



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 264/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Targretin (beksaroten), kapsułki, 75 mg, we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ziarniniak grzybiasty (MF) jest najczęstszym skórny m chłoniakiem wywodzącym się z dojrzałych limfocytów T (CTCL). W większości przypadków charakteryzuje się powolnym przebiegiem z przerywaną, stabilną lub powolną progresją zmian oraz niską złośliwością. Zajęcie pozaskórne można zaobserwować w zaawansowanych stadiach, z zajęciem węzłów chłonnych, krwi lub rzadziej innych narządów.

Wniosek dotyczy dorosłego pacjenta, który nie może zostać zakwalifikowany do programu lekowego B.66 z następujących powodów: krótszy niż wymagany w programie czas terapii metotreksatem (MTX) i interferonem (INF), niewystarczająca ciężkość toksyczności po leczeniu MTX i INF, brak możliwości stwierdzenia nawrotu choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym (zbyt krótkie przyjmowanie MTX i INF) oraz odstawienie produktu Acitren z powodu zdarzeń niepożądanych, po którym nastąpiło nasilenie zmian. Pacjent prezentuje stadium choroby III A. Rada zwraca uwagę, że wszystkie możliwości leczenia, w ramach programu lekowego nie zostały wyczerpane, co stanowi warunek występowania o ratunkowy dostęp do leku (pacjentka nie zgodziła się na dalsze leczenie, przez co nie było możliwości oceny nawrotu działań niepożądanych po modyfikacji dawkowania).



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wskazanie rejestracyjne dotyczy pacjentów z nawrotem choroby, natomiast u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ, nie wskazano, iż nastąpiła remisja, a następnie nawrót choroby. W związku z czym, wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestracyjnym (off-label).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego ani randomizowanego badania klinicznego. Odnaleziono natomiast 3 publikacje, stanowiące opisy przypadków, które spełniały powyżej kryteria selekcji (Kogut 2015, Graepi-Dulac 2014 i Zindanci 2014). Część opisanych chorych odniosła korzyści z przyjmowania beksarotenu.

Zdaniem konsultanta krajowego z zakresu dermatologii i wenerologii „we wnioskowanym wskazaniu „im wcześniej podjęta jest interwencja medyczna, tym lepsze rokowanie” a „jeśli nie występują działania niepożądane, skuteczność jest bardzo wysoka”.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych beksarotenu, które odnotowano w badaniu klinicznym chorych z CTCL (N=109) należą: 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%). W przeprowadzonej w 2019 r analizie stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych produktu leczniczego Targretin, które nie byłyby już uwzględnione w ChPL dla tego leku.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Targretin przewyższają ryzyko w leczeniu objawów skórnych u pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym w zaawansowanym stadium, opornym na co najmniej jedno leczenie i zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. [EPAR EMA 2018].

Konkurencyjność cenowa

Za alternatywne opcje leczenia uznano izotretynoinę, beksaroten, worinostat, denileukin difitox, brentuksymab, mogamulizumab, romidepsin (depsipeptyd), tretynoinę. Natomiast, w związku z ograniczeniami do wykonania oszacowań dla powyższych komparatorów, jakimi są brak informacji o rzeczywistej dostępności w Polsce ww. technologii oraz brak danych o cenach krajowych, jedynym dostępnym komparatorem jest brentuksymab (Adcetris).

Koszt 3-miesięcznej terapii technologią alternatywną jaką miałyby być produkt leczniczy Adcetris byłby 6-krotnie wyższy, porównując koszty oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ i 11-krotnie wyższy porównując koszty oszacowane na podstawie komunikatu DGL NFZ.

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

Koszt leku jest stosunkowo wysoki ale wpływ 3-miesięcznego leczenia pojedynczego chorego na wydatki płatnika publicznego jest znikomy. Jednocześnie, ze względu na naturalny przebieg choroby, czas terapii najprawdopodobniej znacznie przekroczy 3 miesiące i niezbędna będzie zgoda na jej przedłużenie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wg PTOK (2013) u pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksarotenenem, IFN- α lub MTX. U chorych w zaawansowanym stadium ziarniniaka grzybiastego zaleca się stosowanie leków, takich jak: beksaroten, IFN- α czy denileukin difitox. W ostatnim czasie wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (np. worinostat i depsiptyd zatwierdzono przez FDA do stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia) w leczeniu chorych z ziarniniakiem grzybiastym. U pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w stopniu IIB–IVB rekomendowaną opcją terapeutyczną jest próba leczenia w ramach badań klinicznych, przed wdrożeniem systemowej chemioterapii.

Wg ESMO (2018) u pacjentów z bardziej rozległą, naciekającą płytką i guzami lub z opornością na terapię miejscowe można rozważyć: skojarzenie PUVA i INF- α lub PUVA i retinoidów (w tym beksarotenu), skojarzenie INF- α i retinoidów lub TSEB [III, B].

Wg EORTC (2017) w leczeniu osób z ziarniniakiem grzybiastym w stadium IIIA i B zaleca się:

- w I linii: terapię systemową (często kojarzoną z PUVA lub innymi terapiami), takie jak retinoidy, w tym agoniści RAR i RXR (poziom 2) IFN- α (poziom 2), ECP (sama lub w skojarzeniu z terapiami systemowymi, lub nakierowanymi na skórę) (poziom 3), metotreksat (poziom 4), TSEB (poziom 2).
- w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium IIIA i B: monochemioterapia (gemcytabiną, pegylowaną liposomalną doksorubicyną) (poziom 3), allo-HSCT u wybranych pacjentów (poziom 3).

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz biorąc pod uwagę, że oceniany pacjent, przyjmował wcześniej PUVA, INF- α , metotreksat i acytretynę, lekami, które potencjalnie jeszcze można u niego zastosować są: izotretinoina, beksaroten, worinostat, denileukin difitox, brentuksymab,

mogamulizumab, romidepsin (depsipeptyd), tretynoina. Według polskich wytycznych chemioterapia jest stosowana po niepowodzeniu ww. leków lub w przypadku ich braku, dlatego też w niniejszym przypadku chemioterapia nie jest technologią alternatywną.

Ww. leki (poza mogamulizumabem) nie są aktualnie refundowane w Polsce, ani nie posiadają rejestracji w ocenianym wskazaniu. Mogamulizumab jest zarejestrowany centralnie w leczeniu dorosłych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową [ChPL Poteligeo], a także brentuksymab, który jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [ChPL Adcetris].

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.62.2019 „Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66, dostępny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.
Data ukończenia: 14 sierpnia 2019 r.