



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Prezesa, Dział Rekomendacji**

**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

Raport Nr: AOTM-BP-431-25/2014

Warszawa, 12 sierpnia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Valeant Poland Sp. z o. o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Valeant Poland Sp. z o. o. 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. Nr 112, poz. 1198 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.

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** Valeant Poland Sp. z o. o..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Zastosowane skróty:**

**AE** – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane  
**AHRQ** – Agency For Healthcare Research And Quality  
**allo-HSCT** (ang. *allogeneic stem cell transplantation*) allogeniczny przeszczep komórek macierzystych  
**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**ATC** - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej  
**b/d** – brak danych  
**BSC** – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające  
**CHOP** – schemat chemioterapii (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkerystyna + prednizolon)  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CR** – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź  
**CTCL** – (ang. *Cutaneous T Cell Lymphoma*) chłoniaki skórne z komórek T  
**DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku  
**ECP** – (ang. *extracorporeal photopheresis*) fotofereza pozaustrojowa  
**EMA** – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków  
**ESMO** – European Society For Medical Oncology  
**FDA** - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  
**HAS** – Haute Autorité De Santé  
**HDACi** - (ang. *histone deacetylase inhibitors*) inhibitory deacetylazy histonowej  
**IFNa** – interferon alfa  
**ISCL** – International Society for Cutaneous Lymphomas  
**i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie  
**MF** – (ang. *Mycosis Fungoides*) ziarniniak grzybiasty  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**n/d** – nie dotyczy  
**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network  
**NCI** – National Cancer Institute  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NNH** – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego  
**NZGG** – New Zealand Guidelines Group  
**OR** – ang. *odds ratio* – iloraz szans  
**ORR** – ang. *overall response rate* - wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem  
**OS** – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite  
**PFS** – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby  
**PPP** – perspektywa płatnika publicznego  
**PPP+P** - perspektywa płatnika publicznego i pacjenta  
**PR** – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź  
**PUO** – Polska Unia Onkologii  
**QoL** – ang. *quality of life* - jakość życia  
**RCT** – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane  
**RD** – ang. *risk difference* – różnica ryzyka  
**RP** – Rada Przejrzystości  
**RR** – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora  
**SS** – (ang. *Sezary Syndrom*) Choroba Sezary'ego  
**TSEB / TSEBT** (ang. *Total Skin Electron Beam Therapy*) - napromienianie całego ciała szybkimi elektronami  
**TTP** – ang. *time to progression* - czas do progresji  
**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)  
**WHO** – ang. *World Health Organization*  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	7
2.1.	Problem zdrowotny.....	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	11
2.2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory .....	13
2.3.1.	Interwencje .....	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną. ....	16
2.3.2.	Komparatory .....	17
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	40
3.	Opinie ekspertów.....	41
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	43
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	43
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	45
4.3.	Podsumowanie rekomendacji .....	46
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	47
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	47
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	47
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	49
6.1.	Analiza kliniczna.....	49
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	49
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	50
6.1.2.1.	Opracowania wtórne .....	50
6.1.2.2.	Efektywność kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	53
6.1.2.3.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	54
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	54
6.2.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne .....	54
6.2.2.	Oszacowania przedstawione przez podmiot odpowiedzialny .....	55
6.2.3.	Oszacowania własne Agencji.....	57
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	61
7.	Podsumowanie .....	63
8.	Piśmiennictwo.....	70
9.	Załączniki.....	72

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

11.07.2014  
MZ-PLA-460-19199-121/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Beksaroten w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:  
C84.0 – Ziarniniak grzybiasty  
C84.1 – Choroba Sezary'ego

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Beksaroten

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

ICD-10: C84.0 – Ziarniniak grzybiasty  
C84.1 – Choroba Sezary'ego

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Eisai Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Wielka Brytania

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w Polsce:

Valeant Poland Sp. z o. o.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów

Biuro w Warszawie:  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie Ministra Zdrowia MZ-PLA-460-19199-121/DJ/14 z dnia 15 lipca 2014 r. dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C84.0 – Ziarniniak grzybiasty

C84.1 – Choroba Sezary'ego

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

W niniejszym raporcie wykorzystano treść wcześniejszych raportów AOTM: AOTM-DS-431-34/2013 ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: dla produktu leczniczego beksaroten we wskazaniach C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, oraz AOTM-OT-0131/2009 w sprawie uruchomienia programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórnych z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”.

Zwrócono się także do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce, firmy Valeant Polska, z prośbą o przekazanie danych i materiałów, pomocnych w przeprowadzeniu analizy ekonomicznej. W odpowiedzi uzyskano aktualną cenę rynkową produktu Targretin oraz plik Excell z oszacowaniami ekonomicznymi, a także wstępną ocenę kliniczną dotyczącą monoterapii beksarotenenem u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

[Źródło: korespondencja MZ, AOTM-DS-431-34/2013, AOTM-OT-0131/2009, korespondencja z podmiotem odpowiedzialnym]

### 2.1. Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, kod **C84** obejmuje „**Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T**”, gdzie jego rozszerzaniem są wymienione i rozwinięte kody:

- **C84.0** – „Ziarniniak grzybiasty”
- **C84.1** – „Choroba Sezary'ego”
- C84.2 – „Chłoniak strefy T”
- C84.3 – „Chłoniak limfoepitelioidalny”
- C84.4 – „Obwodowy chłoniak z komórek T”
- C84.5 – „Inne i nieokreślone chłoniaki T”

Skórne chłoniaki z komórek T (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL, są heterogenną 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.

#### Epidemiologia

CTCL stanowią ok. 65% chłoniaków skórnych z predylekcją do płci męskiej (ok. 2:1)<sup>2</sup>, najczęściej u osób pomiędzy 40 a 60 rż<sup>1</sup>. Zapadalność w USA określa się na ok. 6,3 przypadków/mln/rok<sup>2</sup> (w latach 1973 a 2002 z tendencją do wzrostu), wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego określają zapadalność na chłoniaki skórne na 4 przypadki/mln/rok, z czego 2/3 stanowią CTCL (gł. mycosis fungoides) (Whittaker 2003). Według danych Państwowego Zakładu Higieny chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce w 2004 roku wynosiła 1,6/100 tys. mieszkańców<sup>3</sup>.

Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na grudzień 2013 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane,

<sup>1</sup> [www.cancerbackup.org.uk/](http://www.cancerbackup.org.uk/)

<sup>2</sup> <http://emedicine.medscape.com/article/2139720-overview#a0156>

<sup>3</sup> AOTM-OT-0131/2009, na podstawie danych PZH

ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

Tabela 1. Roczne liczby zachorowań na obwodowego i skórno-łóśniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na grudzień 2013 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Roczna liczba zachorowań	K	77	42	64	40	48	59	62	53	56	64	76	86	86
	M	105	57	93	72	74	77	101	92	101	119	106	140	151
Łącznie		182	99	157	112	122	136	163	145	157	183	182	226	237

Tabela 2. Roczne liczby zgonów z powodu obwodowego i skórno-łóśniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na grudzień 2013 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Roczna liczba zgonów	K	22	18	18	19	20	25	26	23	29	38	42	34	33
	M	33	23	37	27	22	31	30	26	43	52	55	57	78
Łącznie		55	41	55	46	42	56	56	49	72	90	97	91	111

### Etiologia i patogenezę

Etiologia chłoniaków skóry nie jest znana. Długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne, fizyczne oraz wirusy nie wpływa na rozwój ziarniniaka grzybiastego, najczęstszej postaci skórno-łóśniaka z komórek T. Zmiany kliniczne i histologiczne imitujące chłoniaki skórne mogą być wywołane niektórymi lekami, np. hydantoiną (powstają wówczas tzw. pseudolymphoma). W niektórych przypadkach utrzymują się one pomimo odstawienia leku, co może przemawiać za zdolnością do wywołania prawdziwego chłoniaka z komórek T.

Przebieg chłoniaków skórnych z komórek T (od zmian naciekowych do guzowatych) jest powolny i związany prawdopodobnie z przewagą komórek Th1 w początkowym okresie, a następnie komórek Th2 wraz z postępem choroby i tworzeniem się guzów. We wczesnym okresie wytwarzany przez limfocyty Th2 interferon gamma powoduje wysoką ekspresję receptora ICAM-1 na keratynocytach, która wchodzi w interakcję z cząsteczką adhezyjną LFA-1 limfocytów T. Wskutek tego procesu limfocyty migrują do naskórka, co powoduje m.in. powstanie mikroropni Pautiera (*Grzanka 2004*). Guzy w przebiegu chłoniaków T powstają w sytuacji, gdy przeważają limfocyty Th2, które poprzez IL-4 hamują wytwarzanie interferonu  $\gamma$  przez komórki Th1. Następstwem tego jest spadek ekspresji receptora ICAM-1, a co za tym idzie zanik epidermotropizmu i przechodzenie komórek nowotworowych do głębszych warstw skóry. Wzmoczone wytwarzanie IL-4, a także IL-5 i IL-10 przez limfocyty Th2 powoduje również obniżenie odczynowości komórkowej, wzrost IgE i eozynofilię (*Jabłońska 1997*).

### Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja porządkująca pierwotne chłoniaki skóry opracowana została przez EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Opiera się ona na obrazie histopatologicznym, obrazie klinicznym, immunofenotypowaniu oraz badaniu rearanżacji genów (Tab. 3).

Tabela 3. Podział CTCL wg klasyfikacji EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) za *Willemze 2005*

Klasyfikacja chłoniaków skórnych z komórek T wg EORTC	
łagodne	Mycosis fungoides (MF) Mycosis Fungoides z mucyną mieszkową Siatkowica pagetoidalna O brzymiokomórkowy CTCL, CD30+ <ul style="list-style-type: none"> <li>Anaplastyczny</li> <li>Immunoblastyczny</li> <li>Pleomorficzny</li> </ul> Lymphomatoid papulosis
agresywne	Zespół Sezarego O brzymiokomórkowy CTCL, CD30+ <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoblastyczny</li> <li>pleomorficzny</li> </ul>
grupa tymczasowa (jednostki o niejasnym)	Skóra ziarniniakowa wiotka CTCL pleomorficzny z małych i średnich komórek



przebiegu)	Subcutaneous panniculitis – like T-cell lymphoma Pozawęzłowy NK/T komórkowy chłoniak nisa
------------	--

Dla klinicystów, w celu ogólnej oceny pacjentów z CTCL, pomocna jest klasyfikacja opierająca się na systemie TNM, określająca kliniczny stopień zaawansowania choroby zaproponowanego przez Mycosis Fungoides Cooperative Group w 1979 roku (tab.4). Na podstawie systemu TNM wyróżnia się cztery stadia zaawansowania chłoniaków skórnych z komórek T .

Tabela 4. Klasyfikacja TNM określająca stadium zaawansowania chłoniaków skórnych T za Sokołowska-Wojdyło 2009

Stadium kliniczne	Klasyfikacja kliniczna chłoniaków skórnych w oparciu o klasyfikację TNM	
	Wg systemu TNM*	Opis
<b>IA</b>	T1, N0, M0	Plamki wypryskowe, grudki lub ograniczone nacieki obejmujące mniej niż 10% powierzchni skóry. Bez zmian klinicznych obwodowych węzłów chłonnych i zajęcia narządów wewnętrznych. Badania histopatologiczne nie wykazują obecności komórek typowych dla CTCL.
<b>IB</b>	T2, N0, M0	Plamki wypryskowe, grudki lub ograniczone nacieki obejmujące co najmniej 10% powierzchni skóry. Bez zmian klinicznych obwodowych węzłów chłonnych i zajęcia narządów wewnętrznych. Badania histopatologiczne nie wykazują obecności komórek typowych dla CTCL.
<b>IIA</b>	T1 lub T2, N1, M0	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki. Zmiany kliniczne obwodowych węzłów chłonnych. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. Nie stwierdza się komórek typowych dla CTCL w badaniu histopatologicznym.
<b>IIB</b>	T3, N0 lub N1, M0	Jeden lub więcej guzów skórnych, obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. Nie stwierdza się komórek typowych dla CTCL w badaniu histopatologicznym
<b>III</b>	T4, N0 lub N1, M0	Uogólniona erytrodermia, obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. Nie stwierdza się komórek typowych dla CTCL w badaniu histopatologicznym
<b>IVA</b>	T1/T4, N2 lub N3, M0	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki i/lub jeden lub więcej guzów skórnych i/lub uogólniona erytrodermia. Obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Bez zajęcia narządów wewnętrznych. W badaniu histopatologicznym stwierdza się komórki typowe dla CTCL.
<b>IVB</b>	T1/T4, N0/N3, M1	Plamki wypryskowe, grudki, ograniczone lub uogólnione nacieki i/lub jeden lub więcej guzów skórnych i/lub uogólniona erytrodermia. Obwodowe węzły chłonne bez zmian lub ze zmianami klinicznymi. Badania histopatologiczne wykazują lub nie wykazują obecności komórek typowych dla CTCL. Zajęte narządy wewnętrzne (potwierdzenie w badaniu histologicznym).

\* **T0** – zmiany podejrzane klinicznie lub histologicznie; **T1** – zmiany o charakterze rumieniowym, naciekowym lub wypryskowym ograniczone do mniej niż 10% powierzchni skóry; **T2** – uogólnione zmiany o charakterze rumieniowym, naciekowym lub wypryskowym, zajmujące ponad 10% powierzchni skóry; **T3** – guzy – jeden lub więcej; **T4** – erytrodermia; **N0** – obwodowe węzły chłonne klinicznie prawidłowe, bez cech histologicznych CTCL; **N1** – obwodowe węzły chłonne klinicznie powiększone, bez cech histologicznych CTCL; **N2** – obwodowe węzły chłonne klinicznie prawidłowe, z cechami CTCL; **N3** – obwodowe węzły chłonne klinicznie powiększone, z cechami CTCL; odległe przerzuty: **M0** – narządy wewnętrzne niezajęte; **M1** – narządy wewnętrzne zajęte (potwierdzone badaniem histopatologicznym).

### Obraz kliniczny

Najczęstszą postacią pierwotnych chłoniaków skóry jest ziarniniak grzybiasty (*Mycosis fungoides* – MF) obejmujący ponad 50% wszystkich przypadków CTCL. Zgodnie z klasyfikacją WHO-EORTC termin ten powinien być stosowany jedynie do przypadków o klasycznym przebiegu klinicznym, a więc cechujących 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. Według EORTC za rozpoznaniem MF przemawiają następujące zmiany skórne typowe dla poszczególnych stadiów choroby:

- **I stadium - wstępny** (stadium *praemycoticum*), w którym obserwuje się mało charakterystyczne zmiany rumieniowe, rumieniowo-żółtaczające, wypryskowate, łuszczycowate,
- **II stadium - naciekowe** (stadium *infiltrativum*) dominują szerzące się pelzakowato ogniska naciekowe, zlokalizowane w obrębie wcześniejszych zmian rumieniowych lub ogniska (okrągłe, owalne, obrączkowate) powstałe w obrębie skóry wcześniej niezmienionej,
- **III stadium - guzowate** (stadium *tumeforme*) charakterystyczne jest występowanie, w obrębie zmian naciekowych guzów wykazujących tendencję do rozpadu.

W codziennej praktyce klinicznej często spotyka się przypadki współwystępowania u jednego chorego wszystkich spośród omówionych wyżej zmian skórnych. Cechą typową dla MF jest także świąd nasilający się wraz z postępem choroby.

Drugą co do częstości występowania postacią skórnych chłoniaków 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 łysienie, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp oraz zmiany paznokciowe (*Willemze 2005*).

## Diagnostyka

Przyjmuje się, że proces nowotworowy musi być ograniczony do skóry przez 6 mies., aby rozpoznać CTCL. Diagnostyka CTCL jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w które powinni być zaangażowani nie tylko lekarze dermatolodzy, ale również onkolodzy, hematolodzy i specjaliści patomorfologicy (Gniadecki 2009).

U chorych na CTCL w celu orientacyjnej oceny rozległości zmian skórnych stosuje się regułę dziewiątek Wallace'a oraz regułę dłoni. Według reguły dziewiątek powierzchnia głowy i każdej kończyny górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnia przednia lub tylna tułowia zajmują po 18% (9% powierzchnia brzucha oraz 9% powierzchnia klatki piersiowej), powierzchnia każdej kończyny dolnej to 18%, a powierzchnia krocza stanowi 1%. Z kolei według reguły dłoni powierzchnia dłoni odpowiada 1% łącznej powierzchni ciała dorosłej osoby (Prince 2009).

## Leczenie i cele leczenia

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. (NHSC 2002)

Jak dla większości nowotworów, leczenie zależy od stadium choroby, gdy została zdiagnozowana, wieku i stanu ogólnego 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 kortykosteroidowe, 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 łączyć 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 interfeonów i retinoidów w leczeniu MF znalazły zastosowanie IL-2 i IL-12, cytokiny skoniugowane z toksynami, przeciwciała monoklonalne. (Pawlaczyk 2002)

## Przebieg naturalny i rokowanie

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 rumieniowonaciekowym, w którym zmiany zajmują < 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98%. W uogólnionym stadium rumieniowonaciekowym, 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. (PUO 2013)

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. (PUO 2013)

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>przedwczesny zgon w C84.1 (mediana czasu przeżycia 3.13 roku) i stadiach zaawansowanych C84.0 (MFIIb-MFIV (mediana czasu przeżycia w MF IIB 4.7 roku, III 3.4-4.7 roku, IVA1 3.8 roku, IVA2 2.1 roku, IVB 0.9 roku)</li><li>niezdolność do samodzielnej egzystencji w części przypadków stadium IV obu jednostek chorobowych</li><li>niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa) w stadiach zaawansowanych C84.0 (MFIIb-III – częściowa i przejściowa, MFIV – wszelkie możliwości), w C84.1 – wszelkie możliwości</li><li>przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba zarówno w C84.0 jak i C84.1 (krótsze przeżycie (mediana całkowita 18.3 lat, przy czym kobiety 24.1 lat, a mężczyźni 13.4 lat oraz C84.0 mediana całkowita 20.1 lat (różnica w stosunku do podpunktu pierwszego tego punktu wynika z faktu iż niewielka liczba chorych leczonych</li></ul>

	<p>prawidłowo ulega progresji do stadiów zaawansowanych), a C84.1 3.13 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej – 1)świad w skali VAS mogący osiągać wartości maksymalne przebiegu choroby odpowiadający tylko na terapię celowaną przeciwnowotworową; 2)brak możliwości określenia w momencie diagnozy, czy choroba u danego pacjenta będzie ewoluować do zaawansowanych stadiów czy nie (niepewność co do przyszłości pacjenta)</li> </ul> <p>Uzasadnienie: ww. dane w oparciu o badanie grupy 1502 pacjentów: Agar NS i wsp. Survival outcomes and prognostic factors in Mycosis fungoides / Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas /EORTC staging proposal J Clin Oncol 2010;1;28(31):4730-9</p>
Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedwczesny zgon</li> </ul>

[Źródło: stanowiska ekspertów]

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 6. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia</li> </ul> <p>Uzasadnienie: Choroba stanowi przewlekłe cierpienie prowadzące stopniowo do pogorszenia stanu zdrowia i zgonu. Różne sposoby leczenia przedłużają życie, czynią je znośniejszym i umożliwiają we wstępnym stadiach na kontynuację pracy.</p>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia</li> <li>• zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi</li> </ul> <p>Uzasadnienie: Beksarotene pozwala na opóźnienie wdrożenia chemioterapii systemowej, a tym samym ogranicza ryzyko zgonów spowodowanych powikłaniami po chemioterapii, a więc jednoznacznie przedłuża życie pacjentów poprawiając ich stan zdrowia poprzez indukowanie trwałych remisji lub stabilizacji choroby bez progresji. Najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskuje się z stadiach wczesnych ORR 54- 100%, ale w stadiach zaawansowanych odpowiedź na leczenie również dotyczy znacznej grupy chorych (45-77.8%) Jak wspomniano wcześniej – chemioterapia systemowa indukuje remisje krótkotrwałe. Chorobę uważa się za nieuleczalną. Postulowane wyzdrowienia po zastosowaniu przeszczepienia komórek macierzystych allo-HSCT (allogeneic stem cell transplantation) nie są w pełni potwierdzone, a część pacjentów, którzy uzyskują remisje po allo-HSCT zmaga się często z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.</p>

[Źródło: stanowiska ekspertów]

### 2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 237 przypadków obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T (kod C84).

Tabela 7. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (nie wyszczególniono kodu C84.0 ani C84.1)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	76	106	86	140	86	151

[Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn> (data dostępu 28.04.2014).]

