



## Rekomendacja nr 198/2014

z dnia 18 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 (ziarniniak grzybiasty) oraz C84.1 (choroba Sezary'ego)

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości**, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania beksarotenu w ocenianych wskazaniach.

Prezes Agencji podziela opinię Rady Przejrzystości, iż stosowanie leku w pierwszej czy też kolejnych liniach terapii wydłuża przeżycie, jak również wpływa na poprawę jakości życia oraz opóźnia konieczność wdrożenia leczenia systemowego chemioterapią.

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

Cena produktu Targretin nie powinna wynosić więcej niż 3 587,14 PLN, tj. cena progowa oszacowana względem obowiązującego progu opłacalności z perspektywy płatnika publicznego.

### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.



## Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

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

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

## Opis wnioskowanego świadczenia

Bekсарoten jest związkiem syntetycznym, z grupy retinoidów, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co przemawia za tym, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR. In vitro beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i 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 skórniego T-komórkowego.

Targretin został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórniego T komórkowego, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

W odnalezionych wytycznych klinicznych beksarotenu, wymieniany jest bezpośrednio obok IFN- $\alpha$ , innych retinoidów (np. izotretinoina, acytretyna), romidepsinu, vorinostatenu czy denileukin diffitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, w celu opóźnienia jej zastosowania. Spośród tych leków, romidepsin, vorinostat i denileukin diffitoks są niedostępne w Polsce, natomiast izotretinoina i acytretyna nie są finansowane ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach. Z kolei interferon alfa, według opinii eksperckiej, z powodu działań niepożądanych jest stosowany rzadko (1-3% pacjentów), a pacjenci z reguły szybciej otrzymują chemioterapię, jeśli nie jest u nich możliwe zastosowanie beksarotenu.

Z uwagi na powyższe nie można wskazać jednoznacznie najlepszego komparatora dla beksarotenu, który stanowiłby finansowaną ze środków publicznych i najczęściej stosowaną alternatywę.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beksarotenu w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i Choroby Sezary'ego.

Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury, w celu odnalezienia badań naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla poszczególnych rozpoznań.

W ramach wyszukiwania systematycznego odnaleziono 2 opublikowane przeglądy systematyczne dotyczące oceny efektywności klinicznej stosowanych aktualnie metod leczenia pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym: *Humme 2014* i *Weberschock 2012*.

Publikacja *Humme 2014* dotyczy terapii skojarzonych mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu ziarniniaka grzybiastego. Do przeglądu włączono 26 badań, w tym tylko 8 z grupą kontrolną; pozostałe to prospektywne lub retrospektywne próby jednoramienne oraz serie przypadków. Badania dotyczyły skojarzeń: PUVA z IFNa, PUVA z retinoidami (w tym beksarotenu), IFNa z retinoidami, metotreksatem lub fotoferezą, beksarotenu z vorinostatem, metotreksatem lub gemcytabiną, a także chemioterapii skojarzonej. Stwierdzono dużą heterogeniczność włączonych badań także w zakresie włączanej populacji (różne stadia zaawansowania, uprzednie terapie, odpowiedzi na uprzednie terapie) czy interwencji (różne dawki i schematy podawania tych samych substancji, różne schematy w takich samych skojarzeniach, czas trwania terapii).

Na podstawie włączonych badań wykazano, że dodanie do terapii PUVA interferonu alfa lub retinoidów nie wpływa na zwiększenie współczynnika wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W porównaniu do monoterapii IFNa wyniki poprawiają się w przypadku skojarzenia z metotreksatem, ale z retinoidami już nie. W przypadku beksarotenu, spośród skojarzeń z vorinostatem, gemcytabiną i metotreksatem, tylko dodanie tego ostatniego potencjalnie wpływa dodatnio na efekty leczenia.

W zakresie beksarotenu do przeglądu włączono 7 badań: 1 RCT – *Whittaker 2012*, poza tym: *Singh 2004*, *Papadavid 2008*, *Delfino 2012*, *Dummer 2012*, *Kannangara 2009*, *Illidge 2013*.

