Na ogół ustępowały one bez następstw po obniżeniu dawki lub odstawieniu leku. Jednak wśród wszystkich badanych 810 chorych, włączając pacjentów bez choroby nowotworowej leczonych beksarotenenem, wystąpiły trzy poważne działania niepożądane z zejściem śmiertelnym (ostre zapalenie trzustki, krwiał podtwardówkowy i niewydolność wątroby). Wśród tych przypadków jedynie niewydolność wątroby, uznana później za niezwiązaną ze stosowaniem beksarotenu, wystąpiła u pacjenta z CTCL.

Niedoczynność tarczycy zazwyczaj pojawia się po 4-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Może być bezobjawowa i reagować na leczenie tyroksyną, oraz ustępować po odstawieniu leku.

Beksaroten ma odmienny zakres działań niepożądanych niż inne doustne lekami retinoidowe, niedziałające selektywnie przez receptor retinoidowy (ang. RXR). Z powodu wiązania się głównie z receptorem RXR, mniej prawdopodobna jest toksyczność beksarotenu w stosunku do błon śluzowych i skóry, włosów i paznokci oraz bóle stawów i mięśni, które są często opisywane w przypadku środków wiążących się z receptorem kwasu retynowego (ang. RAR).

### **European Medicines Agency (EMA)**

Zaktualizowane środki zapobiegania ciąży podczas stosowania retinoidów.

Dołączenie ostrzeżenia o możliwym ryzyku zaburzeń neuropsychiatrycznych dla doustnie podawanych retinoidów.

Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła ponowną ocenę leków zawierających retinoidy i potwierdziła, że konieczna jest aktualizacja środków zapobiegania ciąży. Ponadto w drukach informacyjnych dla doustnie podawanych retinoidów zostanie umieszczone ostrzeżenie o możliwym ryzyku zaburzeń neuropsychiatrycznych (takich jak depresja, lęk i wahania nastroju).

Retinoidy obejmują substancje czynne acytretynę, adapalen, alitretynoinę, beksaroten, izotretynoinę, tazaroten i tretynoinę. Są one przyjmowane doustnie bądź stosowane w postaci kremów lub żeli, głównie w leczeniu różnych schorzeń skóry, w tym ciężkich postaci trądziku i łuszczycy. Niektóre retinoidy są również stosowane w leczeniu pewnych postaci nowotworów złośliwych.

W wyniku ponownej oceny potwierdzono, że retinoidy podawane doustnie mogą uszkodzić nienarodzone dziecko i nie wolno ich stosować w okresie ciąży. Ponadto kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować retinoidy podawane doustnie (acytretynę, alitretynoinę i izotretynoinę), służące głównie do leczenia schorzeń skóry, zgodnie z warunkami nowego programu zapobiegania ciąży.

Retinoidy stosowane miejscowo (na skórę) również nie mogą być stosowane przez kobiety w ciąży i planujące zajście w ciążę.

Odnosnie do ryzyka występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych, ograniczenia dostępnych danych uniemożliwiają wyraźne ustalenie, czy ryzyko to wynika z zastosowania retinoidów. Jednak wobec faktu, że pacjenci z ciężkimi schorzeniami skóry mogą być bardziej podatni na zaburzenia neuropsychiatryczne z uwagi na charakter choroby, druki informacyjne dla retinoidów podawanych doustnie zostaną zaktualizowane o ostrzeżenie dotyczące tego możliwego ryzyka. Dostępne dane wskazują, że retinoidy stosowane miejscowo nie powodują ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych, a zatem nie jest konieczne wprowadzanie dodatkowych ostrzeżeń do druków informacyjnych.

Ponownej oceny retinoidów dokonał Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) działający w ramach EMA, który ocenił dostępne dane, w tym opublikowaną literaturę, zgłoszenia działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu oraz dodatkowe informacje zgromadzone podczas spotkań z zainteresowanymi stronami i uzyskane z pisemnych zgłoszeń.

Źródło: EMA 2018 [dostęp 03.07.2018].

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Retinoids\\_containing\\_medicinal\\_products/human\\_referral\\_prac\\_000061.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Retinoids_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000061.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)



## **8. 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 z dużych komórek anaplastyczny (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.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r. produkt leczniczy Targretin (beksaroten) jest refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie Beksarotenenem Ziarniniaka Grzybiastego lub Zespołu Sézary'ego (ICD-10: C 84.0, C 84.1)”. Lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Targretin (beksaroten).

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, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za marzec 2018 r.\*, który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację beksarotenu, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Targretin wyniosła 2 978,71 PLN.