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2010 - 2013, leczonych było kilkuset pacjentów rocznie z rozpoznaniem C84.0 i kilkudziesięciu pacjentów z rozpoznaniem C84.1. W I półroczu 2014, było ich już, odpowiednio 305 i 37. Szczegółowe dane zawiera Tabela 8.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C84.0 i C84.1 według danych NFZ

Rozpoznanie	2010	2011	2012	2013	2014
C84.0 (Ziarniniak grzybiasty)	347	396	449	511	305
C84.1 (Choroba Sezary'ego)	40	49	65	72	37

[Źródło: korespondencja NFZ]

Beksaroten w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C84.0 i C84.1 był finansowany u kilkunastu osób rocznie w latach 2010-2013, zaś w I połowie 2014 było to już 20 pacjentów (15 z rozpoznaniem ziarniniak grzybiasty i 5 z rozpoznaniem Ch. Sezary'ego).

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem C84.0 i C84.1 leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej beksarotenem według danych NFZ

Rozpoznanie	2010		2011		2012		2013		2014	
	wnioski	zgody	wnioski	zgody	wnioski	zgody	wnioski	zgody	wnioski	zgody
C84.0 (Ziarniniak grzybiasty)	18	11	13	10	11	8	5	4	15	15
C84.1 (Choroba Sezary'ego)	-	-	-	-	3	3	1	1	5	5

[Źródło: korespondencja NFZ]

W poniższej tabeli zebrano szacunki dotyczące wielkości populacji docelowej przekazane w opiniach eksperckich.

Tabela 10. Oszacowania wielkości populacji docelowej w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Liczebność populacji docelowej
Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu	<i>MF:</i> Zachorowalność szacowane jest 0,4/100 000 mieszkańców, dokładnych statystyk nie znam. <i>SS:</i> Zespół Sezary mieści się w Mycosis fungoides.
[REDAKTOWANE]	<i>MF:</i> Brak danych dotyczących Polski. Zapadalność na chłoniaki skóry ( T- i B-komórkowe) oszacowano w latach 1973-2002 na 1.0-1.1 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie, Ocenia się, że C84.00 wg WHO stanowi 44% z nich – co oznacza około 0,5 przypadku na 100 000 mieszkańców /rok. Różnice genetyczne nie pozwalają na sumienne szacowanie na tej podstawie populacji polskiej. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów w latach 2002-2011 zgłoszono 1541 przypadków zachorowań na C84 (bez rozróżniania, a więc grupa obejmuje także inne niż C84.0 i C84.1). W 2011 r (ostatnie dostępne dane) zgłoszono 237 zachorowań, a np. W 2002 tylko 112 (nie ma danych z 2003 roku). Zmarło w tych latach 668 osób (z powodu C84 bez rozróżnienia szczegółowego). W polskim rejestrze chłoniaków skóry cldbase Polish Lymphoma Research Group prowadzonym dla celów naukowych figuruje zgłoszonych 120 pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w różnych stadiach choroby) – zgłaszało tylko 6 ośrodków, ale nie przypadkowych – opiekujących się w danym rejonie pacjentami z chłoniakami skóry. Dane są więc zaniżone - liczba pacjentów prawdopodobnie jest kilkukrotnie wyższa. W oparciu o kontakty własne z innymi ośrodkami dermatologicznymi – szacowałabym na około 600. <i>SS:</i> Brak danych w Polsce. W danych literaturowych jw. Wg WHO C84.1 stanowi 3% wszystkich chłoniaków skóry. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów – jw. Do ww cldbase zgłoszono tylko 3 przypadki C84.1 – liczba z pewnością zaniżona. W oparciu o kontakty własne szacowałabym występowanie C84.1 w Polsce na 30.  U części pacjentów choroba nie ulega progresji - pozostają na etapie glikokortykosteroidów miejscowo, ewentualnie fototerapii. Nasze skromne doświadczenia z beksarotenem wskazują na wyższą skuteczność w stadiach wczesnych bez zajęcia układowego narządów wewnętrznych przez chorobę ( gdy ww metody terapeutyczne okazują się niewystarczające). Oczywiście można "wypróbować" beksaroten u wszystkich, ale moim zdaniem może realnie

potrzebować tej metody około 25%-30% wszystkich pacjentów.

[Źródło: stanowiska ekspertów]

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Tabela 11. Podstawowe informacje o leku Targretin

<b>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</b>	inne środki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX25																											
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Beksaroten jest związkiem syntetycznym, z grupy retinoidów, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: <math>\alpha</math>, <math>\beta</math> i <math>\gamma</math>. 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.</p> <p><i>In vitro</i> beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszcających się.</p> <p><i>In vivo</i> 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).</p>																											
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Produkt Targretin należy rozpocząć po właściwym rozpoznaniu przez lekarza specjalistę, który posiada doświadczenie w leczeniu pacjentów z CTCL.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 300mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, która została obliczona zgodnie z polem powierzchni ciała według schematu podanego w poniższej tabelce.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dawka początkowa (300mg/m<sup>2</sup> p.c./dobę)</th> <th rowspan="2">Ilość kapsułek Targretin 75 mg</th> </tr> <tr> <th>Pole powierzchni ciała (m<sup>2</sup>)</th> <th>Całkowita dawka dobową (mg/dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,88 – 1,12</td> <td>300</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>1,13 - 1,37</td> <td>375</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1,38 – 1,62</td> <td>450</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1,63 – 1,87</td> <td>525</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>1,88 – 2,12</td> <td>600</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2,13 – 2,37</td> <td>675</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>2,38 – 2,62</td> <td>750</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Dostosowanie dawkowania (wytyczne):</u> 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 objawy toksyczności nie występują, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. W przypadku pojedynczych pacjentów, którzy są objęci właściwą kontrolą kliniczną, korzystne u nich mogą być dawki wyższe od dawek początkowych. Dla dawek powyżej 650 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę nie przeprowadzono badań u pacjentów z CTCL. Podczas przeprowadzonych badań klinicznym pacjentom z CTCL podawano beksaroten przez okres do 118 tygodni. Należy kontynuować terapię, dopóki to przynosi korzyść pacjentowi.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności beksarotenu u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u></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><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</u></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</p>		Dawka początkowa (300mg/m <sup>2</sup> p.c./dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg	Pole powierzchni ciała (m <sup>2</sup> )	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)	0,88 – 1,12	300	4	1,13 - 1,37	375	5	1,38 – 1,62	450	6	1,63 – 1,87	525	7	1,88 – 2,12	600	8	2,13 – 2,37	675	9	2,38 – 2,62	750	10
Dawka początkowa (300mg/m <sup>2</sup> p.c./dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg																										
Pole powierzchni ciała (m <sup>2</sup> )	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)																											
0,88 – 1,12	300	4																										
1,13 - 1,37	375	5																										
1,38 – 1,62	450	6																										
1,63 – 1,87	525	7																										
1,88 – 2,12	600	8																										
2,13 – 2,37	675	9																										
2,38 – 2,62	750	10																										

	<p>eliminacji beksarotenu. Wartość klirensu nerkowego beksarotenu oznaczonego u wszystkich badanych chorych była mniejsza niż 1 ml/min. W świetle powyższych danych pacjenci z niewydolnością nerek leczeni beksarotenenem powinni znajdować się pod staranną obserwacją.</p> <p><u>Sposób podania</u></p> <p>Podanie doustne. Kapsułki Targretin przyjmuje się doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku. Kapsulek nie należy rozgryzać.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sorbitol)</li> <li>• Ciąża i laktacja</li> <li>• Kobiety płodne nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży</li> <li>• Przebyte zapalenie trzustki</li> <li>• Nieleczona hipercholesterolemia</li> <li>• Nieleczona hipertrójglicerydemia</li> <li>• Hiperwitaminoza A</li> <li>• Nieleczona choroba tarczycy</li> <li>• Niewydolność wątroby</li> <li>• Zakażenie ogólnoustrojowe.</li> </ul>
<p><b>Ostrzeżenia i środki ostrożności</b></p>	<p><u>Ogólne</u>: 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 kapsulek nie wolno rozgryzać, lecz należy je połknąć w całości.</p> <p><u>Lipidy</u>: 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 (patrz 4.5). Należy również znormalizować stężenie cholesterolu w surowicy zgodnie z bieżącą praktyką medyczną.</p> <p><u>Zapalenie trzustki</u>: 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, nieleczona 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.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT)</u>: stwierdzono podwyższenie LFT, związane ze stosowaniem beksarotenu. W oparciu o wyniki prowadzonych aktualnie badań klinicznych, podwyższenie LFT występowało u 80% pacjentów w przebiegu 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.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy</u>: u pacjentów otrzymujących beksaroten obserwowano odchylenia w wynikach badań czynności tarczycy; najczęściej opisywano odwrotne obniżenie stężeń hormonu tarczycy (całkowitej tyroksyny). Należy oznaczyć początkowe wartości stężeń hormonu 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.</p> <p><u>Leukopenia</u>: 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.</p> <p><u>Niedokrwistość</u>: 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.</p> <p><u>Zmętnienia soczewki</u>: 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</p>

	<p>występują zaburzenia wzroku, powinien zostać poddany stosownemu badaniu okulistycznemu.</p> <p><u>Uzupełnianie witaminy A:</u> z powodu istnienia związku między beksarotenu a witaminą A zaleca się ograniczenie uzupełniania witaminy A do działania toksycznego.</p> <p><u>Pacjenci z cukrzycą:</u> 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.</p> <p><u>Wrażliwość na światło:</u> zastosowanie niektórych retinoidów było połączone z wrażliwością na światło. Pacjenci powinni być powiadomieni, że w trakcie leczenia beksarotenu 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.</p> <p><u>Doustne środki antykoncepcyjne:</u> beksaroten jest potencjalnym aktywatorem enzymów metabolicznych i tym samym teoretycznie zmniejsza skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i progesteron. Jeśli terapia beksarotenu 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.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> 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.</p>
--	---

[Źródło: ChPL Targretin (stan na dzień 03.04.2013 r.)]

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 12. Zagadnienia rejestracyjne - Targretin

<b>Data pierwszej rejestracji i przedłużenia</b>	Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla preparatu Targretin wydano firmie Eisai Ltd. w dniu 29 marca 2001, data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 marca 2006.  Numer pozwolenia: EU/1/01/178/001.
<b>Status Leku sierocego</b>	nie
<b>Rejestracja w USA</b>	29.12.1999

[Źródło: ChPL Targretin (stan na dzień 03.04.2013 r.)]

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 22.07.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 22.07.2014 r.)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Targretin jest wskazany w 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.

[Źródło: ChPL Targretin (stan na dzień 03.04.2013 r.)]

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021055s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021055s008lbl.pdf)

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie **beksarotenu** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C84.0 – Ziarniniak grzybiasty

C84.1 – Choroba Sezary'ego

[Źródło: korespondencja MZ]

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

[Źródło: ChPL Targretin (stan na dzień 03.04.2013 r.)]

Nie odnaleziono informacji o innych akceptowalnych klinicznie zastosowaniach beksarotenu. W trakcie analizy abstraktów oraz poszukiwania badań trwających odnaleziono natomiast informacje o pracach nad

wykorzystaniem beksarotenu w: ch. Alzheimer'a, schizofrenii, ostrej białacze szpikowej (AML), niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC), raku piersi, mięsaku Kaposi'ego, łuszczycy.

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Targretin był przedmiotem prac AOTM. Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące beksarotenu.

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RK nr 45/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.</p> <p>w sprawie uruchomienia programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórnych z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego beksaroten (Targretin®).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady brak jest przekonujących dowodów na efektywność kliniczną beksarotenu w leczeniu skórnych chłoniaków T-komorkowych w przeciwieństwie do udokumentowanych, licznych i częstych, działań niepożądanych tego preparatu. Analizy ekonomiczne, wobec słabych dowodów na efektywność kliniczną terapii beksarotennem, nie mogły być wiarygodne i służyć za podstawę dla podejmowania pozytywnych decyzji refundacyjnych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> nd</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> nd</p>
<p>Stanowisko RP nr 267/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” □</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary'ego, przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia beksarotennem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Lek jest wysoce toksyczny, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84.0, C84.1.</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania terapii beksarotennem w tak ogólnych rozpoznaniach jak: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T, C85.7 - Inne określone postacie chłoniaka niezziarnicznego, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo nadużywania leku. Biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii przedstawione przez Narodowy Fundusz Zdrowia, lek powinien być finansowany ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 - Ziarniniak grzybiasty oraz C84.1 - Choroba Sezary'ego.</p> <p>Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, dowodzących skuteczności beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji krajowych i międzynarodowych, opublikowanych w ostatnich latach, wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego (C84.0) oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary'ego (C84.1), przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia beksarotennem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą).</p> <p>Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości, że lek powinien być stosowany jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych, z uwagi na jego toksyczność.</p>


[Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 22.07.2014)]




### 2.3.2. Komparatory


W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 6 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia zamknięcia niniejszego raportu uzyskano 2 stanowiska, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C84.0 (MF) i C84.1 (SS) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>C84.0</b>					
<p>Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szp ku UM we Wrocławiu</p>	<p><i>Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene, interferonami, inhibitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.</i></p>	<p><i>W tej chwili nie ma jednej skutecznej</i></p>	<p><i>Zależne jest to od stadium, ale najtańsze są cytostatyki, które niekoniecznie są skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach, a także opornych na leczenie</i></p>	<p><i>Wg mnie nie można określić jednoznacznie</i></p>	<p><i>Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene, interferonami, inhibitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.</i></p>
	<p><i>Dane szacunkowe na podstawie własnych doświadczeń i kontaktów zawodowych.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikokortykosteroidy miejscowo - 95%</li> <li>• Brak aktywnego leczenia w okresach remisji w najwcześniejszych stadiach 10%</li> <li>• Fototerapia PUVA , UVB311 - 40%</li> <li>• Miejscowo stosowany beksaroten - 0%</li> <li>• Miejscowo stosowana karmustyna* – niedostępna w Polsce (oznaczenie*) 0%</li> <li>• Radioterapia pojedynczych zmian 15%</li> <li>• Total Skin Elektron Beam Therapy (TSEBT) 1%</li> <li>• Acitretin, izotretinoina doustnie – 1%</li> <li>• Bexaroten doustnie 1%</li> <li>• Monoterapia IFNalfa – 3%</li> <li>• Vorinostat*, Romidepsyna*, Denileukin diftitoks* –0%</li> <li>• Fototereza pozaustrojowa- 0%</li> <li>• Metotreskat – 10%</li> <li>• Chemioterapia: monoterapia: gemcytabina 5%, pegylowana liposomalna doksorubicyna 0%,</li> </ul>	<p><i>Nie ma terapii, która może zastąpić beksaroten. W przypadku braku możliwości leczenia tym lekiem pacjent otrzyma IFN alfa ( leczenia obarczone licznymi działaniami niepożądanymi – m.in. głęboką depresja – co obniża jakość życia pacjentów w tej przewlekłej chorobie) lub będzie poddany wcześniej, niż powinien chemioterapii systemowej. Retinoidy acitretin i izotretinoina są lekami stosowanymi w połączeniu z fotochemoterapią. Ich skuteczność jest niższa niż beksarotenu. Klasyczna chemioterapia systemowa, zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa - nie przedłuża życia pacjentów z C84.0. Można wówczas rozważyć także procedurę przeszczepienia komórek macierzystych (allo-HSCT) – głównie u młodych chorych, przy wysokim ryzyku powikłań okołoprzeszczepowych i zgonu.</i></p>	<p><i>W zależności od stadium choroby:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. we wczesnych stadiach ograniczonych do skóry z zajęciem poniżej 25-30% powierzchni ciała MF IA-IIA– glikokortykosteroidy miejscowe z najsilniejszej grupy</li> <li>2. w kolejnych stadiach – metotreskat w niskich dawkach ( przewlekła terapia 20-30mg co tydzień, rzadziej dawki wyższe do75mg)</li> <li>3. w stadium z zajęciem narządów wewnętrznych – chemioterapia systemowa (gemcytabina, CHOP)</li> </ol>	<p><i>MFIA – glikokortykosteroidy MFIB – terapia UVB311 MFIIA i MFIII– PUVA jako monoterapia lub z beksarotenum z okresowymi przerwami w naświetlaniach lub z IFNalfa ( ale z obniżeniem jakości życia w związku z depresją w ostatnim przypadku MFIIIB – radioterapia poszczególnych guzów, jeśli guzy i nacieki - terapie łączone beksarotene + radioterapia, MTX + radioterapia, MF IV – nie można jednoznacznie ocenić – skuteczność porównywalna beksarotenu, i INF alfa przy różnych działaniach niepożądanych; zalecane wdrażanie pacjentów do badań klinicznych przed</i></p>	<p><i>Leczenie C84.0 w stadiach IA-IIB (I linia)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikokortykosteroidy miejscowo (np. clobetasoli propionas), 1-2 razy dziennie przez 3-4 miesiące, początkowo pod okluzję</li> <li>• Fototerapia PUVA 2- 3 razy w tygodniu, można łączyć z IFNalfa, retinoidami/ rexinoidami</li> <li>• Fototerapia UVB311 3 razy w tygodniu</li> <li>• Miejscowo stosowany beksaroten</li> <li>• Miejscowo stosowana karmustyna* – niedostępna w Polsce (oznaczenie*)</li> <li>• Radioterapia pojedynczych zmian (30-40Gy, frakcje 2Gy)</li> <li>• Total Skin Elektron Beam Therapy (TSEB) - pacjenci w stadium IB z powolną progresją ( standardowo 30-36Gy, w wybranych przypadkach 10Gy we frakcjach co tygodniowych 1Gy)</li> </ul>

	<p>chlorambucyl 0%, etopozyd 0%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) 5-10%</li> <li>• Transplantacja komórek krwiotwórczych – poniżej %</li> </ul> <p>Sumarycznie nie 100% ponieważ część pacjentów jest leczona kilkoma lekami</p>			<p>wdrożeniem chemioterapii systemowej</p>	<p>W stadiach IA-IIB (II linia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bexaroten doustnie w dawce 300mg/m<sup>2</sup>/dobę</li> <li>• Acitren, izotretinoina doustnie</li> <li>• Monoterapia IFNalfa – w dawce najczęściej 3MU 3 razy w tygodniu;</li> <li>• Niskie dawki metotreksatu p.o. – 20-30 mg tygodniowo (do dawki 75mg tygodniowo)</li> <li>• Vorinostat*, Romidepsyna*, Denileukin difitoks* – u pacjentów, u których komórki chłoniakowe CD25+</li> <li>• Nowe leki w trakcie badań klinicznych;</li> </ul> <p>w stadiach IA-IIA nie należy wdrażać chemioterapii, jeśli to możliwe – wskazana kwalifikacja do badań klinicznych</p> <p>W stadium III ( I linia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNα- można łączyć z PUVA (nie rekomenduje się leczenia PUVA samodzielnie; naświetlania 2-3 razy w tygodniu), retinoidami, bexarotenem i fotoferezą pozaustrojową</li> <li>• Fotofereza pozaustrojowa- w SS; czas leczenia: tygodnie– miesiące</li> <li>• Metotreksat – jw</li> <li>• TSEB</li> </ul> <p>W stadium III ( II linia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jak w stopniach mniej zaawansowanych; rekomenduje się łączenie z fotoferezą pozaustrojową i INFa</li> <li>• Badania kliniczne nowych leków – rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii</li> </ul> <p>W stadium IV (I linia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSEB i/lub radioterapia (jw., również radioterapia paliatywna wiązką elektronów 8Gy)</li> <li>• Chemioterapia: Monoterapia: gemcytabina, pegylowana liposomalna doksorubicyna</li> </ul> <p>W stadium IV ( II linia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bexaroten - jak w stopniach mniej</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

					<p>zaawansowanych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNalfa– 3-5MU dziennie</li> <li>• Vorinostat*, Romidepsin*, Denileukin diftitoks* - jak w stopniach mniej zaawansowanych</li> <li>• Badania kliniczne nowych leków</li> <li>• Niskie dawki metotreksatu – w dawkach jak w mniej zaawansowanych stopniach;</li> <li>• Chemioterapia:</li> <li>• monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd</li> <li>• monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna</li> <li>• polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)</li> <li>• Transplantacja komórek krwiotwórczych – wskazania jak w stopniu III</li> </ul>
<b>C84.1</b>					
<p>Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szp ku UM we Wrocławiu</p>	<p>Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene, interferonami, inhibitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.</p>	<p>W tej chwili nie ma jednej skutecznej</p>	<p>Zależne jest to od stadium, ale najtańsze są cytostatyki, które niekoniecznie są skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach, a także opornych na leczenie</p>	<p>Wg mnie nie można określić jednoznacznie</p>	<p>Zależne od stadium choroby: miejscowe - sterydy, cytostatyki, beksaroten, imikwimod, naświetlania promieniami rtg, PUVA, Ogólne - elektronoterapia (TSEB), fototerapia, fototereza, leczenie beksarotene, interferonami, inhibitorami deacylazy histonów, metotreskat i in. cytostatyki.</p>
	<p>Dane szacunkowe jw. ( doświadczenia własne i kontakty zawodowe)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNa z PUVA poniżej 1%</li> <li>• Fotofereza pozaustrojowa 0%</li> <li>• Metotreksat – 1-2%</li> <li>• Bexaroten – poniżej 1%</li> <li>• HDACi* i/lub denileukin diftitoks* 0%</li> <li>• chemioterapia systemowa klasyczna–gdy</li> </ul>	<p>Nie ma terapii, która zastępuje bexaroten jw. W praktyce pacjent najczęściej otrzymuje chemioterapię systemową.</p>	<p>W zależności od stadium choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. metotreksat w niskich dawkach przewlekłe gdy przebieg mniej gwałtowny</li> <li>2. w przypadku gwałtownych progresji - chemioterapia systemowa (zasady jak w</li> </ol>	<p>Nie ma jednoznacznej odpowiedzi – porównywalne efekty terapii bexarotenem, IFNalfa, metotreksatem.</p>	<p>Leczenie I linii jak C84.0 stadium III,; Leczenie II linii: rekomenduje się łączenie z fotoferezą pozaustrojową i INFalfa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne nowych leków – rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii</li> <li>• chemioterapia systemowa</li> </ul>

	<p>nieskuteczne bexaroten i/lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd 0%</li> <li>• monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyną 30%, pegylowana liposomalna doksorubicyną 0%</li> <li>• polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny) 70%</li> <li>• allo-HSCT – poniżej 1%</li> </ul>		C84.0)		<p>klasyczna–gdy nieskuteczne bexaroten i/lub HDACi* i/lub denileukin difitoks*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd</li> <li>• monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyną, pegylowana liposomalna doksorubicyną</li> <li>• polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)</li> <li>• Allo-HSCT – głównie u młodych chorych, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFNa, beksarotenu, HDACi*, lub denileukin difitoks*</li> </ul>
---	--	--	--------	--	--

[Źródło: stanowiska ekspertów]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz stron internetowych stowarzyszeń naukowych odnaleziono 7 aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T. W poniższej tabeli zebrano najważniejsze zalecenia z odnalezionych dokumentów.