Dla skojarzenia beksarotenu i PUVA, w badaniu RCT nie wykazano istotnych różnic między skojarzeniem PUVA i beksarotenu a monoterapią PUVA (ORR: 77% vs 71%). We wszystkich badaniach

stwierdzono spójne wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR: 67-77%). Skojarzenie było generalnie dobrze tolerowane, z akceptowalnymi działaniami niepożądanymi, charakterystycznymi dla retinoidów, tj.: hiperlipidemia, niedoczynność tarczycy, suchość skóry.

Dla skojarzenia beksarotenu z vorinostatem, w badaniu I/II fazy na 23 pacjentach (74% z MF), z których prawie połowa charakteryzowała się chorobą wykraczającą poza skórę, a większość złą prognozą, ORR odnotowano u 26% pacjentów. Skojarzenie z vorinostatem skutkowało też wysokim odsetkiem działań niepożądanych, w tym ciężkich.

Połączenie beksaroten + metotreksat badano w retrospektywnej serii 11 przypadków (pacjenci z MF ograniczonym do skóry, większość we wczesnym stadium i z dobrą prognozą). ORR zanotowano u 66% pacjentów, w tym u 8% CR. Tolerancja leczenia była dobra a działania niepożądane łagodne.

Beksaroten + gemcytabinę oceniano w prospektywnym badaniu II fazy na 35 pacjentach (80% pacjenci z MF w zaawansowanym stadium). Odnotowano 31% ORR po 12 tyg. i 14% po 24 tyg.

W dodatkowej porównawczej analizie z historyczną grupą kontrolną pochodzącą z 3 badań, w których oceniano monoterapię beksarotenem (pacjenci w różnym stadium), tylko skojarzenie z metotreksatem dało wyższy odsetek odpowiedzi ogółem.

Autorzy przeglądu *Humme 2014* wnioskuje, że :

- we wczesnych stadiach choroby, dodanie IFNa czy beksarotenu do PUVA nie wpływa na uzyskanie ORR; w przypadku braku odpowiedzi na monoterapię PUVA, dodanie ww. substancji może być jednak korzystne (słabe dowody);
- w przypadku pacjentów z, zarówno postacią rumieniowo-plackowatą i guzami skórnymi lub postacią wykraczającą poza skórę, skojarzenie PUVA z IFNa lub retinoidami jest bezpieczne i potencjalnie oddziałuje na zmiany skórne i pozaskórne;
- dodanie vorinostatu lub gemcytabiny do beksarotenu nie wpływa na ORR i wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, nie może więc być rekomendowane;
- skojarzenie metotreksatu i beksarotenu (obydwa w dawkach niższych niż w monoterapii) okazało się skuteczne i bezpieczne, aczkolwiek wyniki te należy potwierdzić w badaniach na większej grupie pacjentów; należy mieć na uwadze hepatotoksyczność;

Przegląd *Weberschock 2012* dotyczy oceny efektywności klinicznej różnych terapii, w tym beksarotenu u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym, w każdym stadium. Do przeglądu włączono 14 RCT obejmujących 675 pacjentów; 11 badań dotyczyło pacjentów w stadium IA do IIB. Uwzględnione badania dotyczyły terapii miejscowej (imiquimod, peldesine, hypericin, nitrogenmustard), iniekcji do wnętrza zmiany (interferon), fototerapii (PUVA, ECP, światło widzialne), terapii doustnej (acitretin, bexarotene, methotrexate), systemowej terapii dożylniej (denileukin diftitox), skojarzenia chemioterapii i radioterapii wiązką elektronów, iniekcji domięśniowych (transfer factors). 9 badań oceniało interwencje w porównaniu z aktywnym komparatorem, w 5 grupę kontrolną stanowiło placebo. Jakość włączonych badań oceniono nisko, głównie ze względu na: metodykę badania, utracone dane (średnia utrata z badania wyniosła 26%), małą liczebność prób (4-103 pacjentów; 8 badań z N<50), krótki okres obserwacji (większość <12 mcy).

Analiza wyników włączonych badań wykazała, iż min. 90% poprawa (clearance) wystąpiła u 0-83% przypadków, a min. 50% poprawa (improvement) u 0-88%. W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w zakresie takich punktów końcowych, jak: disease-free intervals, nawrót czy całkowite przeżycie (OS). Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych została powiązana z zastosowaną interwencją. Terapia systemowa, a zwłaszcza chemioterapia skojarzona z wiązką elektronową, beksaroten czy denileukin diftitox, charakteryzowały się zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią miejscową oraz ukierunkowaną na skórę.