\*Komunikat DGL z 25.06.2018 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za marzec 2018 r. [http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun\\_kat\\_dgl\\_7162.html](http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat_dgl_7162.html) [dostęp: 29.06.2018 r.]

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych wytycznych klinicznych przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”). Zgodnie z odszukаныmi wytycznymi klinicznymi w leczeniu zmian mnogich pALCL, zaleca się stosowanie brentuksymabu vedotin. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 czerwca 2018 r. Adcetris (brentuksymab vedotin) jest refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie Opornych i Nawrotowych Postaci Chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” [Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ (HL) lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL) przy wykorzystaniu substancji czynnej brentuksymab vedotin], a także, zgodnie z ChPL Adcetris jest on wskazany do stosowania „w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe”.

Przedstawiony w Zleceniu MZ 3-miesięczny koszt wnioskowanej terapii dotyczy ilości 810 kapsulek, natomiast jedyna zarejestrowana wielkość opakowania leku Targretin (beksaroten) to opakowanie o zawartości 100 kapsulek. 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 kapsulek wynoszącej 810 sztuk. Przy uwzględnieniu sposobu dawkowania przedstawionego w Zleceniu MZ (zgodnego z ChPL Targretin) tj. 300 mg/m<sup>2</sup>/dobę można wnioskować, iż pacjent będzie przyjmował 9 kapsulek dziennie i jego powierzchnia ciała wynosi od 2,13 m<sup>2</sup> do 2,37 m<sup>2</sup>. W Zleceniu MZ nie przedstawiono danych odnośnie masy ciała pacjenta (na podstawie masy ciała - zgodnie z ChPL Adcetris – wyznacza się stosowaną dawkę brentuksymabu vedotin).

W związku z powyższym w szacunkach wykorzystano dane odnośnie masy ciała i wzrostu (na ich podstawie wyznaczono powierzchnię ciała) przedstawione w raporcie HTA do zlecenia nr 114/2015 AOTMiT BIP\*\* [Adcetris (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek], pochodzące z badania Estymator 2006, w którym przedstawiono średni wzrost i wagę osób dorosłych w Polsce na podstawie badania ankietowego na próbie 800 osób w wieku 18-80 lat. Powierzchnię ciała wyznaczono na podstawie wzoru DuBois.

\*\*[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/114/AW/114\\_AW\\_OT\\_4351\\_39\\_Adcetris\\_AE\\_16.10.2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adcetris_AE_16.10.2015.pdf) [dostęp 03.07.2018 r.]

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków (należy mieć na uwadze różnice w skuteczności klinicznej przedstawione w rozdziale 6. „Skuteczność kliniczna i praktyczna”). 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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Dane kosztowe technologii wnioskowanej oraz alternatywnej

Parametr	Targretin			Adcetris	
Substancja czynna	beksaroten			brentuksymab vedotin	
Zawartość opakowania, postać i dawka leku	100 kaps., kaps. miękkie, 75 mg			1 fiol., proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	
Dawkowanie zgodnie ze zleceniem MZ oraz odpowiednimi ChPL	Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę. W badaniach klinicznych pacjentom z CTCL podawano beksaroten przez okres do 118 tygodni. Należy kontynuować terapię, dopóki to przynosi korzyść pacjentowi.			Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.	
Założenia	1 rok wynosi 365,25 dni, pierwsze 3 miesiące roku wynoszą 12 tygodni				
	pc. = 2,13 - 2,37 m <sup>2</sup>	masa ciała = 72,51 kg; średni wzrost = 169,89 cm; pc. = 1,84 m <sup>2</sup>			
Źródło	Zlecenie MZ (wartość netto)	Obwieszczenie MZ CHB*	Komunikat DGL**	Obwieszczenie MZ CHB*	Komunikat DGL**
Oszacowany koszt jednej kapsułki [PLN]	■	57,27	29,79		
Koszt leku - 3-miesięczna terapia [PLN]	■	33 673,00	17 514,82	143 626,39 <sup>A</sup>	159 049,47 <sup>A</sup>
Koszt leku - roczna terapii [PLN]		146 417,40	76 158,18	574 505,57	636 197,88

\*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r.;

\*\*Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za marzec 2018 r.;

\*Kwota przedstawiono w Zleceniu MZ; dla przedstawionej ceny netto oraz 810 jednostek dawkowania;