**Tabela 15. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie ziarniniaka grzybiastego i Choroby Sezary'ego**

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>Świat,</b></p> <p><b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network), <b>2014</b></p>	<p><b>W leczeniu MF/SS zastosowanie mają:</b></p> <p><b>A) Terapia miejscowa, skierowana na skórę:</b></p> <p><b>1. Lokalne (ograniczone) zmiany skórne</b>  Miejscowe kortykosteroidy  Miejscowa chemioterapia (mechloreteamina, karmustyna)  Lokalna radioterapia (8-36 Gy)  Miejscowe retinoidy (beksaroten, tezaroten)  Fototerapia (UVB, nbUVB, PUVA)  Imikwimod - miejscowo</p> <p><b>2. Ogólne zmiany skórne</b>  Miejscowe kortykosteroidy  Miejscowa chemioterapia (mechloreteamina, karmustyna)  Fototerapia (UVB, nbUVB, PUVA)  TSEBT (12-36 Gy) stosowany w przypadku ciężkich zmian skórnych</p> <p><b>B) Terapia układowa</b></p> <p><b>1. Kategoria A</b>  Retinoidy (beksaroten, kwasy <i>all-trans</i>-retinowe, izotretynoina [13-cis-kwas retinowy], acytretyna)  Interferon IFN-<math>\alpha</math> oraz IFN-<math>\gamma</math>  Inhibitory HDAC (vorinostat, romidepsin)  Fotofereza pozaustrojowa  Metotreksat (<math>\leq 100</math> mg/tydz)</p> <p><b>2. Kategoria B</b></p> <p><b>I linia leczenia</b>  Doksorubicyna liposomalna  Gemcytabine</p> <p><b>II linia leczenia</b>  chlorambucil, pentostatyna, etopozyd, cyklofosfamid, temozolomid, metotreksat (<math>\leq 100</math> mg/tydz), pralatreksat (niskie dawki)</p> <p><b>3. Kategoria C</b>  Doksorubicyna liposomalna  Gemcytabine  Romidepsin  Pralatreksat (niskie dawki)</p> <p><b>C) Terapia kombinowana</b></p> <p><b>1. Połączenie terapii miejscowej oraz układowej</b>  Fototerapia + retinoid  Fototerapia + IFN  Fototerapia + fotofereza  TSEBT + fotofereza</p> <p><b>2. Połączenie dwóch terapii układowych</b>  Retinoid + IFN  Fotofereza + retinoid  Fotofereza + IFN  Fotofereza + retinoid + IFN</p> <p><b>D) Alemtuzumab</b>  <b>E) Przeszczep allogeniczny</b>  <b>F) Udział w badaniu klinicznym</b></p>
<p><b>Europa,</b></p> <p><b>ESMO</b> (European Society for Medical Oncology), <b>2013</b></p>	<p><b>Rekomendowane schematy leczenia dla MF i jego wariantów:</b></p> <p><b>IA</b> terapia miejscowa, skierowana na skórę (miejscowe steroidy- monoterapia, PUVA, UVB, mechloreteamina, karmustyna)</p> <p><b>IB</b> terapia miejscowa (miejscowe steroidy - jako terapia wspomagająca, PUVA, UVB, mechloreteamina, karmustyna)</p> <p><b>IIB</b> j.w., dodatkowo rekomendowana jest lokalna radioterapia (TSEB)</p> <p>Pacjenci oporni na leczenie miejscowe – rekomendowane są: PUVA+ <math>\alpha</math>-interferon, PUVA+ retinoidy (w tym beksaroten), <math>\alpha</math>-interferon+ retinoidy, <math>\alpha</math>-interferon+ TSEB,</p> <p><b>IV</b> polichemioterapia systemowa, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna</p>

	<p><b>Rekomendowane schematy leczenia dla SS:</b></p> <p><b>I linia leczenia</b> ECP w monoterapii lub w połączeniu z <math>\alpha</math>-interferonem, retinoidami, TSEB lub PUVA. Chemioterapia (niskie dawki), chlorambucyl (niskie dawki) + prednizolon</p> <p><b>II linia leczenia</b> Metotreksat (niskie dawki), beksaroten, denileukin diftiox, alemtuzumab (niskie dawki), polichemioterapia</p>																												
<p><b>Niemcy,</b> <b>DCOG</b> (Dermatologic Cooperative Oncology Group), <b>2013</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="328 421 579 465">Stadium kliniczne</th> <th data-bbox="579 421 986 465">I LINIA LECZENIA</th> <th data-bbox="986 421 1444 465">II LINIA LECZENIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="328 465 579 533"><b>MF IA</b></td> <td data-bbox="579 465 986 533">Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm</td> <td data-bbox="986 465 1444 533">karmustyna – miejscowo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 533 579 600"><b>Unilesional MF, pagetoidreticulosis</b></td> <td data-bbox="579 533 986 600">Radioterapia lokalna <math>\geq 30</math> Gy</td> <td data-bbox="986 533 1444 600">PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 600 579 801"><b>MF IB-IIA</b></td> <td data-bbox="579 600 986 801">PUVA</td> <td data-bbox="986 600 1444 801">-PUVA+IFN-<math>\alpha</math>, -PUVA+beksaroten, -Beksaroten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 801 579 1093"><b>MF IIB</b></td> <td data-bbox="579 801 986 1093">- PUVA - PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/beksaroten/RT</td> <td data-bbox="986 801 1444 1093">- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inh bitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftiox - TSEBT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1093 579 1283"><b>MF III*</b></td> <td data-bbox="579 1093 986 1283">- PUVA - PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN-<math>\alpha</math>/metotreksat/beksaroten lub PUVA</td> <td data-bbox="986 1093 1444 1283">j.w.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1283 579 1328"><b>MF IVA</b></td> <td data-bbox="579 1283 986 1328">PUVA PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/beksaroten/RT</td> <td data-bbox="986 1283 1444 1328">j.w.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1328 579 1429"><b>MF IVB</b></td> <td data-bbox="579 1328 986 1429">-PUVA -PUVA+IFN-<math>\alpha</math>/ beksaroten - chlorambucil/steroid RT</td> <td data-bbox="986 1328 1444 1429">j.w. dodatkowo - CHOP polichemioterapia - alemtuzumab - fludarabina, kladrybina, cyklofosamid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1429 579 1780"><b>SS</b></td> <td data-bbox="579 1429 986 1780">- ECP, ECP+ PUVA/ IFN-<math>\alpha</math> i/lub beksaroten - PUVA+IFN-<math>\alpha</math>, i/lub beksaroten</td> <td data-bbox="986 1429 1444 1780">- chlorambucil/steroidy (schemat Winkelmann'a) - beksaroten - metotreksat (niskie dawki) - denileukin diftiox - TSEBT - alemtuzumab (i.v. /s.c.) - vorinostat, romidepsin - fludarabina, kladrybina, gemcytabina</td> </tr> </tbody> </table>	Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA	<b>MF IA</b>	Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm	karmustyna – miejscowo	<b>Unilesional MF, pagetoidreticulosis</b>	Radioterapia lokalna $\geq 30$ Gy	PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV	<b>MF IB-IIA</b>	PUVA	-PUVA+IFN- $\alpha$ , -PUVA+beksaroten, -Beksaroten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT	<b>MF IIB</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inh bitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftiox - TSEBT	<b>MF III*</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN- $\alpha$ /metotreksat/beksaroten lub PUVA	j.w.	<b>MF IVA</b>	PUVA PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	j.w.	<b>MF IVB</b>	-PUVA -PUVA+IFN- $\alpha$ / beksaroten - chlorambucil/steroid RT	j.w. dodatkowo - CHOP polichemioterapia - alemtuzumab - fludarabina, kladrybina, cyklofosamid	<b>SS</b>	- ECP, ECP+ PUVA/ IFN- $\alpha$ i/lub beksaroten - PUVA+IFN- $\alpha$ , i/lub beksaroten	- chlorambucil/steroidy (schemat Winkelmann'a) - beksaroten - metotreksat (niskie dawki) - denileukin diftiox - TSEBT - alemtuzumab (i.v. /s.c.) - vorinostat, romidepsin - fludarabina, kladrybina, gemcytabina	
Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA																											
<b>MF IA</b>	Miejscowe steroidy (klasy III-IV), PUVA/UVB – 311 nm	karmustyna – miejscowo																											
<b>Unilesional MF, pagetoidreticulosis</b>	Radioterapia lokalna $\geq 30$ Gy	PUVA miejscowo, steroidy - klasa III-IV																											
<b>MF IB-IIA</b>	PUVA	-PUVA+IFN- $\alpha$ , -PUVA+beksaroten, -Beksaroten - doustnie -Lokalna radioterapia -TSEBT																											
<b>MF IIB</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	- metotreksat (niskie dawki)+ RT - beksaroten- doustnie + RT - gemcytabina - doksorubicyna - inh bitory HDAC – SAHA, romidepsin - denileukin diftiox - TSEBT																											
<b>MF III*</b>	- PUVA - PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten - fotofereza - fotofereza/IFN- $\alpha$ /metotreksat/beksaroten lub PUVA	j.w.																											
<b>MF IVA</b>	PUVA PUVA+IFN- $\alpha$ /beksaroten/RT	j.w.																											
<b>MF IVB</b>	-PUVA -PUVA+IFN- $\alpha$ / beksaroten - chlorambucil/steroid RT	j.w. dodatkowo - CHOP polichemioterapia - alemtuzumab - fludarabina, kladrybina, cyklofosamid																											
<b>SS</b>	- ECP, ECP+ PUVA/ IFN- $\alpha$ i/lub beksaroten - PUVA+IFN- $\alpha$ , i/lub beksaroten	- chlorambucil/steroidy (schemat Winkelmann'a) - beksaroten - metotreksat (niskie dawki) - denileukin diftiox - TSEBT - alemtuzumab (i.v. /s.c.) - vorinostat, romidepsin - fludarabina, kladrybina, gemcytabina																											
<p><b>Polska,</b> <b>PUO</b> (Polska Unia Onkologii), <b>2013</b></p>	<p><b>MF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>We wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) zaleca się terapię jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie taką, która zwykle prowadzi do remisji zmian. Leczenie pierwszej linii prowadzone jest głównie przez lekarzy dermatologów. W przypadku pojedynczych zmian rumieniowych stosuje się <u>miejscowo glikokortykosteroidy klasy I</u> (dipropionian betametazonu w stężeniu 0,05% lub pirośluzan mometazonu w stężeniu 0,1%), <u>cytostatyki</u>, takie jak mechlerotamina (nitrogranulogen mustard) w postaci maści lub roztworu 10–20 mg/1 ml 1 raz dziennie lub karmustyna (BCNU) w formie 20–40-procentowej maści lub roztworu 10 mg/60 ml 95-procentowego alkoholu 1 raz dziennie. Jeśli zmiany skórne mają charakter rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, zaleca się terapię <u>PUVA</u> (psolaren + fototerapia UVA), UVB i UVA. W przypadku wczesnej fazy MF, kiedy nie występują jeszcze wydatne zmiany naciekowe czy guzy, można stosować terapię <u>UVB</u> o szerokim (300–320 nm) lub wąskim (311 nm) paśmie promieniowania. Terapia UVB jest lepiej tolerowana przez</li> </ul>																												

	<p>chorych, bo nie wymaga stosowania psolarenów, ale ma mniejszą skuteczność w porównaniu z PUVA. Skuteczność terapii PUVA można zwiększyć, <u> dodając w leczeniu drugiej linii retinoidy (acitretin, izotretinoina), reksynoidy (beksaroten) lub IFN-α w dawce 3–5 MU dziennie. W przypadku przeciwwskazań do terapii PUVA należy rozważyć zastosowanie napromieniania elektronami całego ciała (TSEB). W przypadku zmian bardziej zaawansowanych i/lub guzowatych należy rozważyć radioterapię promieniami X.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z MF w stopniu IIB–IVB wykazano, że zastosowanie chemioterapii nie prowadzi do przedłużenia OS, dlatego też zaleca się w pierwszej linii leczenia stosowanie <u>IFN-α i beksarotenu</u> w dawkach jak w stadiach mniej zaawansowanych. Rekomendowaną opcją terapeutyczną u tych chorych jest <u>próba leczenia w ramach badań klinicznych</u> przed wdrożeniem systemowej chemioterapii. W leczeniu drugiej linii chorych na MF można również zastosować <u>doustny MTX</u> w dawce 20–30 mg tygodniowo, do dawki maksymalnej 75 mg na tydzień. Lek ten można łączyć z <u>glikokortykosteroidami, PUVA</u> czy <u>IFN-α</u>.</li> <li>• U pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii <u>PUVA w skojarzeniu z beksaroteniem, IFN-α lub MTX</u>. Wykazano, że stosowanie chemioterapii u chorych w zaawansowanym stadium MF nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia, dlatego też zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania, takich jak <u>beksaroten, IFN-α czy denileukin diftiox</u>. W ostatnim czasie wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACi) w leczeniu chorych z MF. Dwa spośród HDACi — <u>worinostat i depsipeptyd</u> — zostały zatwierdzone przez Food and Drug Administration (FDA) do stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia chorych na MF. W przypadku braku skuteczności lub dostępności wymienionego leczenia zaleca się stosowanie chemioterapii. U chorych z wolną progresją choroby można rozpocząć leczenie od doustnego <u>chlorambucylu</u> w dawce 4 mg/dobę lub <u>etopozydu</u> w dawce 50 mg/ /dobę. Czas stosowania doustnej chemioterapii zależy od jej tolerancji i skuteczności.</li> <li>• U chorych z gwałtowną progresją MF zaleca się rozpoczynanie monochemioterapii dożylnej przy użyciu <u>gemcytabiny</u> (6 cykli 1200 mg/m<sup>2</sup> i.v. tygodniowo) lub <u>liposomalnej doksorubicyny</u> (40 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 raz w miesiącu; forma pegylowana w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 raz w miesiącu).</li> <li>• <u>Polichemioterapia</u> powinna być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, głównie u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (stopnie IVA–IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza. Zastosowanie polichemioterapii, na przykład schematu CHOP, EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatina, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizolon) czy kładrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie odpowiedzi, ale jest ona zwykle krótkotrwała. Należy podkreślić, że stosowanie analogów zasad purynowych (kladrybina, fludarabina) i polichemioterapii u chorych z MF i SS wiąże się z dużym ryzykiem immunosupresji i mielosupresji oraz zwiększoną podatnością na infekcje. W przypadku rozpadu guzów, wskazane jest stosowanie doustnej profilaktyki antybiotykowej. Miejscowo na owrzodzenia zaleca się używanie jedynie środków antyseptycznych, na przykład dichlorowodoru oktenidyny w płynie. Należy unikać miejscowego stosowania antybiotyków ze względu na szybki rozwój oporności.</li> <li>• Jedyną możliwością wyleczenia MF, w szczególności u młodych chorych, daje <u>allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) transplantation</u>.</li> </ul> <p><b>SS:</b> Leczeniem z wyboru u chorych z SS jest <u>fotofereza pozaustrojowa (ECP)</u>, często w połączeniu z <u>beksaroteniem lub IFN-α</u>, która pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR + PR) u 30–80% chorych, w tym CR obserwuje się u 14–25% chorych. Podobnie jak w zaawansowanych postaciach MF, zaleca się rozpoczęcie leczenia systemowego od leków o innym mechanizmie działania, takich jak <u>IFN-α, beksaroten, romidepsin czy denileukin diftiox</u>. Zasady stosowania chemioterapii systemowej są podobne jak w MF. U chorych z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od <u>MTX</u> w dawce 15–25 mg raz na tydzień lub chlorambucylu w dawce 2–4 mg/dobę. Małe dawki MTX są dobrze tolerowane i można je podawać długotrwale przez kilka lat. U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się <u>monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną</u>. U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania <u>allo-HSCT</u>, zanim zastosuje się agresywniejszą chemioterapię.</p>	
<p><b>USA,</b> <b>USCLC</b> (United States Cutaneous Lymphoma Consortium), <b>2011</b></p>	<p><b>I LINIA LECZENIA</b></p> <p><u>Terapia systemowa - monoterapia</u></p> <p>ECP</p> <p>IFN-α</p> <p>beksaroten</p> <p>metotreksat (niskie dawki)</p> <p>denileukin diftiox (+kortykosteroidy)</p> <p><u>Terapia skojarzona: systemowa + miejscowa</u></p> <p>- IFN-α lub IFN-γ + PUVA lub iperyt azotowy - miejscowo</p> <p>- metotreksat (niskie dawki) + iperyt azotowy miejscowo</p> <p>- beksaroten + PUVA</p> <p>- immunomodulatory (ECP, lub IFN-α/ IFN-γ beksaroten pojedynczo lub w kombinacji) + TSEBT</p>	<p><b>II LINIA LECZENIA</b></p> <p><u>Terapia systemowa</u></p> <p>-Alemtuzumab</p> <p>-Chlorambucil + kortykosteroid</p> <p>-Liposomalna doksorubicyna</p> <p>-HDAC inhibitors (Vorinostat, Romidepsin)</p> <p>-Gemcytabina</p> <p>-pentosatin</p> <p>-methotrexate (wysokie dawki 100 mg/tydz.)</p> <p>-Fludarabina</p> <p>-cyclofosfamid</p> <p>-Mechloretramina</p> <p>-transplantacja allogeniczna</p>