Autorzy konkludują, iż na podstawie odnalezionych doniesień naukowych nie jest możliwe porównawcza ocena interwencji stosowanych w MF. Wydaje się, że, w obliczu możliwych poważnych działań niepożądanych i niepewnej skuteczności, we wczesnych stadiach choroby,

leczenie należy rozpocząć od terapii miejscowych i ukierunkowanych na skórę. Bardziej agresywne terapie mogą dawać lepsze rezultaty, ale także częstsze i poważniejsze działania niepożądane, dlatego powinny być stosowane z ostrożnością. Najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów, zarówno we wczesnych, jak i w późnych stadiach choroby, jest udział w badaniach klinicznych.

W zakresie beksarotenu do przeglądu *Weberschock 2012* włączono badania: *Duvic 2001* oraz *Guitart 2002*, które zostało opublikowane tylko w formie abstraktu konferencyjnego. W badaniu *Duvic 2001*, min. 90% poprawa nie wystąpiła u żadnego pacjenta w grupie przyjmującej niską dawkę, zaś w grupie przyjmującej wysoką dawkę odsetek wyniósł 14%. Min. 50% poprawa wystąpiła u 20% i 58% pacjentów w nisko- i wysokodawkowej grupie, odpowiednio. Nawrót choroby po częściowej remisji nastąpił u 0/3 pacjentów w grupie niskodawkowej i u 7/25 w grupie wysokodawkowej. W trakcie badania oraz do 4 tyg. po zakończeniu nie odnotowano żadnego zgonu. 3 pacjentów zmarło z powodu infekcji lub progresji choroby w okresie do 3 mcy od ukończenia badania. W badaniu *Guitart 2002* nie obserwowano istotnie statystycznych różnic między nisko i wysokodawkową grupą w zakresie 90% poprawy, 50% poprawy oraz odsetka nawrotu choroby. Mediana disease-free interval (oceniana 6 mcy po zakończeniu leczenia) wyniosła 155 dni dla grupy niskodawkowej i 103 dni dla wysokodawkowej. Nie obserwowano zgonów w trakcie okresu obserwacji.

W zakresie bezpieczeństwa, *Duvic 2001* raportuje takie działania niepożądane jak: podwyższenie poziomu hormonów, osłabienie, dreszcze, bóle głowy, infekcje, ból, ból brzucha, biegunka, nudności, niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, leukopenia, hypercholestaeremia, hiperlipidemia, wzrost LDH, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, łuszczenie się skóry, świąd, wysypka, zaburzenia skóry. Po cross-over grupy niskodawkowej do wysokodawkowej obserwowano zwiększenie częstości wszystkich działań niepożądanych. Odnotowano także 3 przypadki ostrego zapalenia trzustki z powodu masywnej hiperlipidemii w ramionach terapii wysokimi dawkami. Ponadto, zmętnienie soczewki bez utraty ostrości wzroku stwierdzono u 2 z 58 uczestników (3%) w badaniu (nie podano, w którym ramieniu). W badaniu *Guitart 2002* tylko dla hipercholesterolemii i hipertriglicydemii obserwowano zwiększoną istotnie statystycznie częstość ich występowania w grupie wysokodawkowej. Poza tym obserwowano: nadwrażliwość na światło, nudności, zaparcia, zmęczenie, świąd, bóle stawów, zapalenie nosogardzieli, bóle głowy, bezsenność.

Nie odnaleziono badań oceniających stosowanie beksarotenu tylko u pacjentów z rozpoznaniem C84.1 (SS), poza opisami przypadków. Odnaleziono natomiast 1 badanie z populacją mieszaną, obejmujące łącznie MF i stosunkowo dużą, jak na tę jednostkę chorobową, grupę z rozpoznaniem SS (N=26), w którym przedstawiono osobne wyniki dla SS; było to retrospektywne badanie kart pacjentów (*Abbott 2009*).

24 z 26 pacjentów z SS (20 w stadium III choroby, 5 w stadium IVA i 1 w stadium IVB) przyjęło min. 1-mczną terapię beksarotenem; w tym 18 (75%) uzyskało odpowiedź (trwającą min. 4 tyg. poprawę o co najmniej 50%) na leczenie w zakresie skóry. Spośród 17 pacjentów ze zmianami w obrazie krwi (B1 lub B2 wg klasyfikacji ISCL), 13 (76%) uzyskało odpowiedź na leczenie, w tym 7 (41%) odpowiedź kompletną definiowaną jako powrót liczby limfocytów do normy, 6 (35%) odpowiedź częściową (>50% redukcja liczby limfocytów); u 2 pacjentów zaś stwierdzono stabilizację choroby.