<sup>A</sup>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.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do dnia ukończenia niniejszego opracowania nie otrzymano opinii od ekspertów dot. liczebności pacjentów z pcALCL w Polsce.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia beksaroteniem na jednego pacjenta z grupy docelowej wyniesie:

- koszt 3-miesięcznej terapii: [REDACTED] (kwota przedstawiono w Zleceniu MZ); 33 673,00 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 17 514,82 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).
- koszt rocznej terapii: 146 417,40 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 76 158,18 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Trip DataBase;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.06.2018 r. Dokonano aktualizacji najważniejszych wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję przy poprzednich ocenach leków stosowanych w leczeniu chorych z chłoniakiem skórny T-komórkowym. Włączono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich pięciu lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pierwotnych chłoniaków skóry.</p> <p><u>Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny</u></p> <p>Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL) występuje głównie u osób dorosłych, przeważnie u mężczyzn, i klinicznie manifestuje się pojedynczymi (80%) lub mnogimi (20%) guzami o średnicy 1–10 cm. Pojedynczy guz może ulec samoistnej inwolucji w około 1/3 przypadków. U około 10% chorych może dochodzić do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych. W takich przypadkach należy zawsze wykluczyć wtórne zajęcie skóry i węzłów chłonnych przez układową postać chłoniaka z dużych komórek anaplastycznego (ALCL, anaplastic large cell lymphoma), chłoniaka Hodgkina (HL, Hodgkin lymphoma) lub transformację MF.</p> <p>W C-ALCL w badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się rozlany naciek z limfocytów CD4+, które utraciły ekspresję jednego lub kilku antygenów typowych dla limfocytów T, to jest CD2, CD3, CD5. Aby rozpoznać C-ALCL, ponad 75% komórek nacieku musi wykazywać ekspresję antygenu CD30+. Komórki nowotworowe cechują się również ekspresją antygenu CLA (cutaneous lymphocyte antigen), przy braku antygenu EMA (epithelial membrane antigen) i ALK.</p> <p>W leczeniu chorych na C-ALCL stosuje się MTX w dawce do 30 mg tygodniowo. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. Pojedyncze guzy można leczyć poprzez wycięcie chirurgiczne lub za pomocą radioterapii w dawce 30–46 Gy (frakcja 2 Gy) z 2–3-centymetrowym marginesem skóry niezmięionej wokół guza. Całkowite remisje osiąga się w 95%. W około 44% obserwowane są także samoistne całkowite lub częściowe remisje guzów (po 1 tygodniu do 6 miesięcy od wystąpienia zmiany). W rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, zaleca się chemioterapię (CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Można również rozważyć IFN-<math>\alpha</math>, <b>beksaroten</b> i przeciwciała monoklonalne anti-CD30 (brentuksymab vedotin).</p> <p>Pomimo niepokojącego obrazu histopatologicznego charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową, rokowanie w C-ALCL jest zwykle dobre, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie.</p>
ESMO 2018# (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pierwotnych chłoniaków skóry.</p> <p>Pierwotne skórne zaburzenia limfoproliferacyjne CD30+; pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pojedyncze lub zgrupowane zmiany*: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ miejscowa radioterapia [IV, A];</li> <li>○ chirurgiczne wycięcie zmiany [IV.A].</li> </ul> </li> <li>• Zmiany mnogie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metotreksat (niskie dawki);</li> <li>○ radioterapia (gdy ilość zmian jest niewielka, niskie dawki).</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku choroby opornej na standardowe leczenie oraz u pacjentów, u których rozwija się pozaskórna postać choroby zaleca się brentuksymab vedotin [II, B].</p> <p>Chemioterapia wielolekowa jest wskazana wyłącznie u pacjentów z / z rozwijającą się postacią pozaskórną choroby oraz w rzadkich przypadkach pacjentów z dynamicznie postępującą skórną postacią choroby.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	*W przypadku całkowitej spontanicznej remisji choroby dalsza terapia nie jest wymagana.