	<p><u>Połączenie dwóch terapii systemowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFN-α + beksaroten</li> <li>- ECP + beksaroten lub IFN-α/ IFN-γ/ MTX(niskie dawki)/</li> <li>- metotreksat (niskie dawki) + IFN-α</li> </ul>		<p>-badania kliniczne</p>
<p><b>Polska,</b> <b>PLRG</b> (Polska Grupa Badawcza Chłoniaków), <b>2010</b></p>	<p><b>Stadium kliniczne</b></p>	<p><b>I LINIA LECZENIA</b></p>	<p><b>II LINIA LECZENIA</b></p>
<p><b>IA-IIA MF</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy),</li> <li>• PUVA ± retinoidy / reksinoidy</li> <li>• UVB 2-3/tydz.</li> <li>• beksaroten miejscowo</li> <li>• karmustyna miejscowo</li> <li>• radioterapia zlokalizowana</li> <li>• terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>beksaroten</u> doustnie w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> p.c.</li> <li>• monoterapia IFN-α – w dawce 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA, retinoidami i reksinoidami</li> <li>• małe dawki MTX p.o. – 20–30 mg tygodniowo (do dawki 75 mg tygodniowo); skuteczne u pacjentów z towarzyszącym lymphomatoid papulosis; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA i IFN-α</li> <li>• worinostat* – można łączyć ze steroidami, PUVA i IFN-α, a także chemioterapią</li> <li>• denileukin diftitoks* – najczęściej po nieskutecznej terapii beksaroteniem i/lub HDACi*; u pacjentów, u których komórki chłoniakowe wykazują ekspresję CD25</li> <li>• nowe leki w trakcie badań klinicznych; w stadiach IA–IIA nie należy wdrażać chemioterapii, jeśli wydaje się to konieczne, należy spróbować zakwalifikować pacjenta do badania klinicznego</li> </ul>	
<p><b>IIB MF</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN-α – może być łączony z PUVA, retinoidami, <u>beksaroteniem</u>, MTX</li> <li>• napromienianie elektronami całego ciała (TSEB) lub naświetlania promieniowaniem X (6–10 tygodni terapii)</li> <li>• fototerapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA) – jak w stadium IA–IIA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>beksaroten</u> – jak w stadium IA–IIA</li> <li>• worinostat* – jak w stadium IA–IIA</li> <li>• romidepsin*</li> <li>• denileukin diftitoks* – jak IA–IIA</li> <li>• badania kliniczne nowych leków, jeśli powyższe są nieskuteczne (przed wdrożeniem chemioterapii)</li> <li>• chemioterapia – jeśli nieskuteczne są: beksaroten i/lub HDACi*, i/lub denileukin diftitoks* <ul style="list-style-type: none"> <li>– monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd</li> <li>– monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna</li> </ul> </li> <li>• transplantacja szp ku – u wybranych pacjentów</li> </ul>	
<p><b>III MF + SS III - IVA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fotoforeza pozaustrojowa – powinna być rozważana u pacjentów z zespołem Sézary'ego; często łączona z doustnymi steroidami, IFN-α, <u>beksaroteniem</u> oraz MTX; czas leczenia: wiele tygodni–miesiące</li> <li>• IFN-α – 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA (nie rekomenduje się leczenia fototerapią PUVA oddzielnie; naświetlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, <u>beksaroteniem</u> i fotoforezą pozaustrojową</li> <li>• MTX – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>beksaroten</u> – jak w stopniach mniej zaawansowanych; rekomenduje się łączenie z fotoforezą pozaustrojową i INF-α</li> <li>• worinostat* – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li> <li>• romidepsin*</li> <li>• denileukin diftitoks* – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li> <li>• badania kliniczne nowych leków – rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii</li> <li>• chemioterapia – u pacjentów z SS: po beksarotenie i/lub HDACi* i/lub denileukin diftitoks* <ul style="list-style-type: none"> <li>– monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd</li> <li>– monoterapia i.v.: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna</li> <li>– polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)</li> </ul> </li> <li>• transplantacja szp ku – głównie u młodych chorych, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN-α, beksarotenu, HDACi* lub denileukin diftitoksu*</li> </ul>	
<p><b>IVA i B MF</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• napromienianie elektronami całego ciała (TSEB) i/lub radioterapia fotonami X</li> <li>• chemioterapia: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>beksaroten</u> – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li> <li>• IFN-α – 3–5 MU dziennie; można łączyć z fototerapią PUVA (nie rekomenduje się leczenia PUVA oddzielnie; naświetlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, <u>beksaroteniem</u> i fotoforezą pozaustrojową; rekomendowane dla pacjentów, którzy nie tolerują chemioterapii</li> </ul>	

	<p>w monoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• worinostat*, romidepsin* – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li> <li>• badania kliniczne nowych leków</li> <li>• małe dawki MTX – w dawkach jak w mniej zaawansowanych stopniach; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA</li> <li>• denileukin diftitoks* – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li> <li>• chemioterapia:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd</li> <li>– monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna</li> <li>– polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)</li> </ul> </li> <li>• transplantacja szp ku – wskazania jak w stopniu III</li> </ul> <p>*lek dostępny w Polsce tylko w imporcie docelowym</p>																		
<p><b>Świat,</b> <b>WHO-EORTC</b> (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), <b>2006</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium kliniczne</th> <th>I LINIA LECZENIA</th> <th>II LINIA LECZENIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>MF IA, IB, IIA</b></td> <td>Miejscowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), nitrogranulogen, karmustyna, PUVA, UVB, terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i>)</td> <td>beksaroten doustnie, IFN-α (monoterapia), denileukin diftitox, metotreksat  (niskie dawki), romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, IFN-α + PUVA, retinoidy +PUVA, beksaroten + PUVA</td> </tr> <tr> <td><b>MF IIB</b></td> <td>PUVA+IFN-α, retinoidy +IFN-α, PUVA+retinoidy</td> <td>beksaroten, chemioterapia systemowa, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin diftitox</td> </tr> <tr> <td><b>MF III</b></td> <td>PUVA+IFN-α, IFN-α, metotreksat, PUVA+ retinoidy, pozaustrojowa fotoforeza (ECP)</td> <td>beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin diftitox, chemioterapia systemowa</td> </tr> <tr> <td><b>MF IVA i B</b></td> <td>chemioterapia systemowa, TSEB, powierzchniowa X-radioterapia, beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib  denileukin diftitox, IFN-α, alemtuzumab, metotreksat (niskie dawki)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>SS</b></td> <td>ECP, INF-α, denileukin diftitox, chlorambucil + prednizolon</td> <td>Beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, alemtuzumab, metotreksat, chemioterapia systemowa</td> </tr> </tbody> </table>	Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA	<b>MF IA, IB, IIA</b>	Miejscowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), nitrogranulogen, karmustyna, PUVA, UVB, terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i> )	beksaroten doustnie, IFN-α (monoterapia), denileukin diftitox, metotreksat  (niskie dawki), romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, IFN-α + PUVA, retinoidy +PUVA, beksaroten + PUVA	<b>MF IIB</b>	PUVA+IFN-α, retinoidy +IFN-α, PUVA+retinoidy	beksaroten, chemioterapia systemowa, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin diftitox	<b>MF III</b>	PUVA+IFN-α, IFN-α, metotreksat, PUVA+ retinoidy, pozaustrojowa fotoforeza (ECP)	beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin diftitox, chemioterapia systemowa	<b>MF IVA i B</b>	chemioterapia systemowa, TSEB, powierzchniowa X-radioterapia, beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib  denileukin diftitox, IFN-α, alemtuzumab, metotreksat (niskie dawki)		<b>SS</b>	ECP, INF-α, denileukin diftitox, chlorambucil + prednizolon	Beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, alemtuzumab, metotreksat, chemioterapia systemowa
Stadium kliniczne	I LINIA LECZENIA	II LINIA LECZENIA																	
<b>MF IA, IB, IIA</b>	Miejscowe glikokortykosteroidy (z najsilniejszej grupy), nitrogranulogen, karmustyna, PUVA, UVB, terapia TSEB (ang. <i>total skin electron beam therapy</i> )	beksaroten doustnie, IFN-α (monoterapia), denileukin diftitox, metotreksat  (niskie dawki), romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, IFN-α + PUVA, retinoidy +PUVA, beksaroten + PUVA																	
<b>MF IIB</b>	PUVA+IFN-α, retinoidy +IFN-α, PUVA+retinoidy	beksaroten, chemioterapia systemowa, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin diftitox																	
<b>MF III</b>	PUVA+IFN-α, IFN-α, metotreksat, PUVA+ retinoidy, pozaustrojowa fotoforeza (ECP)	beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, denileukin diftitox, chemioterapia systemowa																	
<b>MF IVA i B</b>	chemioterapia systemowa, TSEB, powierzchniowa X-radioterapia, beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib  denileukin diftitox, IFN-α, alemtuzumab, metotreksat (niskie dawki)																		
<b>SS</b>	ECP, INF-α, denileukin diftitox, chlorambucil + prednizolon	Beksaroten, romidepsin, vorinostat, panobinostat, bortezomib, alemtuzumab, metotreksat, chemioterapia systemowa																	

Zgodnie z aktualnymi obwieszczeniami Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r., we wskazaniu C84.0 i C84.1, w ramach katalogu chemioterapii nowotworów, refundowane są:

- asparaginasum
- bleomycin sulphate
- carboplatinum
- chlorambucilum
- cisplatinum
- cladribinum
- cyklofosfamidum
- cytarabinum
- cytarabinum depocyste
- dacarbazinum
- doxorubicinum
- doxorubicinum liposomanum (forma niepegylowana) (nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: Choroba wieńcowa, łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%, cukrzyca insulinozależna, utrwalone migotanie

przedsionków, arytmia komorowa, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, nadciśnienie tętnicze z powikłaniami, przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej  $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ; z uwzględnieniem przeciwwskazań: objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), dysfunkcja skurczowa lewej komory serca  $\text{EF} < 40\%$ , przebyty zawał serca  $< 6$  tygodni, udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10)

- epirubicinum
- etoposidum
- fludarabinum
- gemcytabinum (obwodowy i skórny chłoniak z komórek t w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego)
- ifosfamidum
- interferon alfa-2a
- interferon alfa-2b
- melphalanum
- mercaptopurinum
- methotrexatum
- pegaspargasum
- thiotepum
- tioguaninum
- vinblastinum
- vincristinum

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. ([http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/56/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/56/akt.pdf))]

W poniższej tabeli zestawiono dane NFZ w zakresie sfinansowanych ze środków publicznych substancji czynnych z katalogu chemioterapii dla rozpoznania C84.0 i C84.1, w latach 2010-2014 (I połowa). Z przytoczonych informacji wynika, iż najczęściej w ocenianych wskazaniach stosowano: interferon alfa, poza tym: doxorubicynę, metotreksat, gemcytabinę, cyklofosamid, winkrystynę. Sposób przedstawienia danych nie pozwala jednak stwierdzić, czy leki były podawane w mono- czy politerapii, a także w której linii leczenia.

Tabela 16. Finansowanie leków we wskazaniach C84.0 i C84.1 w ramach chemioterapii w latach 2010-2014

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Wartość 1 jedn. rozliczeniowej
<b>2010</b>	<b>70</b>		<b>98 167,91 zł</b>	
<b>C84.0</b>	<b>50</b>	<b>7 224,8</b>	<b>72 248,40 zł</b>	<b>1 229,01 zł</b>
CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	38,5	384,75 zł	0,51 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	99,6	996,32 zł	0,77 zł
DOXORUBICINI LIPOSOMANI PEGYLOWANA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	1 019,2	10 192,40 zł	127,41 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	143,4	1 434,05 zł	14,96 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10,7	107,10 zł	0,51 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	24,0	239,91 zł	8,00 zł
FLUDARABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	658,2	6 581,52 zł	109,69 zł
IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	34,7	346,50 zł	0,03 zł
INTERFERON ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	432,0	4 320,00 zł	80,00 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO	11	1 862,9	18 629,13 zł	241,26 zł

we wskazaniu: C84.0 (Ziarniniak grzybiasty), C84.1 (Choroba Sezary'ego)

(PARENTERAL) - 1000000 J.M.				
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	10	2 779,3	27 792,65 zł	344,61 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	14,2	141,90 zł	0,04 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	0,1	1,49 zł	0,10 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	6,4	63,84 zł	4,81 zł
VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	44,2	441,67 zł	8,71 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	57,5	575,18 zł	287,59 zł
<b>C84.1</b>	<b>20</b>		<b>25 919,51 zł</b>	
CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	263,5	2 635,16 zł	263,52 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	31,4	313,60 zł	0,14 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	26,7	267,03 zł	2,97 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10,2	102,00 zł	1,02 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	734,1	7 341,25 zł	138,41 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	931,5	9 314,57 zł	222,05 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	453,1	4 531,41 zł	80,56 zł
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	1	79,5	794,91 zł	23,66 zł
MITOXANTRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	42,3	422,71 zł	21,14 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	2,4	24,32 zł	1,01 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	17,3	172,55 zł	86,28 zł
<b>2011</b>	<b>71</b>		<b>118 862,37 zł</b>	
<b>C84.0</b>	<b>61</b>		<b>105 965,74 zł</b>	
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	67,0	670,30 zł	0,24 zł
DARBEPOETIN ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0,001 MG	1	375,0	3 750,00 zł	7,50 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	115,4	1 153,67 zł	19,78 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	715,6	7 156,04 zł	107,36 zł
FLUDARABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	3	1 444,3	14 442,78 zł	142,58 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	17	6 555,4	65 554,40 zł	690,29 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	7	785,4	7 854,44 zł	262,93 zł
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	1	29,0	289,88 zł	8,53 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	9,8	97,90 zł	0,02 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	3,9	38,71 zł	0,08 zł

we wskazaniu: C84.0 (Ziarniniak grzybiasty), C84.1 (Choroba Sezary'ego)

METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	2,2	22,28 zł	0,40 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	6,4	63,84 zł	3,04 zł
PEGFILGRASTIM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	380,0	3 800,00 zł	633,33 zł
VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	10,9	109,46 zł	10,95 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	23,0	230,07 zł	115,04 zł
VINORELBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	73,2	731,97 zł	16,27 zł
<b>C84.1</b>	<b>10</b>		<b>12 896,62 zł</b>	
CHLORAMBUCILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	1,7	16,92 zł	4,23 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	9,6	96,00 zł	0,08 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	15,8	158,24 zł	1,98 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	183,0	1 829,86 zł	1 829,86 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	1 067,4	10 673,99 zł	151,05 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	1,2	12,16 zł	1,52 zł
VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10,9	109,46 zł	10,95 zł
<b>2012</b>	<b>106</b>		<b>114 042,10 zł</b>	
<b>C84.0</b>	<b>79</b>		<b>99 616,11 zł</b>	
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	129,2	1 292,00 zł	0,13 zł
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	1,9	18,78 zł	1,25 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	325,8	426,58 zł	0,36 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	112,3	325,89 zł	5,23 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	7,7	76,50 zł	0,51 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	179,7	1 797,18 zł	59,91 zł
IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	19,8	198,00 zł	0,10 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	31	43 744,2	62 232,39 zł	1 007,99 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	14	4 863,7	32 324,04 zł	689,78 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	6,6	66,00 zł	0,03 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4	27,5	40,34 zł	0,30 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	30,3	303,44 zł	0,20 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	10	26,4	105,78 zł	13,22 zł
VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	184,9	184,90 zł	18,49 zł

we wskazaniu: C84.0 (Ziarniniak grzybiasty), C84.1 (Choroba Sezary'ego)

VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	109,3	109,27 zł	54,64 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	11,5	115,04 zł	57,52 zł
<b>C84.1</b>	<b>27</b>		<b>14 426,00 zł</b>	
CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	598,5	2 150,87 zł	358,48 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	197,2	391,60 zł	0,21 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	17,8	178,02 zł	1,98 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	2 944,7	2 944,66 zł	36,88 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	4	2 658,4	4 833,48 zł	92,87 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	1 002,5	3 721,31 zł	213,15 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	90,5	102,40 zł	13,22 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	2,4	2,38 zł	0,07 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	9,5	15,01 zł	1,82 zł
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	8,6	86,28 zł	57,52 zł
<b>2013</b>	<b>99</b>		<b>131 913,80 zł</b>	
<b>C84.0</b>	<b>64</b>		<b>113 612,10 zł</b>	
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	6	1 347,0	1 347,00 zł	0,96 zł
DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	1	7 212,1	7 212,10 zł	14 424,20 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	1 098,0	1 098,03 zł	14,84 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	4	6 746,9	6 746,86 zł	218,18 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	24	96 172,5	96 172,46 zł	1 320,96 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	5	94,0	93,98 zł	0,62 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	35,5	35,49 zł	4,44 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	906,2	906,16 zł	425,61 zł
<b>C84.1</b>	<b>35</b>		<b>18 301,71 zł</b>	
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	165,9	165,94 zł	0,55 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	6	1 336,4	1 336,36 zł	0,46 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	189,6	189,57 zł	2,47 zł
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	323,6	323,55 zł	3,60 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	366,4	366,40 zł	0,61 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	2 184,0	2 184,00 zł	59,56 zł
FLUDARABINI PHOSPHAS - P - POZAJELITOWO	1	490,9	490,86 zł	4,91 zł

we wskazaniu: C84.0 (Ziarniniak grzybiasty), C84.1 (Choroba Sezary'ego)

(PARENTERAL) - 1 MG				
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	175,0	175,00 zł	0,10 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	6 042,0	6 041,99 zł	358,04 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	6 646,0	6 645,95 zł	80,56 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	144,2	144,18 zł	0,24 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	9	54,7	54,75 zł	3,84 zł
VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	45,8	45,79 zł	4,58 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	137,4	137,38 zł	82,43 zł
<b>2014</b>	<b>40</b>		<b>25 285,83 zł</b>	
<b>C84.0</b>	<b>36</b>		<b>21 750,67 zł</b>	
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	150,0	150,02 zł	0,12 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	130,6	130,62 zł	1,63 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	89,0	88,98 zł	2,97 zł
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	638,3	638,30 zł	0,55 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	16	20 542,1	20 542,15 zł	359,43 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4	76,4	76,39 zł	0,61 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	15,3	15,34 zł	1,92 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	108,9	108,86 zł	54,43 zł
<b>C84.1</b>	<b>4</b>		<b>3 535,16 zł</b>	
BLEOMYCINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	408,2	408,24 zł	27,22 zł
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	1 007,0	1 007,00 zł	16,78 zł
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	2 114,6	2 114,63 zł	23,50 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	5,3	5,29 zł	0,53 zł
			<b>488 272,01 zł</b>	

[Źródło: korespondencja NFZ]

W poniższej tabeli zestawiono dane NFZ w zakresie sfinansowanych ze środków publicznych substancji czynnych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej dla rozpoznania C84.0 i C84.1, w latach 2010-2014 (I połowa). Z przytoczonych informacji wynika, iż w pojedynczych przypadkach w ocenianych wskazaniach stosowano: doxorubicynę liposomalną, gemcytabinę i alemtuzumab.

**Tabela 17. Finansowanie leków we wskazaniach C84.0 i C84.1 w latach 2010-2014 w ramach świadczenia CHN (brak wniosków na poniższe produkty w roku 2014)**

Lek	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów - zgoda	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
<b>2010</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>27 739,98 zł</b>

<b>C84.0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>27 739,98 zł</b>
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	2	1	5	4	27 739,98 zł
<b>C84.1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,00 zł</b>
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	1	0	1	0	0,00 zł
<b>2011</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>45 997,38 zł</b>
<b>C84.0</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>45 997,38 zł</b>
CAELYX (doksorubicyna liposomalna)	1	1	1	1	27 005,07 zł
GEMZAR LZ (gemcytabina)	5	4	5	4	2 181,60 zł
GITRABIN (gemcytabina)	1	1	1	1	4 636,47 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	1	1	1	1	12 174,24 zł
<b>C84.1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,00 zł</b>
MABCAMPATH (alemtuzumab)	1	0	1	0	0,00 zł
<b>2012</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>77 106,40 zł</b>
<b>C84.0</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>76 700,32 zł</b>
GEMZAR LZ (gemcytabina)	3	3	4	4	4 620,78 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	7	7	8	8	72 079,54 zł
<b>C84.1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>406,08 zł</b>
GEMZAR LZ (gemcytabina)	1	1	1	1	406,08 zł
<b>2013</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>111 295,83 zł</b>
<b>C84.0</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>52 326,63 zł</b>
CAELYX (doksorubicyna liposomalna)	1	0	1	0	0,00 zł
GEMBIN (gemcytabina)	2	2	3	3	5 929,20 zł
GEMCIT (gemcytabina)	1	1	1	1	386,70 zł
MYOCET (doksorubicyna liposomalna)	3	3	4	4	46 010,73 zł
<b>C84.1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>58 969,20 zł</b>
CAELYX (doksorubicyna liposomalna)	1	1	2	2	58 386,00 zł
GEMCITABIN –EBEWE (gemcytabina)	1	1	1	1	583,20 zł
<b>Suma</b>					<b>262 139,59 zł</b>

[Źródło: korespondencja NFZ]

### Podsumowanie analizy komparatorów

W odnalezionych wytycznych klinicznych beksaroten, wymieniany jest bezpośrednio obok IFN- $\alpha$ , innych retinoidów (np. izotretinoina, acytretyna), romidepsinu, vorinostatu 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 w Polsce 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.