W ramach analizy klinicznej, włączono do niniejszego opracowania także polskie badanie *Sokołowska-Wojdyło 2014*, będące retrospektywną analizą kart pacjentów z CTCL leczonych beksarotenem, w latach 2007-2012, w 5 referencyjnych ośrodkach w Polsce. Badanie objęło łącznie 21 pacjentów, w tym 3 we wczesnym stadium MF (IA do IIA), 16 w zaawansowanym stadium MF ( $\geq$ IIB) i 2 pacjentów z SS.

Spośród wszystkich pacjentów, 81% uzyskało odpowiedź na leczenie (ORR), 9,5% stabilizację choroby, 9,5% doznało progresji. Średni czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi wyniósł 1,8 mca, a średni czas trwania odpowiedzi - 16,4 mca. Spośród 2 pacjentów z SS, 1 uzyskał częściową odpowiedź, 1 doznał progresji choroby.

W kohorcie pacjentów z wczesnym stadium MF, wszyscy 3 pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie, w tym 2 odpowiedź kompletną. Średni czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi wyniósł 1 mc (zakres: 1-1 mcy), a średni czas trwania odpowiedzi - 31,3 mca (zakres: 4-45 mcy). W kohorcie pacjentów z zaawansowanym MF, 77,8% pacjentów odpowiedziało na leczenie, w tym 1 pacjent

uzyskał CR a 13 PR. Średni czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi wyniósł 1,9 mca (zakres: 1-9 mcy), a średni czas trwania odpowiedzi – 13,9 mca (zakres: 1-51 mcy).

Autorzy badania wskazują na liczne ograniczenia wpływające na wnioskowanie na podstawie zaprezentowanych wyników, które okazały się lepsze niż w innych badaniach. Zwraca się uwagę na bardziej liberalną i niejednorodną wśród ośrodków klinicznych ocenę używania odpowiedzi na leczenie (np. brak konieczności potwierdzenia odpowiedzi w biopsji), brak ścisłych kryteriów włączenia (możliwość włączenia pacjentów bez stwierdzenia oporności na inne terapie), małą grupę pacjentów, krótki czas obserwacji, brak grupy kontrolnej i in.

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniu *Sokołowska-Wojdyło 2014* obejmowały: hipercholesterolemię (57,1%), hipertriglicydemię (42,9%), niedoczynność tarczycy (42,9%), podwyższenie enzymów wątrobowych (4,8%), osłabienie i złe samopoczucie (4,8%), złuszczenie się skóry (4,8%), obrzęki nóg (4,8%). U 3 pacjentów z powodu działań niepożądanych konieczne było obniżenie dawki dobowej leku (hipercholesterolemia – N=1, krwawiący wrzód żołądka – N=1, nietolerancja żołądkowo-jelitowa i nadciśnienie – N=1).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie analizowano skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, bardzo częstymi (>1/10) działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu leku Targretin są: leukopenia, niedoczynność tarczycy, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, złuszczone zapalenie skóry, świąd, wysypka, ból, ból głowy, osłabienie. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA, nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania beksarotenu.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają działania niepożądane wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowo Prescrire podkreśla wysoką toksyczność terapii.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Odnaleziono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: *Malone 2013*, dotyczącą opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika za świadczenia w warunkach amerykańskich, z wykorzystaniem modelu MonteCarlo. Za miernik skuteczności posłużył odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (całkowicie lub częściowo), który uzyskano z przeglądu badań. Uwzględniono koszty leków, ich podania, koszt procedury ECP w Medicare, koszty działań niepożądanych. Wśród dostępnych metod leczenia CTCL najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do interferonu osiągnęła ECP (\$50,890/skuteczną odpowiedź ogółem). Beksaroten oraz vorinostat zostały zdominowane przez  $\alpha$ -interferon.