NCCN 2018 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaków T-komórkowych.</p> <p>Pierwotne skórne T-komórkowe zaburzenia limfoproliferacyjne CD30+.</p> <p><u>Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pojedyncze lub zgrupowane zmiany: <ul style="list-style-type: none"> <li>chirurgiczne wycięcie zmiany + ISRT<sup>^</sup>;</li> <li>ISRT<sup>^</sup>.</li> </ul> </li> </ol> <p>W przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uzyskania odpowiedzi należy obserwować pacjenta w celu wykrycia nawrotu choroby. Jeżeli nastąpi nawrót choroby lub oporność na leczenie powinno się podjąć próbę leczenia pierwotną terapią (jeżeli choroba jest ograniczona do objawów skórnych). W przypadku wystąpienia zmian mnogich należy postępować zgodnie ze podanym poniżej postępowaniem dla zmian mnogich;</li> <li>braku odpowiedzi na leczenie należy postępować zgodnie z podanym poniżej postępowaniem dla zmian mnogich.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zmiany mnogie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecana terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>brentuksymab vedotin [kategoria 1];</li> </ul> </li> <li>Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>metotreksat (≤100 mg tygodniowo);</li> <li>ISRT<sup>^</sup>;</li> <li>retinoidy podawane systemowo*;</li> <li>pralatreksat**;</li> <li>obserwacja (w przypadku choroby asymptomatycznej);</li> <li>interferon [kategoria 3].</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <p>W przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uzyskania odpowiedzi należy obserwować pacjenta w celu wykrycia nawrotu choroby<sup>^^</sup>;</li> <li>braku odpowiedzi lub oporności na leczenie zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> <li>włączenie pacjenta do badań klinicznych;</li> <li>ponowne leczenie pierwotną terapią (jeżeli nie występuje oporność na leczenie lub nietolerancja);</li> <li>leczenie terapią, która nie była stosowana uprzednio u pacjenta;</li> <li>terapię systemową zalecaną w leczeniu zarniniaka grzybiastego (preferowane schematy: brentuksymab vedotin, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, niskie dawki pralatreksatu**).</li> </ul> </li> </ul> <hr/> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><sup>^</sup>ISRT - radioterapia miejsc zajętych przez nowotwór (ang. Involved site radiation therapy)</p> <p>*istnieją ograniczone dowody pochodzące z opisów przypadków (np. <b>beksaroten</b>)</p> <p>**lek nie został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez EMA <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002096/WC500125706.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002096/WC500125706.pdf</a> [dostęp: 27.06.2018 r.]</p> <p><sup>^^</sup>U pacjentów z objawami skórnymi osiągającymi korzyść kliniczną i/lub którzy uzyskali odpowiedź na terapię pierwszej linii, powinno się rozważyć podtrzymanie lub ograniczenie stosowanego leczenia, tak aby zoptymalizować czas trwania odpowiedzi na leczenie. W przypadku nawrotu choroby często uzyskuje się odpowiedź na leczenie wykorzystując terapię stosowaną uprzednio w pierwszej linii. Częściową odpowiedź zaleca się leczyć pozostałymi opcjami terapeutycznymi, aby poprawić odpowiedź na leczenie, przed zastosowaniem terapii stosowanych w odpornej postaci choroby. Pacjenci z nawrotem choroby lub uporczywie utrzymującymi się objawami po wstępnie stosowanym leczeniu mogą być kandydatami do badań klinicznych.</p>