Tabela 18. Podstawowe informacje o terapiach opcjonalnych

	denileukin diftitoks	vorinostat	romidepsin	IFN- $\alpha$ 2a	IFN- $\alpha$ 2b	izotretinoina	acytretyna
Nazwa handlowa	Ontak	Zolinza	Istodax	Roferon-a	IntronA	Isoderm	Neotigason, Acitren
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX29	Inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX38	Inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX39	Leki immunostymulujące, Interferony, kod ATC: L 03 AB 04	interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05	leki przeciwtrądzikowe do stosowania ogólnego Kod ATC: D10 B A01	Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego z grupy retinoidów. Kod ATC: D 05 BB 02
Mechanizm działania	ludzka interleukina-2 (IL-2) połączona z toksyną błoniczą (denileukin diftitox), reagująca z receptorem IL-2	inhibitor deacetylazy histonowej	inhibitor deacetylazy histonowej	Wykazano, że Roferon-A posiada wiele właściwości naturalnego, ludzkiego alfa-interferonu. Produkt Roferon-A wywiera działanie przeciwwirusowe poprzez wywoływanie w komórkach stanu oporności na zakażenie wirusami oraz modulowanie efektorowej części układu immunologicznego, odpowiedzialnej za neutralizację wirusów lub eliminację zakażonych wirusami komórek. Mechanizm przeciwnowotworowego działania produktu Roferon-A nie został dotąd poznany. Jednakże, różnorodne zmiany opisywano w ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem produktu Roferon-A: w komórkach HT 29 stwierdzono wyraźne zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek.	Wykazano, że Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki.  Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na	Izotretinoina jest stereoisomerem kwasu all-trans-retynowego (tretynoiny).  Dokładny mechanizm działania izotretynoiny nie został jeszcze szczegółowo wyjaśniony. Stwierdzono jednak, że poprawa obrazu klinicznego w przebiegu ciężkiego trądziku jest związana z hamowaniem aktywności gruczołów łojowych oraz histologicznie potwierdzonym zmniejszeniem gruczołów łojowych. Ponadto stwierdzono, że izotretinoina działa przeciwzapalnie na skórę.	Badania przedkliniczne tolerancji acytretyny potwierdziły brak istotnego działania mutagennego i rakotwórczego ani nie uzyskano żadnych dowodów na bezpośrednią hepatoksytyczność. Acytretyna wykazywała silne działania teratogenne u zwierząt. Badania kliniczne potwierdziły, że acytretyna w przypadku stosowania w łuszczycy i zaburzeniach rogowacenia skóry, doprowadza do normalizacji procesów różnicowania i rogowacenia komórek skóry, natomiast działania niepożądane były na ogół tolerowane.  Acytretyna działa wyłącznie objawowo, mechanizm jej działania jak dotąd jest niejasny.

<p><b>Wskazania zarejestrowane</b></p>	<p>- <u>oporne lub nawracające chłoniaki skórne z limfocytów T (MF)</u></p>	<p>- <u>chłoniaki skórne z limfocytów T</u></p>	<p>- <u>chłoniaki skórne z limfocytów T (MF)</u> oraz chłoniaki strefy brzeżnej</p>	<p>- białaczka włochatokomórkowa,</p> <p>- pacjenci z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposiego, bez objawów uogólnionych, u których liczba limfocytów CD4 wynosi &gt; 250 komórek/mm<sup>3</sup></p> <p>- przewlekła faza białaczki szpikowej przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia.</p> <p>- <u>chłoniaki skórne z limfocytów T. Interferon alfa-2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym procesem chorobowym, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego.</u></p> <p>- dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa, tzn. tych, u których wyniki oznaczeń HBV DNA lub HbeAg są dodatnie,</p> <p>- dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki</p>	<p>działanie terapeutyczne interferonu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B</li> <li>• Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C</li> <li>• Białaczka włochatokomórkowa</li> <li>• Przewlekła białaczka szpikowa</li> <li>• Szpiczak mnogi</li> <li>• Chłoniak grudkowy</li> <li>• Rakowiak</li> <li>• Czerniak złośliwy</li> </ul>	<p>Ciężkie postaci trądziku (jak trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn), oporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo.</p>	<p>Ciężkie postaci łuszczycy, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycza erytrodermiczna,</li> <li>• uogólniona lub miejscowa łuszczycza krostkowa.</li> </ul> <p>Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wrodzona rybia łuska,</li> <li>• łupież czerwony mieszkowy,</li> <li>• choroba Dariera,</li> <li>• inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia</li> </ul>

				<p>oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chłoniaki niezłośliwych typu grudkowego,</li> <li>- zaawansowane stadium raka nerki,</li> <li>- pacjenci z czerniakiem złośliwym w II stopniu zaawansowania wg AJCC, u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby</li> </ul>			
<b>Dawkowanie i sposób podawania w ocenianym wskazaniu</b>	<p>Lek podaje się przez infuzję dożylną. Stężenie leku musi wynosić co najmniej 15 mikrogramów / ml w trakcie wszystkich etapów przygotowania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 9 lub 18 mikrogramów / kg dziennie, przyjmowanego przez 15 minut lub dłużej, przez 5 kolejnych dni co 3 tygodnie.</p>	<p>Zalecana dawka wynosi 400 mg doustnie, raz na dobę z jedzeniem. Dawkę można zmniejszyć do 300 mg raz na dobę, z dalszym ograniczeniem do 300 mg raz na dobę przez 5 kolejnych dni w każdym tygodniu, w razie potrzeby. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak nie ma dowodów z postępującej choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p>	<p>Lek podaje się dożylnie; odtworzony roztwór rozcieńcza się w 500 ml chlorku sodu 0,9% i podaje w ciągu 4 godzin. Początkowa dawka wynosi 14 mg / m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 w 28-dniowym cyklu. Leczenie powinno być wstrzymane w przypadku ciężkiej toksyczności hematologicznej lub umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności pozahematologicznej, z wyjątkiem łysienia. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo istnieje korzyść z leczenia i toksyczność jest</p>	<p>Nie ustalono optymalnego dawkowania w tym wskazaniu.</p> <p>Dawka początkowa: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wzrastającej do 18 milionów j.m. na dobę przez 12 tygodni u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zalecany jest następujący schemat zwiększania dawki:</p> <p>Dni 1-3 3 miliony j.m. na dobę</p> <p>Dni 4-6 9 milionów j.m. na dobę</p> <p>Dni 7-84 18 milionów</p>	Brak w ChPL	Brak w ChPL	Brak w ChPL

			akceptowalna.	<p>j.m. na dobę</p> <p>Dawka podtrzymująca: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych trzy razy w tygodniu w maksymalnej tolerowanej przez chorego dawce, ale nie większej niż 18 milionów j.m.</p> <p>Czas trwania leczenia: Pacjent powinien być leczony przez minimum 8, a najlepiej 12 tygodni, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać je u tych, u których nie uzyskano odpowiedzi. Minimalny czas leczenia pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, powinien wynosić 12 miesięcy, aby zmaksymalizować szansę na uzyskanie odpowiedzi całkowitej i zwiększyć szansę na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono przez okres do 40 kolejnych miesięcy. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A w leczeniu pacjentów chorych na chłoniaki skórne z limfocytów T.</p> <p>Uwaga: U około 40% pacjentów z CTCL nie obserwuje się</p>			
--	--	--	---------------	--	--	--	--

				<p>obiektywnej odpowiedzi ze strony guza na leczenie. Częściowe odpowiedzi obserwuje się zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy, a całkowite w ciągu 6 miesięcy, chociaż czasami może upłynąć ponad rok do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.</p>			
<b>Przeciwwskazania</b>	bd	bd	bd	<p>Roferon-A jest przeciwwskazany u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniej występującą nadwrażliwością na rekombinowany interferon alfa-2a lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>- ciężkimi chorobami serca obecnie lub w przeszłości. Nie wykazano bezpośredniego kardiotoksycznego działania produktu Roferon-A, lecz jest prawdopodobne, że ostre samoograniczające objawy toksyczności (tj. gorączka, dreszcze), często związane z podawaniem produktu, mogą spowodować zaostrzenie wcześniej występujących dolegliwości ze strony serca,</li> <li>- ciężką niewydolnością nerek, wątroby lub szpiku,</li> <li>- napadami drgawek nie poddającymi się leczeniu i (lub)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.</li> <li>- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.</li> <li>- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).</li> <li>- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.</li> <li>- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.</li> <li>- Autoimmunologiczne</li> </ul>	<p>Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią.</p> <p>Izotretynoina jest przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie są spełnione wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży.</p> <p>Izotretynoina jest również przeciwwskazana u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z niewydolnością wątroby,</li> <li>- ze znacznie zwiększonymi stężeniami lipidów we krwi,</li> <li>- z hiperwitaminozą A,</li> <li>- z nadwrażliwością na izotretynoinę, olej sojowy (orzeszki ziemne lub soję) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>- przyjmujących jednocześnie tetracykliny</li> </ul>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne retinoidy.</p> <p>Acytretynoina jest wysoce teratogenna i nie wolno jej stosować u kobiet, które są w ciąży. To samo dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują one skutecznych metod zapobiegania ciąży na 4 tygodnie przed rozpoczęciem, w trakcie oraz przez 2 lata po zakończeniu leczenia</p> <p>Karmienie piersią.</p> <p>Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.</p> <p>Ciężkie zaburzenie czynności nerek.</p> <p>Przewlekłe zwiększone stężenie lipidów w osoczu.</p> <p>Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie acytretyny z tetracyklinami, gdyż może to spowodować wzrost ciśnienia</p>

				<p>zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekłym zapaleniem wątroby z zaawansowaną, niewyrównaną niewydolnością lub marskością wątroby,</li> <li>- przewlekłym zapaleniem wątroby, które jest aktualnie, lub było niedawno leczone produktami immunosupresyjnymi,</li> <li>- alkohol benzylowy, który jest składnikiem produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań, w rzadkich przypadkach może być związany z zagrażającą życiu toksycznością i reakcjami anafilaktycznymi u dzieci do lat trzech. Dlatego też produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań nie wolno stosować u noworodków i małych dzieci. Roferon-A w postaci roztworu zawiera 10 mg/ml alkoholu benzylowego.</li> </ul> <p>Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną: jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi rybawiryny</p>	<p>zapalenie wątroby; lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.</li> <li>- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbivudyną.</li> </ul> <p>Dzieci i młodzież - Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.</p>	<p>wewnątrzczaszkowego</p> <p>Wykazano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby w trakcie jednoczesnego leczenia metotreksatem i etretynatem. W związku z tym skojarzone stosowanie metotreksatu i acytretyny jest także przeciwwskazane.</p> <p>Jednoczesne stosowanie acytretyny z preparatami zawierającymi witaminę A lub innymi retinoidami, jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia hipervitaminozy A</p>
--	--	--	--	---	--	--

<b>Stan finansowania ze środków publicznych w Polsce</b>	NIE (dostępny w: Grecji, USA)	NIE (dostępny w: Argentynie, Kanadzie, Chile, Grecji, Japonii, USA)	NIE (dostępny w: USA)	TAK, w ramach katalogu chemioterapii	TAK, w ramach katalogu chemioterapii	TAK/ NIE (Refundacja nie obejmuje wskazań ocenianych w niniejszym raporcie)	TAK/ NIE (Refundacja nie obejmuje wskazań ocenianych w niniejszym raporcie)
--	----------------------------------	--	--------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--	--

[Źródło: baza Martindale (dostęp w dniu 11.08.2014), ChPL Roferon-a (stan na dzień 20.11.2013 r.), ChPL Intron A (stan na dzień 20.01.2014 r.), ChPL Isoderm, ChPL Neotigason]

### 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Przedmiotem oceny AOTM był rytuksymab w rozpoznaniach klasyfikowanych wg ICD-10: C84 Wydane w tej sprawie stanowisko i rekomendację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 32/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 24/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p> <p>w sprawie usunięcia albo dokonania zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarnicznych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD10 C84 ekspresja CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.</p> <p>Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD-10 C84 ekspresja cząsteczki CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.</p>


[Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 22.07.2014)]



### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 6 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 11 sierpnia 2014 r. uzyskano 2 stanowiska, które zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania beksarotenu we wskazaniu: MF i SS

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szp ku UM we Wrocławiu</p>	<p><i>Powinna istnieć możliwość tej opcji leczenia</i></p>	<p><i>Terapia jest droga, jest jedną z opcji leczenia nowotworu</i></p>	<p><i>Powinna istnieć możliwość tej opcji leczenia.</i></p>
	<p><u>MF:</u> 1. Nowotwór rzadko występujący, nieuleczalny, ale gdy poddany prawidłowej terapii rokuje w ponad 90% wieloletnie przeżycie bez progresji do stadiów zaawansowanych 2. Nowotwór rzadko występujący – brak dostępu w Polsce do licznych leków utrudnia terapię, a możliwość dostępu do leku pozwoli na leczenie na poziomie europejskim i światowym; lek od lat stosowany w krajach Europy – zgodnie z wytycznymi European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) bez istotnego obciążania budżetu NFZ 3. Brak dostępu w Polsce do części leków sprawia, iż przy braku skuteczności terapii miejscowej glikokortykosteroidami lub/i fototerapii UVB311 lub/i fotochemoterapii PUVA dermatolog, który we wczesnych stadiach prowadzi i powinien prowadzić terapię, zmuszony jest albo do włączenia metotreksatu doustnie – lek ten (cytostatyk), pomimo niskich dawek stosowanych w ziarniniaku grzybiastym (C84.0) zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych (najczęstsza przyczyna zgonu pacjentów z chłoniakami pierwotnie skórnymi) albo musi kierować pacjenta do onkologa lub hematologa; pomimo iż pacjent wciąż często pozostaje w stadium wczesnym choroby ograniczonej tylko do skóry - celem podania IFN alfa (działaniem ubocznym tego leku jest często głęboka depresja, jadłowstręt i in.) lub beksarotenu w ramach chemioterapii niestandardowej (co wydłuża czas oczekiwania pacjenta na leczenie w związku z procedurą); angażowanie onkologa lub hematologa na wiele miesięcy – lat na wczesnym etapie choroby w proces terapeutyczny pacjenta z tym typem chłoniaka pierwotnie skórnego (C84.0) ogranicza dostęp do lekarzy ww specjalności pacjentów chorujących na inne nowotwory, o</p>	<p><u>MF:</u> Moim zdaniem nie ma „przeciw” – jako lek w j kolejnej linii terapii, gdy nieskuteczne glikokortykosteroidy miejscowe oraz terapia UVB311, UVA1 lub PUVA <u>SS:</u> Moim zdaniem nie ma „przeciw”</p>	<p><u>MF:</u> Wskazane finansowanie ze środków publicznych jako kolejna linia terapii, gdy nieskuteczne glikokortykosteroidy miejscowe lub / i terapia UVB311, UVA1 lub PUVA. Wskazany dostęp także dermatologa do ordynowania leku przynajmniej w wybranych ośrodkach klinicznych posiadających doświadczenie w terapii chłoniaków pierwotnie skórnym. <u>SS:</u> Wskazane finansowanie ze środków publicznych - szczególnie w obliczu braku możliwości terapii metodą fotoferezy pozaustrojowej (brak refundacji, bardzo wysoki koszt terapii i brak dostępu do aparatury Polsce)</p>

	<p><i>gwałtowniejszym przebiegu</i></p> <p><i>4. Czasem wskazana terapia skojarzona np. PUVA i bexarotene – pacjent musi uczęszczać równolegle do dwóch lekarzy – do dermatologa, który prowadzi PUVA i do onkologa lub hematologa który podaje bexarotene – co komplikuje proces terapeutyczny jednocześnie angażując niepotrzebnie w sposób regularny dwóch lekarzy</i></p> <p><u>SS:</u></p> <p><i>1. Nowotwór o agresywnym przebiegu - nieuleczalny, ale zgodnie z wytycznymi EORTC oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – NIE należy rozpoczynać leczenia od chemioterapii systemowej ( ze względu na omówione ww powikłania infekcyjne obarczone ryzykiem zgonu, a także na fakt, iż chemioterapia systemowa przynosi często krótkotrwałe remisje), a należy od terapii INF alfa, bexarotenem, romidepsyną lub denileukin diftitoks; dwa ostatnie leki nie są dostępne w Polsce w żadnej formie, a bexarotene - tylko w ramach chemioterapii niestandardowej; wydłuża to czas do otrzymania przez pacjenta terapii - co w obliczu konieczności oczekiwania na remisję w trakcie leczenia bexarotene około 2 – 4 miesięcy może dodatkowo sprawić iż choroba ulegnie progresji; fotofereza pozaustrojowa zalecana w ww wytycznych do terapii pacjentów z C84.1 nie jest w Polsce dla nich dostępna</i></p> <p><i>2. Brak badań klinicznych na dużych grupach pacjentów, ale doświadczenie własne oraz z danych literaturowych potwierdzają skuteczność terapii bexarotenem w części przypadków</i></p>		
--	---	--	--

[Źródło: stanowiska ekspertów]

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.)

- Pubmed;
- Embase;
- National Guideline Clearinghouse;
- Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 24.07.2014 r.): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Committee for Standards in Haematology (BSCH), Prescrire International, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Polska Unia Onkologii (PUO, Polska), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), National Cancer Institute (NCI), Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI), Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), European Cancer Observatory (ECO). Zastosowano następujące słowa kluczowe: Mycosis fungoides, MF, Sezary Syndrome, SS, Cutaneous T Cell Lymphoma, CTCL.

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych uwzględniających ocenianą technologię, w tym 2 polskie 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 IFN-α, romidepsinu, vorinostatu czy denileukin diffitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, w celu opóźnienia jej zastosowania. Może być stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z interferonem alfa, PUVA, fotoferezą lub radioterapią.

Polskie zalecenia Polskiej Unii Onkologii z 2013 r., 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 INFα.

Prescrire (2002 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.

Tabela 21. Rekomendacje kliniczne dla technologii wnioskowanej (beksaroten).

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2014, Świat	Chłoniaki nieziarnicze	bd	Wytyczne zalecają zastosowanie beksarotenu: <ul style="list-style-type: none"><li>• w formie do stosowania na skórę - w przypadku terapii miejscowej ograniczonych zmian skórnych (I linia leczenia stadium IA);</li><li>• doustnego w monoterapii (obok innych retinoidów, interferonów, inhibitorów HDAC, ECP i metotreksatu) – w przypadku II linii leczenia stadium IB-IIA, I linii stadium IIB, I linii w stadium III, I linii stadium IV (SS)</li></ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>doustnego w skojarzeniu z fototerapią lub IFN i/lub fotoferezą (obok fototerapii z IFN/ECP, TSEB z ECP, ECP z IFN) – w przypadku II linii leczenia stadium IB-IIA, I linii stadium IIB, II linii w stadium III, I linii stadium IV (SS)</li> </ul>
<b>ESMO 2013, Europa</b>	Diagnostyka, leczenie i obserwacja pierwotnych chłoniaków skóry	oparte na przeglądzie systematycznym	<p><b>MF i jego warianty:</b></p> <p>Dla pacjentów opornych na leczenie miejscowe – rekomendowane są: PUVA+retinoidy (w tym beksaroten), α-interferon+ retinoidy</p> <p><b>SS:</b></p> <p>Beksaroten wymieniany wśród opcji II linii leczenia</p>
<b>U.K. consensus 2013, Wik. Brytania</b>	Stosowanie beksarotenu u pacjentów z CTCL	przegląd literatury i konsensus ekspertów	<p>Ustalono protokół leczenia dla beksarotenu oraz strategię monitorowania działań niepożądanych (dot. trzustki, lipidów, wątroby, wyników krwi, kinazy kreatyninowej, glukozy, nieprawidłowy poziom amylazy). Tydzień przed rozpoczęciem przyjmowania beksarotenu należy przyjmować fenofibrat w dawce 160-200 mg/dzień, alternatywą jest rowustatin.</p> <p>Rekomendowaną inicjującą dawką beksarotenu jest 150 mg/m<sup>2</sup>/dzień, przyjmowana z lewotyrosyną w dawce 25-50 µg. Po tygodniu od rozpoczęcia leczenia powinno się wykonać kontrolne badania krwi, powtarzając co 2 tyg do momentu gdy wyn ki będą stabilne. Po 4 tyg. przyjmowania dawki inicjacyjnej powinno się zwiększyć dawkę do 300 mg/m<sup>2</sup>/dobę. W wypadku wystąpienia działań niepożądanych (zależnych od dawki) należy zredukować dawkę, zazwyczaj o 75 mg/dzień. Terapię należy kontynuować co najmniej przez 6 miesięcy pod warunkiem, że brak działań niepożądanych lub progresji choroby. W przypadku spadku odpowiedzi można zwiększyć dawkę nawet do 650 mg lub wprowadzić terapię wspomagającą: PUVA, α-inteferon, metotreksat denileukin diftitox lub ECP. Beksaroten powoduje złożoną dyslipidemię (wzrost TG, LDL oraz spadek HDL).</p>
<b>DCOG 2013, Niemcy</b>	Chłoniaki skórne	bd	<p>Beksaroten miejscowo w skojarzeniu z z PUVA zaleca się w I linii leczenia MF w stadium III – IVB, w skojarzeniu z INFa – w stadium IIB.</p> <p>W II linii leczenia MF w stadium IB–IIA zaleca się beksaroten miejscowy w skojarzeniu z PUVA lub doustny w monoterapii; w stadium IIB-IVB zaleca się doustny beksaroten i radioterapię (soft radiotherapy) w przypadku guzów.</p> <p>W terapii SS, beksaroten rekomenduje się zarówno w I linii, w skojarzeniu z ECP lub PUVA, jak i w II linii, w monoterapii.</p> <p>Beksaroten pojawia się także w II linii leczenia CD30<sup>+</sup> LPD, w przypadku nawracających wieloogniskowych zmian, z możliwością spontanicznej remisji, obok gemcytabiny i IFNa.</p>
<b>USCLC 2011, USA</b>	Postępowanie w SS	przegląd literatury	<p>Beksaroten jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w SS, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z PUVA lub EBRT, a także z ECP.</p>
<b>PUO 2013, Polska</b>	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych	bd	<p>Beksaroten w postaci doustnej, rekomendowany jest w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorych z MF we wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) opornych na leczenie (I linia leczenia systemowego, po niepowodzeniu PUVA), w skojarzeniu z PUVA (obok skojarzeń PUVA z acytretyną, izotretynoiną lub IFN-a);</li> <li>chorych z MF w stopniu IIB–IVB, w I linii leczenia systemowego (obok IFN-a); u pacjentów w stopniu IIB–III leczenie systemowe rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksaroteniem, IFN-a lub MTX.</li> <li>chorych z SS (leczenie z wyboru), w skojarzeniu z fotoferezą pozaustrojową (obok samej ECP, skojarzenia ECP z IFN-a);</li> <li>chorych z zaawansowaną postacią SS, w I linii leczenia systemowego (obok IFN-a, romidepsinu, denileukin diftitox)</li> </ul> <p>Odpowiedź na beksaroten obserwuje się po 2–4 miesiącach. W</p>