Analiza przekazana przez podmiot odpowiedzialny miała na celu oszacowanie kosztów efektywności terapii z udziałem beksarotenu (Targretin), stosowanego w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórno T-komórkowego, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. W analizie przyjęto, że monoterapia beksarotenenem stanowi dalszą, dodatkową linię leczenia chorych z CTCL, która nie występuje w przypadku nieobecności tego leku. Dlatego uzyskiwana odpowiedź na beksaroten stanowi dodatkowy zysk kliniczny względem chorych, u których nie stosuje się tego leku. Przyjęto, że dodatkowy zysk ogranicza się jedynie do przeżycia z odpowiedzią na leczenie. Nie uwzględniono ewentualnego dalszego wydłużenia przeżycia w stanie progresji choroby. Analizę oparto na badaniu klinicznym z udziałem beksarotenu, przeprowadzonym w polskiej populacji chorych z CTCL (*Sokołowska-Wojdyło 2014*). W oszacowaniu kosztów uwzględniono: koszty beksarotenu, koszty podania leku oraz koszty leczenia towarzyszącego.

Przeprowadzone oszacowania wykazały, że przeciętna 14,5 miesięczna terapia beksarotenenem, z perspektywy płatnika publicznego, wiąże się z kosztami na poziomie 170,1 tys. PLN i efektem w postaci 1,1063 zyskanych lat życia w stanie odpowiedzi, co odpowiada 1,0953 zyskanym latom życia

w stanie odpowiedzi skorygowanym o jakość. Obliczony na tej podstawie współczynnik CUR, a zarazem ICUR wyniósł 156 097 PLN. Cena progowa dla produktu Targretin, oszacowana względem proggu opłacalności na poziomie 111 381 PLN, wyniosła 3 587,14 PLN.

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

Interpretując wyniki powyższej analizy należy mieć na uwadze jej ograniczenia. Przede wszystkim została ona oparta o wyniki jednego, małowalnego badania retrospektywnego, bez grupy kontrolnej, w którym oceniano jedynie odpowiedź na leczenie, nie uwzględniono zaś takich punktów końcowych jak OS czy PFS. Autorzy analizy przyjęli uproszczone założenie, że pacjenci w wyniku terapii beksarotenem zyskują dodatkowy czas w stanie odpowiedzi na leczenie, którego nie uzyskaliby bez tej terapii. W praktyce klinicznej jednak pacjent nie pozostaje bez jakiegokolwiek terapii i szansy na remisję czy częściową odpowiedź. Ponadto, utożsamienie czasu trwania odpowiedzi z zyskanymi latami życia, budzi poważne wątpliwości wobec braku możliwości porównania przebiegu choroby i przeżycia u leczonych beksarotenem i chociażby naturalnym przebiegiem choroby. Można także przypuszczać, że przewidywany efekt zdrowotny zaczerpnięty z badania *Sokołowska-Wojdyło 2014* jest zawyżony, na co wskazują sami autorzy badania, to zaś wiąże się z zaniżeniem współczynnika ICUR. Dodatkowo, według informacji od podmiotu odpowiedzialnego, marża hurtowa dla produktu leczniczego Targretin może wahać się od 5% do 20%, w związku z powyższym przedstawione przez podmiot oszacowania dla marży 5% mogą w rzeczywistości być zaniżone.

W ramach oszacowań własnych Agencji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, porównującą koszty terapii beksarotenem w monoterapii z alternatywnymi terapiami, możliwymi do zastosowania w ziarniniaku grzybiastym i Chorobie Sezary'ego, tj.: interferonem alfa w monoterapii, metotreksatem w monoterapii, gemcytabiną w monoterapii, doksorubicyną liposomalną (niepegylowaną) w monoterapii, a także polichemioterapię CHOP, EPOCH, CC i FC.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, który uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii oraz koszty podania leków ze względu na różną drogę podania analizowanych leków. Horyzont czasowy ustalono na czas trwania terapii lub maksymalnie 6 m-cy.

Wyniki analizy wskazują, że koszt 6 miesięcznej terapii beksarotenem wynosi ponad 73 tys. PLN i jest od kilku do kilkunastu razy wyższy niż w przypadku opcji terapeutycznych. Dominujący wpływ na wysokość kosztów stosowania beksarotenu ma koszt substancji czynnej.