ESMO –European Society for Medical Oncology, NCCN –National Comprehensive Cancer Network, PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

#Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na pierwotnego skórniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL).

Polskie wytyczne (PTOK 2013) wymieniają beksaroten jako jedną z opcji leczenia, jaką można rozważyć obok IFN- $\alpha$  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).

#### Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparator wybrano brentuksymab vedotin. Zgodnie z ChPL Adcetris jest on wskazany do stosowania „w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe”

Dodatkowo, wytyczne PTOK z 2013 r. wymieniają brentuksymab vedotin jako jedną z opcji leczenia pierwotnych skórnych chłoniaków z dużych komórek anaplastyczny obok beksarotenu. W rekomendacji ESMO 2018 w przypadku choroby odpornej na standardowe leczenie oraz u pacjentów, u których rozwija się pozaskórna postać choroby zaleca się stosowanie brentuksymabu vedotin. Natomiast wytyczne NCCN 2018 zalecają terapię zmian mnogich brentuksymabem vedotin.

## 12. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych: Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii; Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii;. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.



## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Hamada 2016** Hamada T, Kawai K: Phase I/II study of the oral retinoid X receptor agonist bexarotene in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphomas. *Journal of dermatology* 2017; 44(2):135-142.
- Keung 2002** Yi-Kong Keung, Ralph Woodruff, Omar Sanguenza. Response of CD30+ Large Cell Lymphoma of Skin to Bexarotene. *Leukemia & Lymphoma* 2002; 43(5):1153-1154.
- Oliveira 2011** Oliveira A, Fernandes I, Alves R, Lima M, Selores M: Primary cutaneous CD30 positive anaplastic large cell lymphoma--report of a case treated with bexarotene. *Leuk Res* 2011; 35(11): 190-192.
- Prince 2017 (ALCANZA)** Prince HM: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *The Lancet* 2017; 390(10094):555-566.
- Sheehy 2009** Sheehy O, Catherwood M, Pettengell R, Morris TC: Sustained response of primary cutaneous CD30 positive anaplastic large cell lymphoma to bexarotene and photopheresis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(8):1389-1391.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2018** Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi149-54.
- NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): T-Cell Lymphomas. Version 4.2018 - May 14, 2018.
- PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Pierwotne chłoniaki skóry. Redakcja: Małgorzata Sokołowska-Wojdyło. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_pierwotne\\_chloniaki\\_skory.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_pierwotne_chloniaki_skory.pdf) [dostęp 28.06.2018]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Adcetris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf) [dostęp: 03.07.2018 r.]
- ChPL Targretin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000326/WC500034208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf) . [dostęp: 28.06.2018 r.]
- DuBois** DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine.* 1916; 17:863-71. <http://www.mp.pl/kalkulatory/159793.bsa-powierzchnia-ciala> [dostęp: 03.07.2018 r.]
- Estymator 2006** Estymator, Waga i nadwaga Polaków. <https://docplayer.pl/33307644-Wyniki-badan-ankietowych-na-temat-waga-i-nadwaga-polakow-ankieta-z-udzialem-ankieterow-wywiady-bezposrednie.html> [dostęp: 03.07.2018 r.]
- Komunikat DGL** Komunikat DGL z 25.06.2018 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za marzec 2018 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7162.html> [dostęp: 03.07.2018 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r.;
- Paweł Kurczab 2011** Paweł Kurczab. Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek – trzy różne jednostki chorobowe. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 3: 146-151.
- Sokołowska-Wojdyło 2013** Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. Wydaw Czelej, Lublin 2013.

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2018)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search (((((3-methyl-TTNEB[Title/Abstract] OR 4-(1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethenyl)benzoic acid[Title/Abstract] OR Targretin[Title/Abstract] OR LGD 1069[Title/Abstract] OR LGD-1069[Title/Abstract] OR LGD1069[Title/Abstract]))) OR "bexarotene" [Supplementary Concept])) AND (((Anaplastic Large-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki-1 Lymphoma[Title/Abstract] OR Lymphoma, Ki-1[Title/Abstract]))) OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh])	6
#10	Search (((3-methyl-TTNEB[Title/Abstract] OR 4-(1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethenyl)benzoic acid[Title/Abstract] OR Targretin[Title/Abstract] OR LGD 1069[Title/Abstract] OR LGD-1069[Title/Abstract] OR LGD1069[Title/Abstract]))) OR "bexarotene" [Supplementary Concept]	496
#9	Search (3-methyl-TTNEB[Title/Abstract] OR 4-(1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethenyl)benzoic acid[Title/Abstract] OR Targretin[Title/Abstract] OR LGD 1069[Title/Abstract] OR LGD-1069[Title/Abstract] OR LGD1069[Title/Abstract])	146
#8	Search "bexarotene" [Supplementary Concept]	459
#5	Search (((Anaplastic Large-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki-1 Lymphoma[Title/Abstract] OR Lymphoma, Ki-1[Title/Abstract]))) OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh]	2253
#4	Search (Anaplastic Large-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Ki-1 Lymphoma[Title/Abstract] OR Lymphoma, Ki-1[Title/Abstract])	902
#3	Search "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh]	1735

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2018)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp anaplastic large cell lymphoma/	786
2	(Anaplastic Large-Cell Lymphomas or Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma or CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Ki-1 Lymphoma or Lymphoma, Ki-1).ab,kw,ti.	1296
3	1 or 2	1986
4	exp bexarotene/	2338
5	3-methyl-TTNEB.ab,kw,ti.	2
6	"4-(1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethenyl)benzoic acid".ab,kw,ti.	5
7	Targretin.ab,kw,ti.	130
8	(LGD 1069 or LGD-1069 or LGD1069).ab,kw,ti.	83
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	2350
10	3 and 9	38

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2018)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic] explode all trees	24
#2	Anaplastic Large-Cell Lymphomas:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	58
#3	Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
#4	CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#5	Ki-1 Lymphoma or Lymphoma, Ki-1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	104
#7	bexarotene:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
#8	3-methyl-TTNEB or 4-(1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethenyl) benzoic acid or Targretin or LGD 1069 or LGD-1069 or LGD1069:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#9	#7 or #8	81
#10	#6 and #9	12

## 14.2. Diagram selekcji badań