			trakcie terapii beksarotenenem należy monitorować gospodarkę lipidową oraz hormony tarczycy
<b>PLRG 2010, Polska</b>	Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry	oparte na dostępnych europejskich i światowych rekomendacjach oraz na doświadczeniu polskich ośrodków dermatologicznych i hematologicznych w zakresie leczenia chłoniaków skóry.	Beksaroten w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m <sup>2</sup> p.c. stanowi potencjalną opcję terapeutyczną leczenia I (skojarzenie z PUVA, fotoforezą pozaustrojową lub IFNa) i II linii (monoterapia we wczesnych stadiach i skojarzenie z IFN-a i ECP w późniejszych stadiach) dla pacjentów chorych na MF opornych na leczenie, we wszystkich stadiach IA-IIA, IIB-IVB, III; oraz SS w stadium III, IVA.  Odpowiedź na beksaroten obserwuje się po 2–4 miesiącach.  W trakcie terapii tym lekiem konieczne jest monitorowanie gospodarki lipidowej oraz hormonów tarczycy.
<b>EORTC 2006, Świat</b>	Leczenie MF i SS	konsensus	<b>Stadium I i IIA MF:</b> beksaroten jako II linia leczenia w połączeniu z PUVA (poziom dowodu C4) lub w monoterapii (poziom dowodu B 1b) <b>Stadium IIB i III MF:</b> beksaroten jako II linia leczenia (poziom dowodu B 2b) <b>Stadium IV MF:</b> beksaroten (poziom dowodu B 2b) <b>SS:</b> beksaroten jako II linia leczenia (poziom dowodu B 2b). W wytycznych zaznaczono, że w zaawansowanym stadium choroby żadna ze stosowanych terapii nie ma w pełni udowodnionego wpływu na wyniki zdrowotne, natomiast powinno się dążyć do poprawy QoL pacjentów.
<b>Prescrire 2004</b>	Bexarotene	bd	- Istniejące rodzaje terapii CTCL nie mają wpływu na przeżycie pacjentów  - W dwóch badaniach (bez grup kontrolnych) włączano pacjentów po niepowodzeniu po leczeniu ogólnym, we wczesnym stadium choroby oraz w zaawansowanym (58 i 94 pacjentów). Jakość dowodów z tych badań jest słaba (brak standardowych punktów końcowych dla skuteczności czy licznych modyfikacji protokołów). Optymalne dawkowanie nie jest ustalone. Nie ma dostępnych badań porównawczych, zaś porównania pośrednie są często wprowadzające w błąd.  - U niemal wszystkich pacjentów leczonych beksarotenenem występowały działania niepożądane (hiperlipidemia, niedoczynność tarczycy, leukopenia, anemia, niepotwierdzone ryzyko zaćmy);  - W praktyce beksaroten jest wysoko toksycznym lekiem z niepewną skutecznością – brak powodów do stosowania go.  - Wg autorów beksaroten nie powinien być zarejestrowany na podstawie tak słabych dowodów.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych dla beksarotenu poprzez przeszukanie i przeanalizowanie serwisów internetowych organizacji takich jak: CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medicines Consortium), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) oraz HAS (Haute Autorité de Santé) i innych.

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.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla technologii wnioskowanej (beksaroten)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>SMC 2002, Szkocja</b>	Refundacja preparatu Targretin w ramach NHS	<u>Zalecenia:</u> Beksaroten jest rekomendowany do stosowania w II linii leczenia w zaawansowanym stopniu choroby (IIb, III) u pacjentów z niepowodzeniem terapii miejscowej i przynajmniej jednym leczeniu ogólnym.
<b>HAS 2012, Francja</b>	Refundacja preparatu Targretin w ramach National Health Insurance	<u>Zalecenia:</u> La Commission de la Transparence Haute Autorite de Sante wydała pozytywną rekomendację odnośnie produktu leczniczego Targretin® (kapsułki) w leczeniu objawów skórnych zaawansowanego stadium chłoniaka skórniego z komórek T u pacjentów opornych na co najmniej jedno leczenie układowe. Lek ma być dostępny w aptekach otwartych ze 100% refundacją.

### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 23. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	NCCN 2014	+			I lub II linia leczenia w różnych stadiach MF i SS; w monoterapii lub skojarzeniu
	Europa	ESMO 2013	+			II linia leczenia w różnych stadiach MF i SS; w skojarzeniu
	Wik. Brytania	U.K. consensus 2013	+			dot. właściwej administracji leku w zarejestrowanym wskazaniu (terapia skórnych objawów zaawansowanego CTCL u pacjentów opornych na przynajmniej jedną terapię systemową)
	Niemcy	DCOG 2013	+			I lub II linia leczenia w różnych stadiach MF i SS; w monoterapii lub skojarzeniu
	USA	USCLC 2011	+			dot. SS; w monoterapii lub skojarzeniu
	Polska	PUO 2013	+			I linia leczenia systemowego w różnych stadiach MF i SS; w monoterapii lub skojarzeniu
	Polska	PLRG 2010	+			I lub II linia leczenia w różnych stadiach MF i SS; w monoterapii lub skojarzeniu
	Świat	EORTC 2006	+			II linia leczenia w różnych stadiach MF i SS; w monoterapii lub skojarzeniu
	Świat	Prescrire 2004			-	jest wysoko toksycznym lekiem z niepewną skutecznością
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2012	+			w leczeniu objawów skórnych zaawansowanego stadium chłoniaka skórniego z komórek T u pacjentów opornych na co najmniej jedno leczenie układowe.
	Szkocja	SMC 2002	+			w II linii leczenia w zaawansowanym stopniu choroby (IIb, III) u pacjentów z niepowodzeniem terapii miejscowej i przynajmniej jednym leczeniu ogólnym

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ beksaroten w rozpoznaniu: C84.0 i C84.1 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że rocznie zgody na leczenie beksarotenu 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. zł.

Tabela 24. Finansowanie beksarotenu we wskazaniach C84.0 i C84.1 w latach 2010-2014 w ramach świadczenia CHN

Lek	Liczba pacjentów - wnioski	Liczba pacjentów - zgoda	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
2010	18	11	33	26	901 716,68 zł
C84.0	18	11	33	26	901 716,68 zł
2011	13	10	29	25	848 354,73 zł
C84.0	13	10	29	25	848 354,73 zł
2012	14	11	26	23	635 420,53 zł
C84.0	11	8	22	19	560 876,72 zł
C84.1	3	3	4	4	74 543,81 zł
2013	6	5	16	14	498 144,31 zł
C84.0	5	4	14	12	439 644,31 zł
C84.1	1	1	2	2	58 500,00 zł
2014	20	20	29	29	934 513,78 zł
C84.0	15	15	23	23	751 480,57 zł
C84.1	5	5	6	6	183 033,21 zł
Suma					3 818 150,03 zł

### 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W trakcie prac nad raportem odnaleziono informacje o cenie i refundacji beksarotenu w 6 krajach europejskich (Słowacja, Czech, Belgia, Francja, Norwegia, Dania). W Czechach i Słowacji, a także w Belgii i Francji, oficjalna cena Targretinu jest niższa niż aktualna cena rynkowa w Polsce.

Tabela 25. Finansowanie produktu leczniczego Targretin w innych krajach

Kraj	Cena ex factory	Cena leku	Refundacja	Dopłata pacjenta	Źródło
Słowacja	bd	1 052,82 EUR (4 420,79 PLN) <sup>4</sup>	1 052,82 EUR (4 420,79 PLN)	0,00	Refundacja Słowacja

<sup>4</sup> Średnie kursy walut NBP z dnia 07.08.2014r. <http://www.nbp.pl/kursy/kursya.html>

<b>Czechy</b>	25236,99 CZK (3 808,26 PLN)	31 055,14 CZK (4 686,22 PLN)	24 845,35 CZK (3 749,16 PLN)	6 209,79 CZK (937,06 PLN)	<i>Refundacja Czechy</i>
<b>Belgia</b>	bd	1164,17 EUR (4 888,35 PLN)	bd	bd	<i>Refundacja Belgia</i>
<b>Francja</b>	776,000 EUR (3 258,42 PLN)	880,96 EUR (3 699,15 PLN)	880,96 EUR (3 699,15 PLN)	0,00	<i>Refundacja Francja</i>
<b>Norwegia</b>	bd	13 964,40 NOK (6 998,96 PLN)	bd	bd	<i>Refundacja Norwegia</i>
<b>Dania</b>	bd	14 306,15 DKK. (8 057,22 PLN) 14 281,30 DKK (8 043,23 PLN)	bd	bd	<i>Refundacja Dania</i>



## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

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 ramach procesu analitycznego, w dniu 21 lipca 2014 r. dokonano przeszukania baz informacji medycznej: Medline via PubMed, Embase via OVID i Cochrane Library, aby odnaleźć wszystkie badania dotyczące zastosowania Targretinu w MF i SS. Wykorzystano prostą ale szeroką i czułą strategię wyszukiwania (Załącznik 2.) definiująca jedynie interwencję i populację. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy przedstawia poniższa tabela. Nie stosowano ograniczeń czasowych.

Tabela 26. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Ziarniniak grzybiasty Choroba Sezary'ego	Inne typy chłoniaków skórnych z komórek T Populacja mieszana, w której MF lub SS, stanowiły <80%
	dowolne stadium choroby i linia leczenia	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"><li>beksaroten w formie doustnej, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami</li></ul>	beksaroten w formie do stosowania miejscowego
Komparator	nie zdefiniowano	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności, w szczególności: OR, CR, PR, OS, PFS i bezpieczeństwa	-
Typ badań	badania wtórne z ostatnich 5 lat (przeglądy systematyczne, metaanalizy, analizy ekonomiczne) rekomendacje kliniczne i finansowe badania naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla danej subpopulacji badania niższej wiarygodności w warunkach polskich	opisy przypadków, serie przypadków abstrakty konferencyjne

Ponadto przeszukiwano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych oraz serwisy zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji finansowych.

Odnalezione publikacje, po eliminacji dubli, analizowano na podstawie abstraktów, a następnie wybranych pełnych tekstów.

Zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia, po odnalezieniu badań wtórnych, przeanalizowano, czy pokrywają cały analizowany w niniejszym raporcie problem decyzyjny. Zarówno przegląd Humme 2014, jak i Weberschock 2012 dotyczył tylko ziarniniaka grzybiastego, a więc jednej z 2 subpopulacji spośród ocenianych wskazań, jednak włączane do tych przeglądów badania obejmowały populację mieszaną pacjentów z różnymi typami CTCL, w tym pojedyncze przypadki SS, a MF stanowił większość rozpoznań (min. 90% w Weberschock 2012 oraz 70% w Humme 2014). Jednocześnie wyniki prezentowano w wyżej wymienionych badaniach łącznie dla całej grupy badanej, bez analizy w podgrupach. Ze względu na powyższe zdecydowano o dodatkowym poszukiwaniu badań pierwotnych prezentujących osobne wyniki dla Choroby Sezary'ego. 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).

Jednocześnie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do odnalezionych przeglądów, opublikowanych po dacie wyszukiwania w tych przeglądach, zatem uznano je za aktualne.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono retrospektywne badanie dotyczące polskich pacjentów z MF i SS (*Sokołowska-Wojdyło 2014*).

## 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

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.

Do przeglądu *Weberschock 2012* 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 dożylnej (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). Tylko w jednym badaniu okres obserwacji był wystarczająco długi, by wiarygodnie przeprowadzić analizę przeżycia.

Analiza wyników włączonych badań wykazała, iż min. 90% poprawa (ang. *clearance*) wystąpiła u 0-83% przypadków, a min. 50% poprawa (ang. *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 możliwa porównawcza ocena interwencji stosowanych w MF. Wydaje się, że w obliczu możliwych poważnych działań niepożądanych i niepewnej skuteczności, we wczesnych stadiach choroby, leczenie należy rozpoczynać 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 wyższych stadiach choroby, jest udział w badaniach klinicznych.

Wyniki i wnioski z przeglądów dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa beksarotenu zebrano w poniższej tabeli.

W załącznikach 4. i 5. przedstawiono dodatkowo szczegółową charakterystykę i wyniki badań *Duvic 2001* oraz *Whittaker 2012*.

**Tabela 27. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia MF i SS beksarotenem.**

Autor, rok	Metodyka	Wyniki, wnioski oraz ograniczenia
<p><b>Humme 2014</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> autorzy otrzymali granty od firm Teva i Cephalon Oncology</p>	<p><b>Cel analizy:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych stosowanych w ziarniniaku grzybiastym</p> <p><b>Data wyszukiwania:</b> do grudnia 2013: The Cochrane Library, MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b>  <u>Populacja:</u> przynajmniej 70% z diagnozą MF  <u>Interwencja:</u> skojarzenie psoralenu i PUVA, skojarzenia z interferonem-alfa i beksarotenem  <u>Komparator:</u> nie zdefiniowany  <u>Punkty końcowe:</u> ORR  <u>Typ badań:</u> publikacje w j. ang. i niem., N≥5,  <b>Kryteria wykluczenia:</b> opisy przypadków</p>	<p><b>Włączone badania:</b> włączono 26 badań, w tym 7 dotyczących schematów zawierających beksaroten:                      - beksaroten + PUVA (1 RCT – <i>Whittaker 2012</i>, 3 bez gr. kontrolnej – <i>Singh 2004, Papadavid 2008, Delfino 2012</i>),                      - beksaroten + vorinostat (<i>Dummer 2012</i>),                      - beksaroten + metotreksat (<i>Kannangara 2009</i>),                      - beksaroten + gemcytabina (<i>Illidge 2013</i>).</p> <p><b>Kluczowe wyniki dla beksarotenu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beksaroten + 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;</li> <li>• beksaroten + vorinostat – 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;</li> <li>• beksaroten + metotreksat – 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;</li> <li>• beksaroten + gemcytabina – 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.;</li> <li>• w porównaniu z historyczną grupą kontrolną pochodzącą z 3 badań, w których oceniano monoterapię beksarotenem (pacjenci w różnym stadium), tyko skojarzenie z metotreksatem dało wyższy odsetek odpowiedzi ogółem.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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);</li> <li>• 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 oddziałują na zmiany skórne i pozaskórne;</li> <li>• dodanie vorinostatu lub gemcytabiny do beksarotenu nie wpływa na ORR i wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, nie może więc być rekomendowane;</li> <li>• 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;</li> </ul>
<p><b>Weberschock 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Cochrane Collaboration</p>	<p><b>Cel analizy:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w ziarniniaku grzybiastym we wszystkich stadiach choroby</p> <p><b>Data wyszukiwania:</b> do styczeń 2011: The Cochrane Library, MEDLINE (od 2005), EMBASE (od 2010), and LILACS (od 1982).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b>  <u>Duvic 2001</u> – randomizowane badanie ze 142 uczestnikami jednak z powodu eliminacji pozostało 58 pacjentów. Oceniano efekt dwóch dawek beksarotenu (300 – 650 – 43 osoby vs. 6,5 mg/m<sup>2</sup>/dobę – 15 osób, bez dodatkowej interwencji) przez 16 tyg. Dwukrotnie zredukowano dawkę beksarotenu. Procent uczestników, którzy wypadli z badania wyniósł 72,4 dlatego wyniki zostały przedstawione jedynie jakościowo.</p> <p><u>Guitart 2002</u> (jedynie w formie abstraktu konferencyjnego) – randomizowane badanie kliniczne obejmujące 43 uczestników jednak z powodu eliminacji pozostało 39 pacjentów. Oceniano efekt 2 dawek beksarotenu (300 – 20 osób vs. 150 mg/m<sup>2</sup>/dobę – 23 osoby, w kombinacji z inną interwencją – PUVA oraz z 54 mg/dz. fenofibratu )</p>

	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z MF w każdym stadium choroby. Przynajmniej 90% uczestników musi mieć histopatologicznie zdiagnozowaną MF (klasyczny typ Alibert-Bazin).</p> <p><b>Interwencja:</b> dowolna, w tym beksaroten</p> <p><b>Komparator:</b> niezdefiniowany</p> <p><b>Punkty końcowe:</b>  <b>I rządowe:</b> poprawa jakości życia oraz działania niepożądane po leczeniu beksarotenenem  <b>II rządowe:</b>  1. Odsetek uczestników wykazujących poprawę (przynajmniej 90% całej powierzchni zmiany, uszkodzeń lub rozmiaru guza)  2. Nawrót choroby po remisji - okres po remisji, w którym ponownie po poprawie krótkoterminowej pojawiają się zmiany.  3. PFS  4. Współczynnik przeżycia – oceniany po 4 tyg. od zakończenia badania  5. Poprawa co najmniej 50% w stosunku do zmian powierzchni lub rozmiaru guza  6. Rzadkie działania niepożądane.</p> <p><b>Typ badań:</b> badania kliniczne randomizowane</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie nierandomizowane</li> <li>• Badania, w których więcej niż 10% uczestników miało zdiagnozowany inny typ niż klasyczny MF (Alibert-Bazin)</li> </ul>	<p>przez 24 tyg.</p> <p><b>Kluczowe wyniki nt. beksarotenu:</b></p> <p><b>jakość życia:</b> <i>Duvic 2001</i> oceniano poprawę jakości życia przy pomocy 2 kwestionariuszy (niezwalidowany CTCL kwestionariusz oraz Spitzer kwestionariusz), które przeprowadzono na początku badania i co miesiąc. Otrzymane wyniki były jednak analizowane pod kątem odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, a nie w zaplanowanych grupach. <i>Guitart 2002</i> nie oceniano jakości życia.</p> <p><b>skuteczność leczenia:</b> W badaniu <i>Duvic 2001</i>, 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.</p> <p>Wyniki badania <i>Guitart 2002</i> zawiera poniższa tabela:</p> <table border="1" data-bbox="810 734 1481 967"> <thead> <tr> <th></th> <th>RR 150 vs 300 mg</th> <th>CI</th> <th>Fisher test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clearance (min. 90% poprawa)</td> <td>0,86</td> <td>0,46-1,60</td> <td>p≤0,75</td> </tr> <tr> <td>min. 50% poprawa</td> <td>0,93</td> <td>0,69-1,25</td> <td>p≤0,69</td> </tr> <tr> <td>nawrót choroby</td> <td>0,53</td> <td>0,19-1,46</td> <td>p≤0,30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nie obserwowano istotnie statystycznych różnic między nisko i wysokodawkową grupą w zakresie 90% poprawy, 50% poprawy oraz odsetka nawrotu choroby. Mediana <i>disease-free interval</i> (oceniana 6 mcy po zakończeniu leczenia) wyniosła 155 dni dla grupy niskodawkowej i 103 dni dla wysokodawkowej. Nie obserwowano zgonów w trakcie okresu obserwacji.</p> <p><b>bezpieczeństwo leczenia:</b> <i>Duvic 2001</i> 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.</p> <p>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).</p> <p>W badaniu <i>Guitart 2002</i> 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.</p> <p><b>Wnioski autorów publikacji w zakresie beksarotenu:</b></p> <p>Jakość badań włączonych do przeglądu jest niska. Beksaroten został przebadany dla różnych schematów dawkowania, ale wyniki nie wykazały istotnych różnic między ramionami. Interwencja powoduje występowanie działań niepożądanych o szerokim zakresie, niektóre z nich mogą zagrażać życiu.</p>		RR 150 vs 300 mg	CI	Fisher test	Clearance (min. 90% poprawa)	0,86	0,46-1,60	p≤0,75	min. 50% poprawa	0,93	0,69-1,25	p≤0,69	nawrót choroby	0,53	0,19-1,46	p≤0,30
	RR 150 vs 300 mg	CI	Fisher test															
Clearance (min. 90% poprawa)	0,86	0,46-1,60	p≤0,75															
min. 50% poprawa	0,93	0,69-1,25	p≤0,69															
nawrót choroby	0,53	0,19-1,46	p≤0,30															

### 6.1.2.2. Efektywność kliniczna na podstawie badań pierwotnych

#### **Abbott 2009**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono badanie pierwotne *Abbott 2009*, w którym prezentowano oddzielne wyniki leczenia beksarotenem pacjentów z rozpoznaniem C84.1, tj. Chorobą Sezary'ego.