Ceny progowe (cena zbytu netto, przy założeniu 5% marży hurtowej) dla beksarotenu, względem terapii opcjonalnych, tj. ceny, przy których koszty terapii beksarotenem zrównują się z kosztami stosowania opcji terapeutycznych oszacowano na 1282,11 PLN względem liposomalnej doxorubicyny do nawet 2,44 PLN względem niskodawkowej terapii metotreksatem. Wyznaczone ceny progowe dla beksarotenu należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze fakt, iż żadna z analizowanych opcji terapeutycznych nie może zostać uznana za równoważną, mogącą zastąpić beksaroten w praktyce klinicznej.

Do najważniejszych ograniczeń powyższych oszacowań należy ponadto zaliczyć: zastosowane uproszczenia (m.in. uwzględnienie tylko monoterapii beksarotenu, interferonu i metotreksatu; nie uwzględnienie możliwości przerwania terapii czy redukcji dawki w horyzoncie czasowym), przyjęcie 5% marży hurtowej, która w rzeczywistości może być kilkukrotnie wyższa.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że rocznie zgody na leczenie beksarotenem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, wydaje się dla

stosunkowo niewielkiej grupy pacjentów, jednak koszty związane z ich leczeniem są bardzo wysokie. W I połowie 2014 na leczenie 20 pacjentów wydano prawie 935 tys. PLN.

W ramach oszacowań własnych, oszacowano skutki finansowe dla płatnika publicznego, przy założeniu, że każdy pacjent z ocenianym rozpoznaniem, kwalifikujący się do leczenia beksarotenem, mógłby taką terapię otrzymać. Wielkość populacji docelowej ustalono w oparciu o opinię eksperta klinicznego, według którego w Polsce żyje ok. 600 pacjentów z rozpoznaniem MF i 30 z rozpoznaniem SS. Spośród tych pacjentów ok. 25-30% może realnie potrzebować terapii beksarotenem, co oznacza 158-189 pacjentów. Dane na temat kosztów terapii beksarotenem zaczerpnięto z oszacowań własnych Agencji przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem 5% i 20% marży hurtowej. Nie modelowano dynamiki rozpoczynania i przerywania terapii przez kolejnych pacjentów w roku. Obliczeń dokonano przy założeniu stosowania beksarotenu przez cały rok przez wszystkich pacjentów. Przedstawione wyniki należy więc traktować jako maksymalne. Ze względu na kilku do kilkunastokrotną różnicę w kosztach leczenia innymi opcjami terapeutycznymi, w niniejszej analizie je pominięto, zwłaszcza że terapia beksarotenem ich nie zastępuje, a zgodnie z wytycznymi i opinią eksperta, opóźnia podanie chemioterapii pacjentowi. W związku z powyższym koszty opcji terapeutycznych uznano za nie mające wpływu na wyniki i wnioski z analizy wpływu na budżet.

Przy powyższych założeniach, roczne koszty leczenia 158 do 189 pacjentów z MF i SS oszacowano na 23,3 mln PLN do 27,8 mln PLN przy 5% marży hurtowej dla beksarotenu oraz, odpowiednio 26,6 mln i 31,8 mln PLN przy marży wynoszącej 20%.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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

W odnalezionych wytycznych beksaroten, w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, pojawia się zarówno w I jak i II linii leczenia, praktycznie we wszystkich stadiach choroby, jako jedna z opcji terapeutycznych. Wymieniany jest bezpośrednio obok retinoidów, IFN- $\alpha$ , romidepsinu, vorinostatu czy denileukin diffitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, w celu opóźnienia jej zastosowania. Może być stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z interferonem alfa, PUVA, fotoferezą lub radioterapią.

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

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

Prescrire (2004 r.) podsumowuje lek jako wysoko toksyczny, z niepewną skutecznością i stwierdza brak powodów do stosowania go.

W rekomendacjach zwraca się uwagę na konieczność monitorowania gospodarki lipidowej oraz hormonów tarczycy.

Odnaleziono 2 rekomendacje finansowe: szkocką i francuską. Obydwie zalecają włączenie preparatu Targretin na listę leków refundowanych, w leczeniu w zaawansowanym CTCL, u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 11.07.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-121/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie



beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 248/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 oraz C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 248/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 oraz C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-BP-431-25/2014. Beksaroten we wskazaniu: C84.0 (Ziarniniak grzybiasty) C84.1 (Choroba Sezary’ego) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.