*Abbott 2009* jest retrospektywną analizą medycznej dokumentacji 66 pacjentów leczonych beksarotenem z powodu powtórzonego CTCL, w latach 2002-2007, w jednym z londyńskich szpitali. W analizowanej grupie było 26 pacjentów z Chorobą Sezary'ego, w tym 20 w stadium III choroby, 5 w stadium IVA i 1 w stadium IVB.

Wszyscy pacjenci otrzymali terapię beksarotenem, w monoterapii lub różnych skojarzeniach, w dawce początkowej 150 do 300 mg/m<sup>2</sup>. Jako terapię towarzyszącą stosowano fenofibrat, lewotyroksynę i w razie potrzeby atorwastatynę. Leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub przeprowadzenia transplacacji szpiku kostnego.

24 z 26 pacjentów 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.

#### **Sokołowska –Wojdyło 2014**

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 (≥IIB) i 2 pacjentów z SS. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia terapii beksarotenem wynosiła 58,6 lat (zakres: 19-84), 42,3% stanowili mężczyźni. Wcześniejsze terapie obejmowały: leczenie ukierunkowane na skórę (33,3%), terapia systemowa (85,7%).

Dawka początkowa beksarotenu wyniosła 300 mg/m<sup>2</sup> na dobę, jednak u 3 pacjentów została ona obniżona w wyniku działań niepożądanych. Ostatecznie, dawka dobową wahała się od 150 do 600 mg/d, a leczenie trwało średnio 14,5 mca (zakres 0,6-53 mcy). 16 pacjentów rozpoczęło leczenie beksarotenem jako monoterapię, pozostali przyjmowali beksaroten w skojarzeniu z metotreksatem (N=1), interferonem i prednizonem (N=2), z prednizonem (N=1), z PUVA, UVB 311 i interferonem (N=1). 18 pacjentów stosowało terapię towarzyszącą w postaci: suplementacji hormonów tarczycy (N=12), fenofibratu (N=9), atorwastatyny (N=9), symwastatyny (N=2), kaptoprylu (N=2), furosemidu (N=1), spironolaktanu (N=1) oraz kwasów omega-3 (N=1). Wszyscy z wyjątkiem 4 pacjentów, którzy przyjmowali te leki doraźnie, stosowali terapię towarzyszącą równoległe z beksarotenem.

Średni czas trwania terapii wyniósł 14,5 mca. Przerwanie leczenia nastąpiło u 15 pacjentów: z powodu hipercholesterolemii (N=2, 9,5%), progresji choroby (N=8, 38,1%), braku możliwości finansowania leku (N=3, 14,3%), kompletnej odpowiedzi na leczenie (N=1), utraty z okresu obserwacji (N=1). Na terapii podtrzymującej pozostało jedynie 6 pacjentów.

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).

Tabela 28. Wyniki badania *Sokołowska-Wojdyło 2014*

Kohorta	Średni czas trwania terapii (mce)	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	Średni czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie (mce)	Średni czas trwania odpowiedzi (mce)
N=21	14,5	17 (81,0)	3	14	2 (9,5)	2 (9,5)	1,8	16,4
Wczesne stadium CTCL (N=3)	23,7	3 (100,0)	2 (66,6)	1 (33,3)			1	31,3
Zaawansowane stadium CTCL (N=18)	13,0	14 (77,8)	1	13	2	2	1,9	13,9
SS (N=2)	bd	1 (50)	-	1 (50)	-	1 (50)	bd	bd

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 uzyskania 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).

### 6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (Food and Drug Administration) (analizy FDA).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych / uzupełniających informacji o bezpieczeństwie stosowania bexarotenu.

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

### 6.2.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bexarotenu oraz alternatywnych metod we wskazanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie (21.07.2014r.) w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), rejestrze analiz ekonomicznych (CEAR). Odnaleziono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: *Malone 2013*, dotyczącą opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL. Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji, wyniki przedstawiono na podstawie informacji zawartych w abstrakcie.

Analizę *Malone 2103* 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

badają. 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.

Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	PICO	Metodyka	Wyniki/Wnioski																					
<p><b>Malone 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania</u>:bd</p> <p>Abstrakt konferencyjny</p>	<p>USA</p> <p><u>Perspektywa</u>: płatnika publicznego</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: bd</p>	<p><u>Populacja</u>: pacjenci z zaawansowanym CTCL</p> <p><u>Interwencja</u>: Beksaroten, denileukin diftitox, romidepsin, vorinostat, ECP,</p> <p><u>Komparator</u>: <math>\alpha</math>-interferon</p>	<p>Analiza kosztów-efektywności z użyciem modelu MonteCarlo</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności</u>: opublikowane badania kliniczne (kompletna odpowiedź i częściowa)</p> <p><u>Źródła danych o użyteczności</u>: bd</p> <p><u>Uwzględnione koszty</u>: koszt leków - sprzedaż hurtowa, stawka refundacyjna dla ECP, koszt związany z podaniem leku oraz leczenie spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych</p> <p><u>Źródła danych kosztowych</u>: bd</p> <p><u>Horyzont</u>: bd</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: bd</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt</th> <th>ICER (\$/QALY) Względem IFNa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\alpha</math>-interferon</td> <td>\$5,606 <math>\pm</math> \$4,812</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ECP</td> <td>\$29,685 <math>\pm</math> \$34,694</td> <td>\$50,890</td> </tr> <tr> <td>beksaroten</td> <td>\$41,256 <math>\pm</math> \$29,046</td> <td>zdominowany</td> </tr> <tr> <td>Denileukin diftitox</td> <td>Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu</td> <td>\$6,51,617</td> </tr> <tr> <td>vorinostat</td> <td></td> <td>zdominowany</td> </tr> <tr> <td>romidepsin</td> <td>\$102,575 <math>\pm</math> \$4653</td> <td>\$3,207,100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Wśród dostępnych metod leczenia CTCL najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do interferonu ma metoda ECP i wynosi \$50,890/odpowiedź ogółem. Beksaroten oraz vorinostat zostały zdominowane przez <math>\alpha</math>-interferon.</p>	Interwencja	Koszt	ICER (\$/QALY) Względem IFNa	$\alpha$ -interferon	\$5,606 $\pm$ \$4,812	-	ECP	\$29,685 $\pm$ \$34,694	\$50,890	beksaroten	\$41,256 $\pm$ \$29,046	zdominowany	Denileukin diftitox	Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu	\$6,51,617	vorinostat		zdominowany	romidepsin	\$102,575 $\pm$ \$4653	\$3,207,100
Interwencja	Koszt	ICER (\$/QALY) Względem IFNa																							
$\alpha$ -interferon	\$5,606 $\pm$ \$4,812	-																							
ECP	\$29,685 $\pm$ \$34,694	\$50,890																							
beksaroten	\$41,256 $\pm$ \$29,046	zdominowany																							
Denileukin diftitox	Zakre pomiędzy kosztem beksarotenu a romidepsinu	\$6,51,617																							
vorinostat		zdominowany																							
romidepsin	\$102,575 $\pm$ \$4653	\$3,207,100																							

### 6.2.2. Oszacowania przedstawione przez podmiot odpowiedzialny

Analiza przedstawiona 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*). Za publikacją przyjęto, że 80,95% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie beksarotenenem, a średni czas trwania tej odpowiedzi wynosi 16,4 mca.

Uzyskane dodatkowe przeżycie z odpowiedzią skorygowano o indeks użyteczności, uzyskując przybliżenie inkrementalnego efektu wyrażonego w QALY. Przyjęto, że uzyskaniu odpowiedzi odpowiada użyteczność stadium IA (0,9900), najwyższa z podanych wartości w publikacji *Shah 2005*, i utrzymuje się przez czas trwania odpowiedzi.

Oszacowanie kosztów miesięcznej terapii produktem leczniczym Targretin oszacowano z PPP oraz PPP+P. W oszacowaniu kosztów uwzględniono: koszty beksarotenu, koszty podania leku oraz koszty leczenia towarzyszącego (związanego z leczeniem działań niepożądanych: podawaniem hormonów tarczycy, fenofibratów, atorwastatyny, simwastatyny, kaptoprylu, furosemidu, spironolaktonu).

Zgodnie z ChPL Targretin dawka leku jest stała i wynosi 300 mg/m<sup>2</sup>/dobę (średnio 525 mg/dobę dla przeciętnej powierzchni ciała 1,75 m<sup>2</sup>), jednakże w przypadku działań niepożądanych jest ona zmniejszana do 100-200 mg/m<sup>2</sup>/dobę. Założono, że 50% zmniejszenie dawki następuje od 2. miesiąca terapii (po DN w 1. miesiącu) i trwa do końca leczenia. Średni czas leczenia przyjęto za *Sokołowska-Wojdyło 2014*, tj. 14,5 mca.

Tabela 30. Parametry kosztowe i oszacowania kosztów całkowitych

	Koszty jednostkowe	Koszty całkowite z PPP	Koszty całkowite z PPP+P
Koszt beksarotenu	■ zł/kapsułkę (CHB przy 5% marży)	169 077,24	169 077,24
Koszty podania	104,00 zł/mc	1 560,00	1 560,00
Koszt leczenia towarzyszącego	21,19 zł/mc z PPP 34,44 zł/mc z PPP+P 48,03 (jednorazowo) z PPP+P	334,05	512,97
	<b>Razem</b>	<b>170 971,28</b>	<b>171 150,20</b>

Rodzaj i częstość farmakoterapii zastosowanej w celu opanowania działań niepożądanych w czasie terapii beksarotenen zaczerpnięto z *Sokołowska-Wojdyło 2014*. Farmakoterapia towarzysząca wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, głównie przejawiającymi się zmianą parametrów laboratoryjnych. Przyjęto zatem, że jej koszty stanowią koszt leczenia tych działań i ponoszone są od 2. miesiąca terapii do jej zakończenia. Dodatkowo doliczono koszt 1. wizyty ambulatoryjnej (wystawienie recepty).

Przeprowadzone oszacowania wykazały, że przeciętna 14,5 miesięczna terapia beksarotenenem, z perspektywy płatnika publicznego, wiąże się z kosztami na poziomie 170,1 tys. zł 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 zł. Cena progowa dla produktu Targretin, oszacowana względem proggu opłacalności na poziomie 111 381 zł, wyniosła 3 587,14 zł.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego z perspektywy płatnika publicznego

Analiza kosztów efektywności						
	C [zł]	E [LY]	ΔC [zł]	ΔE [LY]	ICER [zł/LYG]	Cena progowa Targretin
Targretin	170 971,28	1,1063	170 971,28	1,1063	154 536	3 623,94
bez Targretinu	0,00	0,0000				
Analiza kosztów użyteczności						
	C [zł]	E [QALY]	ΔC [zł]	ΔE [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Targretin
Targretin	170 971,28	1,0953	170 971,28	1,0953	156 097	3 587,14
bez Targretinu	0,00	0,0000				

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, przeciętna 14,5 miesięczna terapia beksarotenenem, wiąże się z kosztami na poziomie 171,2 tys. zł 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 zł. Cena progowa dla produktu Targretin, oszacowana względem proggu opłacalności na poziomie 111 381 zł, wyniosła 3 581,80 zł.

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego z perspektywy wspólnej

Analiza kosztów efektywności						
	C [zł]	E [LY]	ΔC [zł]	ΔE [LY]	ICER [zł/LYG]	Cena progowa Targretin



Targretin	171 150,20	1,1063	171 150,20	1,1063	154 698	3 618,61
bez Targretinu	0,00	0,0000				
<b>Analiza kosztów użyteczności</b>						
	<b>C [zł]</b>	<b>E [QALY]</b>	<b>ΔC [zł]</b>	<b>ΔE [QALY]</b>	<b>ICUR [zł/ QALY]</b>	<b>Cena progowa Targretin</b>
Targretin	171 150,20	1,0953	171 150,20	1,0953	156 261	3 581,80
bez Targretinu	0,00	0,0000				

Interpretując wyniki powyższej analizy należy mieć na uwadze jej ograniczenia. Przede wszystkim została ona oparta o wyniki jednego, małego 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.

### 6.2.3. Oszacowania własne Agencji

W ramach oszacowań własnych Agencji, ze względu na brak badań wysokiej jakości oceniających skuteczność kliniczną beksarotenu w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie było możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej. Agencja zdecydowała zatem o przedstawieniu wyłącznie analizy minimalizacji kosztów.

#### Cel analizy i porównywane interwencje

Celem analizy było porównanie kosztów 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 polichemioterapią CHOP, EPOCH, CC i FC (Tabela 33).

Ze względu na fakt, iż beksaroten może być zastosowany w I jak i kolejnych liniach leczenia systemowego, praktycznie we wszystkich stadiach choroby MF czy SS, w monoterapii lub w skojarzeniu, na potrzeby niniejszego oszacowania, celem zachowania jego przejrzystości, przyjęto pewne uproszczenia:

- nie definiowano dokładnej sytuacji klinicznej, tj. stadium choroby czy linii leczenia, gdyż w każdym z możliwych stanów klinicznych beksaroten jest stosowany w takim samym schemacie dawkowania;
- przyjęto założenie o stosowaniu monoterapii beksarotenem, podobnie, jak w przypadku opcji terapeutycznych, ze względu na wielość możliwych kombinacji.

Wybór opcji leczenia wynika z analizy rekomendacji klinicznych, opinii eksperta klinicznego oraz stanu finansowania ze środków publicznych. Wytyczne kliniczne pozycjonują beksaroten bezpośrednio obok IFN- $\alpha$ , romidepsinu, czy denileukin difitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, w celu opóźnienia jej zastosowania. Ze względu jednak na fakt, że romidepsin i denileukin difitoks są dostępne w Polsce jedynie na drodze importu docelowego, wg opinii eksperta właściwie nie są stosowane w praktyce klinicznej. W związku z powyższym nie uwzględniono tych leków jako komparatorów dla beksarotenu. Z kolei, w przypadku braku możliwości zastosowania innych leków, zgodnie z rekomendacjami i opinią ekspercką, można zastosować, w zależności od stanu klinicznego chorego, monoterapię metotreksatem, gecytabiną, doksorubicyną liposomalną lub polichemioterapię (w tym schematy: CHOP, EPOCH, CC, FC).

Szczegółowe informacje na temat porównywanych terapii zaczerpnięto z:

- CHPL Targretin (dawkowanie beksarotenu);
- zał. 1 do Zarządzenia Nr 97/2007/DGL z dnia 29 października 2007 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie przyjęcia "Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne" (schematy dawkowania CHOP, EPOCH, CC i FC);
- raport AOTM-OT-0131/2009 (dawkowanie IFN-a);
- wytyczne PUO 2013 (dawkowanie metotreksatu, doksorubicyny liposomalnej w monoterapii, gemcytabiny w monoterapii).

Tabela 33. Charakterystyka poszczególnych opcji terapeutycznych przyjętych w analizie

Opcja terapeutyczna	Substancje czynne	Dawki	Długość cyklu w dniach	Liczba cykli	Warunki wykonania		
					Tryb ambulatoryjny	Świadczenie jednodniowe	Hospitalizacja
Beksaroten	beksaroten p.o.	300 mg/m <sup>2</sup>	1	364	x		
EPOCH	vincristinum inj.	0,4 mg/m <sup>2</sup> dz. 1 // 0,4 mg/m <sup>2</sup> dz. 2 // 0,4 mg/m <sup>2</sup> dz. 3 // 0,4 mg/m <sup>2</sup> dz. 4	6	6			x
	doxorubicinum inj.	10 mg/m <sup>2</sup> dz. 1 // 10 mg/m <sup>2</sup> dz. 2 // 10 mg/m <sup>2</sup> dz. 3 // 10 mg/m <sup>2</sup> dz. 4					
	prednisonum p.o.	60 mg/m <sup>2</sup> dz. 1 // 60 mg/m <sup>2</sup> dz. 2 // 60 mg/m <sup>2</sup> dz. 3 // 60 mg/m <sup>2</sup> dz. 4 // 60 mg/m <sup>2</sup> dz. 5 // 60 mg/m <sup>2</sup> dz. 6					
	etoposidum inj.	50 mg/m <sup>2</sup> dz. 1 // 50 mg/m <sup>2</sup> dz. 2 // 50 mg/m <sup>2</sup> dz. 3 // 50 mg/m <sup>2</sup> dz. 4					
	cyclophosphamid inj.	750 mg/m <sup>2</sup> dz. 6					
CHOP	vincristinum inj.	2 mg/bezp. dz. 1	21	6		x	
	doxorubicinum inj.	50 mg/m <sup>2</sup> dz. 1					
	prednisonum p.o.	100 mg/bezp. dz. 1 // 100 mg/bezp. dz. 2 // 100 mg/bezp. dz. 3 // 100 mg/bezp. dz. 4 // 100 mg/bezp. dz. 5					
	cyclophosphamidum inj.	800 mg/m <sup>2</sup> dz. 1					
CC	cladribinum inj.	0,12 mg/kg dz. 1 // 0,12 mg/kg dz. 2 // 0,12 mg/kg dz. 3 // 0,12 mg/kg dz. 4 // 0,12 mg/kg dz. 5	28	6			x
	cyclophosphamidum inj.	800 mg/m <sup>2</sup> dz. 1					
FC	fludarabinum p.o.	25 mg/m <sup>2</sup> dz. 1 // 25 mg/m <sup>2</sup> dz. 2 // 25 mg/m <sup>2</sup> dz. 3	28	6	x		
	cyclophosphamidum p.o.	250 mg/m <sup>2</sup> dz. 1 // 250 mg/m <sup>2</sup> dz. 2 // 250 mg/m <sup>2</sup> dz. 3					
GEM	gemcitabine inj.	1200 mg/m <sup>2</sup> dz.1 // 1200 mg/m <sup>2</sup> dz.8 // 1200 mg/m <sup>2</sup> dz.15	28	6	x		
DOX	doxorubicinum liposom. Inj.	1200 mg/m <sup>2</sup> /tydzień	7	6	x		
IFN-a	interferon alfa inj.	40 mg/m <sup>2</sup> dz. 1	28	6	x		
MTX 25	metotreksat p.o.	13,5/tydzień	7	52	x		
MTX 20	metotreksat p.o.	25 /tydzień	7	52	x		

### Technika analityczna

Wykonano analizę minimalizacji kosztów.

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika

i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

### Koszty

W niniejszym opracowaniu 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. Pominięto: koszty monitorowania leczenia, które uznano za wspólne (zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ okresowa ocena skuteczności chemioterapii jest realizowana nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące i dotyczy każdej chemioterapii) oraz koszty leczenia działań niepożądanych, które po stronie beksarotenu stanowią ułamek całkowitych kosztów terapii, zaś po stronie opcji terapeutycznych – nie ustalono profilu bezpieczeństwa, gdyż przegląd systematyczny nie obejmował tych interwencji.

### Koszty leków

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono pisemnie do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o przekazanie danych dotyczących kosztów ocenianej interwencji, jednak w odpowiedzi uzyskano jedynie informacje, iż nie ma możliwości wyodrębnienia wartości 1 mg sfinansowanej substancji. W związku z powyższym, aktualny koszt beksarotenu uzyskano od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Koszty substancji wykorzystywanych w terapiach alternatywnych ustalono w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ.

Tabela 34. Zestawienie kosztów substancji czynnych

Źródło	Nazwa	Koszt NFZ / mg
Obwieszczenie MZ	Prednisonum (Encorton) - 1 mg (op. 20mgx20)	0,06 zł
	Vincristinum - inj. - 1 mg	26,91 zł
	Cyclophosphamidum - inj. - 1 mg	0,07 zł
	Cyclophosphamidum - p.o. - 1 mg	0,03 zł
	Doxorubicinum - inj. - 1 mg	0,84 zł
	Doxorubicinum liposom. - inj. - 1 mg	44,23 zł
	Fludarabinum - p.o. - 1 mg	8,73 zł
	Etoposidum inj. - 1 mg	0,17 zł
	CLADRIBINUM inj. - 1 mg	51,80 zł
	Gemcitabinum inj. - 1 mg	0,09 zł
	Interferonum alfa-2a/2b - inj. - 1 mln j.m.	17,03 zł
	METHOTREXATUM p.o. - 1 mg	0,07 zł
Podmiot odpowiedzialny	Beksaroten (Targretin) - 1 mg	■ zł

### Koszty podania leków

Koszty wydania lub podania leków przyjęto zgodnie z aktualnie obowiązującym Zarządzeniem NFZ.

Tabela 35. Koszty podania leków

Kod NFZ / Źródło	Nazwa	Liczba punktów NFZ	Koszt 1 punktu NFZ	Koszt NFZ
Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późn. zm.)	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	52,00 zł	572,00 zł
	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52,00 zł	104,00 zł
	hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	52,00 zł	468,00 zł

## Horizont czasowy

Horizont czasowy ustalono na czas trwania terapii lub maksymalnie 6 mcy.

## Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, z uwagi na fakt, że horyzont analizy nie przekraczał 1 roku.

## Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel.

## Wyniki

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki oszacowań kosztów całkowitych terapii beksarotenu oraz terapii alternatywnych, które mogą być zastosowane na różnych etapach leczenia w przypadku braku możliwości zastosowania beksarotenu. Terapia beksarotenu jest od kilku do kilkunastu razy droższa niż innymi opcjami terapeutycznymi. Dominujący wpływ na wysokość kosztów stosowania beksarotenu ma koszt substancji czynnej.

Tabela 36. Koszty porównywanych terapii w 6 mcznym horyzoncie czasowym

Schemat	Koszty leków	Koszty administracji leków	Całkowity koszt terapii
Beksaroten	72 958,16 zł	676,00 zł	73 634,16 zł
ECHOP	1 903,84 zł	2 288,00 zł	4 191,84 zł
CHOP	1 496,27 zł	2 808,00 zł	4 304,27 zł
FC	7 118,42 zł	624,00 zł	7 742,42 zł
CC	890,24 zł	2 860,00 zł	3 750,24 zł
interferon alfa	11 953,94 zł	5 408,00 zł	17 361,94 zł
metotreksat p.o. 25	88,34 zł	1 352,00 zł	1 440,34 zł
metotreksat p.o. 20	70,67 zł	1 352,00 zł	1 422,67 zł
gemcytabina	1 196,00 zł	624,00 zł	1 820,00 zł
liposomalna doxorubicyna	18 574,92 zł	624,00 zł	19 198,92 zł

W poniższej tabeli zestawiono wyniki inkrementalne z porównania kosztów terapii beksarotenu z innymi opcjami terapeutycznymi.

Tabela 37. Porównanie kosztów terapii beksarotenu z opcjami terapeutycznymi - wyniki inkrementalne

Schemat	Koszty leków	Koszty administracji leków	Całkowity koszt terapii
vs ECHOP	71 054,32 zł	-1 612,00 zł	69 442,32 zł
vs CHOP	71 461,89 zł	-2 132,00 zł	69 329,89 zł
vs FC	65 839,74 zł	52,00 zł	65 891,74 zł
vs CC	72 067,92 zł	-2 184,00 zł	69 883,92 zł
vs interferon alfa	133 962,38 zł	-4 056,00 zł	129 906,38 zł
vs metotreksat p.o. 25	145 827,98 zł	0,00 zł	145 827,98 zł
vs metotreksat p.o. 20	145 845,65 zł	0,00 zł	145 845,65 zł
vs gemcytabina	144 720,31 zł	728,00 zł	145 448,31 zł
vs liposomalna doxorubicyna	127 341,40 zł	728,00 zł	128 069,40 zł

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe (cena zbytu netto, przy założeniu 5% marży hurtowej) dla beksarotenu, względem terapii opcjonalnych, tj. ceny, przy których koszty terapii beksarotenu zrównują się z kosztami stosowania opcji terapeutycznych.

Tabela 38. Ceny progowe beksarotenu względem opcji terapeutycznych

Opcja terapeutyczna	Cena progowa [PLN]
vs ECHOP	243,35
vs CHOP	251,14
vs FC	489,12
vs CC	212,79
vs interferon alfa	554,08
vs metotreksat p.o. 25	3,05
vs metotreksat p.o. 20	2,44
vs gemcytabina	79,18
vs liposomalna doxorubicyna (niepegylowana)	1282,11

Wyznaczone na podstawie powyższych wyników ceny progowe dla beksarotenu należy interpretować mając na uwadze fakt, iż żadna z analizowanych opcji terapeutycznych nie może zostać uznana za równoważną, mogącą zastąpić beksaroten w praktyce klinicznej.

Ograniczenia:

- Ze względu na brak badań wysokiej jakości oceniających skuteczność kliniczną beksarotenu w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie było możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej, a jedynie analizy minimalizacji kosztów.
- Ze względu na fakt, iż beksaroten może być zastosowany w I jak i kolejnych liniach leczenia systemowego, praktycznie we wszystkich stadiach choroby MF czy SS, w monoterapii lub w skojarzeniu, w niniejszych oszacowaniach konieczne były uproszczenia, które opisano w założeniach do analizy (m.in. uwzględnienie tylko monoterapii beksarotenu, interferonu i metotreksatu; uwzględnienie ciągłości terapii w horyzoncie czasowym).
- Żadna z analizowanych opcji terapeutycznych nie może zostać uznana za równoważną, mogącą zastąpić beksaroten w praktyce klinicznej. Spośród wymienianych obok beksarotenu w wtycznych klinicznych: IFN- $\alpha$ , romidepsinu, vorinostatu czy denileukin diffitoks, tj. leków o innym mechanizmie działania niż chemioterapia, tylko IFN jest dostępny i finansowany ze środków publicznych w Polsce. Z opinii eksperta wynika jednak, że jest on stosowany stunkowo rzadko – u 3% pacjentów z MF i <1% pacjentów z SS. Najczęściej, w przypadku braku możliwości zastosowania beksarotenu, wcześniej włączana jest chemioterapia. W związku z powyższym należy interpretować wyniki analizy z ostrożnością.
- Według informacji od podmiotu odpowiedzialnego, marża hurtowa dla produktu leczniczego Targretin może wahać się od 5% do 20%, w związku z powyższym przedstawione oszacowania przy uwzględnieniu marży 5% mogą w rzeczywistości być zaniżone.

### 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W ramach oszacowań własnych, podjęto próbę oszacowania skutków finansowych dla płatnika publicznego, przy założeniu, że każdy pacjent z ocenianym rozpoznaniem, kwalifikujący się do leczenia beksaroteniem, mógłby taką terapię otrzymać.

Dane na temat kosztów terapii beksaroteniem zaczerpnięto z oszacowań własnych Agencji przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej. Dodatkowo wzięto pod uwagę koszty terapii beksaroteniem przy założeniu 20% (maksymalnej wskazanej przez podmiot odpowiedzialny) marży hurtowej. Ze względu na kilku do kilkunastokrotnej różnicy w kosztach leczenia innymi opcjami terapeutycznymi, w niniejszej analizie je pominięto, zwłaszcza że terapia beksaroteniem 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.

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 beksarotenenem, co oznacza 158-189 pacjentów.

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 niżej wyniki należy więc traktować jako maksymalne.

Tabela 39. Maksymalne skutki finansowe

Wielkość populacji	Roczny koszt 1 terapii [PLN]	Wyniki [PLN]
158	147 268,32 (5% marża hurtowa)	23 268 393,93
189		27 833 711,72
158	168 113,50 (20% marża hurtowa)	26 561 933,63
189		31 773 452,26

Jako ograniczenia niniejszej analizy należy wskazać:

- Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii, oparte o koszty związane z zakupem substancji czynnej oraz koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku. Oszacowanie nie zawiera kosztów monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych.
- Oszacowania nie uwzględniają możliwości przerwania terapii w ciągu roku; wszyscy analizowani pacjenci otrzymują lek przez cały rok. Poza tym nie przewidziano możliwości zmniejszenia przyjmowanych dawek beksarotenu, co ze względu na działania niepożądane często ma miejsce. Ze względu na powyższe, otrzymane wyniki mogą być zawyżone.
- Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto o jedną opinię eksperta, co wiąże się z dużym stopniem niepewności; poza tym ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej należy mieć na uwadze, że ze względów proceduralnych, nie wszyscy pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do leczenia beksarotenenem otrzymają lek. Powyższe także wpływa na zawyżenie otrzymanych wyników.

## 7. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia MZ-PLA-460-19199-121/DJ/14 z dnia 15 lipca 2014 r. dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.0 – Ziarniniak grzybiasty i C84.1 – Choroba Sezary'ego.

Beksaroten był przedmiotem prac AOTM dwukrotnie. W 2009 roku negatywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej dotyczyło programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórnych z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”. W opinii Rady brak było przekonujących dowodów na efektywność kliniczną beksarotenu w leczeniu skórnych chłoniaków T-komorkowych w przeciwieństwie do udokumentowanych, licznych i częstych, działań niepożądanych.

W 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej, argumentując, że pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Prezes AOTM, biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii przedstawione przez Narodowy Fundusz Zdrowia, uznał, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 - Ziarniniak grzybiasty oraz C84.1 - Choroba Sezary'ego.

### 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 skórnych chłoniaków 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 łysienie, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp oraz zmiany paznokciowe.

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

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

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

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

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

### **Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania**

Beksaroten 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 złuszczających się. In vivo beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórno-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 skórno-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.

### **Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych**

W odnalezionych wytycznych klinicznych beksaroten, wymieniany jest bezpośrednio obok IFN- $\alpha$ , innych retinoidów (np. izotretinoina, acytretyna), romidepsinu, vorinostatu 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.

### **Ocena 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*, *Kannagara 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 beksarotenu (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 oddziałują 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, beksarotene, methotrexate), systemowej terapii dożylniej (denileukin diftotox), 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 rozpoczynać 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 wyższych 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 hipertriglicerydemii 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 beksarotennem; 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 beksarotennem, 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 uzyskania 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%), hipertriglicerydemię (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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, bardzo częstymi ( $>1/10$ ) działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu leku Targretin są: leukopenia, niedoczynność tarczycy, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, złuszczające 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 bexarotenu.

### **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 beksarotenu 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 beksarotenu, z perspektywy płatnika publicznego, wiąże się z kosztami na poziomie 170,1 tys. zł 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 zł. Cena progowa dla produktu Targretin, oszacowana względem proggu opłacalności na poziomie 111 381 zł, wyniosła 3 587,14 zł.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, przeciętna 14,5 miesięczna terapia beksarotenenem, wiąże się z kosztami na poziomie 171,2 tys. zł 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 zł. Cena progowa dla produktu Targretin, oszacowana względem proggu opłacalności na poziomie 111 381 zł, wyniosła 3 581,80 zł.

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 beksarotenenem 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, ułożenie czasu trwania odpowiedzi z zyskanymi latami życia, budzi poważne wątpliwości wobec braku możliwości porównania przebiegu choroby i przeżycia u leczonych beksarotenenem 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 beksarotenenem 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 polichemioterapią 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 mcy.

Wyniki analizy wskazują, że koszt 6-mcnej terapii beksarotenenem 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 beksarotenenem 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 beksarotenenem 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. zł.

W ramach oszacowań własnych, oszacowano skutki finansowe dla płatnika publicznego, przy założeniu, że każdy pacjent z ocenianym rozpoznaniem, kwalifikujący się do leczenia beksarotenenem, 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 beksaroteniem, co oznacza 158-189 pacjentów. Dane na temat kosztów terapii beksaroteniem 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 kilkunastokrotnej różnicy w kosztach leczenia innymi opcjami terapeutycznymi, w niniejszej analizie je pominięto, zwłaszcza że terapia beksaroteniem 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%.

### **Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych uwzględniających ocenianą technologię, w tym 2 polskie 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 (2002 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.

### **Status i warunki finansowania poza Polską**

W trakcie prac nad raportem odnaleziono informacje o cenie i refundacji beksarotenu w 6 krajach europejskich (Słowacja, Czech, Belgia, Francja, Norwegia, Dania). W Czechach i Słowacji, a także w Belgii i Francji, oficjalna cena Targretinu jest niższa niż aktualna cena rynkowa w Polsce.

## 8. Piśmiennictwo

<b>Braun-Falco 2004</b>	Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: Chłoniaki [w:] Dermatologia. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. (red.); Czelej, Lublin, 2004, 1509-1540.
<b>DCOG 2013</b>	Dermatologic Cooperative Oncology Group, Stadler RA: Short German guidelines: Cutaneous lymphomas. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology 2008, 6:S29-S35.
<b>Duvic 2001A</b>	Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC: Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Archives of dermatology 2001, 137:581-593.
<b>Duvic 2001B</b>	Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71.
<b>EORTC 2006</b>	Trautinger F i wsp. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. Eur J Cancer 2006, 42, 1014.
<b>EORTC, ISCL, USCLC 2011</b>	Kempf WP: EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: Lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011, 118:4024-4035.
<b>ESMO 2013</b>	R. Willemze, E. Hodak, P. L. Zinzani, L. Specht, M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi149-vi154, 2013
<b>Gniadecki 2009</b>	Gniadecki R.: Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. Onkol Prakt Klin 2009, 3, 103-108.
<b>Grzanka 2004</b>	Grzanka A., Placek W; Współczesna diagnostyka skórnych chłoniaków T-komórkowych; Postępy Dermatologii i Alergologii XXI; 2004/5
<b>HAS 2012</b>	Scottish Medicines Consortium (SMC); <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Bexarotene_Targretin_174_/Bexarotene_Targretin">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Bexarotene_Targretin_174_/Bexarotene_Targretin</a>
<b>Humme 2014</b>	Humme D et al. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. Cancer Treat Rev (2014), <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005">http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005</a>
<b>Illidge 2013</b>	Illidge TC: Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. British Journal of Cancer 2013, 109:2566-2573
<b>Jabłońska 1997</b>	S. Jabłońska, T. Chorzelski. Choroby skóry. PZWL, Warszawa, 1997.
<b>Malone 2013</b>	Malone DCH: A cost-effectiveness analysis of treatments for cutaneous t-cell lymphoma. Journal of Clinical Apheresis 2013, Conference:94-95.
<b>NCCN 2014</b>	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas, v.2.2014; <a href="https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf">https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf</a> (dostęp 01.08.2014)
<b>NHSC 2002</b>	NHSC. Bexarotene for cutaneous T-cell lymphoma - horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2002
<b>Pawlaczyk 2002</b>	Mariola Pawlaczyk, Violetta Filas, Mariola Pawlaczyk, Violetta Filas, Ziarniniak grzybiasty - pierwotny chłoniak skóry T-komórkowy, Współczesna Onkologia 7/2002; <a href="http://www.termedia.pl/Mycosis-fungoides-primary-cutaneous-T-cell-lymphoma.3.89.1.1.html">http://www.termedia.pl/Mycosis-fungoides-primary-cutaneous-T-cell-lymphoma.3.89.1.1.html</a> (dostęp 01.08.2014)
<b>PLRG 2010</b>	Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marańda E., Placek W., Meder J., Zaucha J.M., Walewski J. (2010) – w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), Przegl Dermatol 2010, 97, 225–242.
<b>Prescrire 2004</b>	Bexarotene – cutaneous lymphoma: too many adverse effect, Prescrire International 2004/vol 13, 71,
<b>Prince 2009</b>	Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T.: How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. Blood 2009, 114,4337-4353.
<b>PUO 2009</b>	Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011r.; cz. II; str. 726-729
<b>PUO 2013</b>	Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory z komórek T i NK; <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/#tom2">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/#tom2</a>
<b>Refundacja Belgia</b>	<a href="http://www.inami.fgov.be/drug/all/drugs/reglementation/medicalproducts/last/pdf/prices.pdf">http://www.inami.fgov.be/drug/all/drugs/reglementation/medicalproducts/last/pdf/prices.pdf</a> (dostęp 08.08.2014)
<b>Refundacja Czechy</b>	<a href="http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0027700&amp;tab=prices&amp;lang=2">http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0027700&amp;tab=prices&amp;lang=2</a> (dostęp 08.08.2014)
<b>Refundacja Dania</b>	<a href="http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&amp;vnr=542916">http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&amp;vnr=542916</a> (dostęp 08.08.2014)
<b>Refundacja Francja</b>	<a href="http://www.codage.ext.cnams.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400936574793&amp;p_site=AMELI">http://www.codage.ext.cnams.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400936574793&amp;p_site=AMELI</a> (dostęp 08.08.2014)
<b>Refundacja Norwegia</b>	<a href="http://www.felleskatalogen.no/medisin/targretin-eisai-ltd-564426">http://www.felleskatalogen.no/medisin/targretin-eisai-ltd-564426</a> (dostęp 08.08.2014)

<b>Refundacja Słowacja</b>	<a href="http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&amp;lie_nazov=targretin&amp;lie_kod=&amp;atc_kod=&amp;lie_rc=&amp;atc_nazov=&amp;isk_kod=0&amp;drz_kod=&amp;vyd_kod=0&amp;org_kod=0&amp;reg_typ_kod=0&amp;in_kat=INNER&amp;ped_ind=ALL&amp;ped_kontraind=ALL">http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&amp;lie_nazov=targretin&amp;lie_kod=&amp;atc_kod=&amp;lie_rc=&amp;atc_nazov=&amp;isk_kod=0&amp;drz_kod=&amp;vyd_kod=0&amp;org_kod=0&amp;reg_typ_kod=0&amp;in_kat=INNER&amp;ped_ind=ALL&amp;ped_kontraind=ALL</a> (dostęp 08.08.2014)
<b>Shah 2005</b>	Nisha Shah, Gabriele Poindexter, Yvette Monthrope, Suephy Chen, Quality of life impact of cutaneous T-cell lymphoma as measured by utilities, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> Volume 52, Issue 3, Supplement, Page P142, March 2005
<b>SMC 2002</b>	HAS: Stanowisko Commission de la Transparence; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241661/fr/targretin?xtmc=&amp;xtr=2">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241661/fr/targretin?xtmc=&amp;xtr=2</a>
<b>Sokołowska-Wojdyło 2009</b>	Sokołowska-Wojdyło M., Maciejewska-Radomska A., Trzeciak M., Jadwiga Roszkiewicz J. (2009) Results of the treatment primary cutaneous lymphomas in the Department of Dermatology Medical University in Gdańsk performed in years 1997-2008. <i>Dermatologia kliniczna</i> 11 (3), 141-146.
<b>Sokołowska-Wojdyło 2014</b>	Sokolowska-Wojdylo M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, Kulikowski W, Prejzner W, Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Osowiecki M, Walewski J, Rogowski W, Grzanka A, Placek W, Lugowska-Umer H, Kowalczyk A, Nowicki R, Jurczak W. Polish lymphoma research group experience with bexarotene in the treatment of cutaneous t-cell lymphoma. <i>Am J Ther</i> 2014.
<b>Straus 2007</b>	Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, Horwitz S, Demierre MF, Myskowski P, Steckel S: Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. <i>Cancer</i> 2007, 109:1799-1803.
<b>U.K. consensus 2013</b>	J.J. Scarisbrick, S. Morris, R. Azurdia, T. Illidge, E. Parry, R. Graham-Brown, R. Cowan, E. Gallop-Evans, R. Wachsmuth, M. Eagle, A.S. Wierzbicki, H. Soran, S. Whittaker and E.M. Wain, U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma, <i>British Journal of Dermatology</i> 2013 168, pp192-200
<b>USCLC 2011</b>	Olsen EAR: Sezary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2011, 64:352-404.
<b>Weberschock 2012</b>	Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, Schmitt J: Interventions for mycosis fungoides. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012.
<b>Whittaker 2003</b>	Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M., Russell Jones R.; Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas; <i>British Journal of dermatology</i> 2003; 149: 1095-1107
<b>Whittaker 2012</b>	Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, Gellrich S, Knobler R, Stadler R, Karrasch M: Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). <i>Br J Dermatol</i> 2012, 167:678-687.
<b>Willemze 2005</b>	Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H., Ralfkiaer E., Chimenti S., Diaz-Perez J.L., Duncan L.M., Grange F., Harris N.L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M., Knobler R., Pimpinelli N., Sander C., Santucci M., Sterry W., Vermeer M.H., Wechsler J., Whittaker S., Meijer C.J.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. <i>Blood</i> , 2005, 105, 3768-3785.

## 9. Załączniki

**Zal. 1.** Strategia wyszukiwania

**Zal. 2.** Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD-10: 84.0 oraz C84.1

**Zal. 3.** Badania trwające oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo beksarotenu w CTCL

**Zal. 4.** Opis badań rejestracyjnych Targretin (*Duvic 2001A* i *Duvic 2001B*)

**Zal. 5.** Opis badania RCT *Whittaker 2012*



## Załącznik 1. Strategia wyszukiwania

Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 21.07.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	CTCL [Title/Abstract]	1335
2	Mycosis Fungoides[Title/Abstract]	4744
3	Mycosis Fungoides[MeSH Terms]	4463
4	MF[Title/Abstract]	8726
5	Sezary Syndrome[Title/Abstract]	1465
6	Sezary Syndrome[MeSH Terms]	1421
7	SS[Title/Abstract]	27292
8	"Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[MeSH Terms]	7689
9	Cutaneous[Title/Abstract]	113986
10	T-Cell[Title/Abstract]	201911
11	Lymphoma[Title/Abstract]	114552
12	(#9 AND #10 AND #11)	4272
13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #12)	44868
14	bexaroten*[Title/Abstract]	386
15	targretin[Title/Abstract]	91
16	(#14 OR #15)	415
17	(#13 AND #16)	217

Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 21.07.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	exp cutaneous T cell lymphoma/ or CTCL.mp.	8451
2	cutaneous T-cell lymphoma.mp.	5724
3	cutaneous.mp.	121653
4	T-cell.mp.	238244
5	lymphoma.mp.	176657
6	3 and 4 and 5	7628
7	Mycosis Fungoides.mp. or exp mycosis fungoides/	5206
8	MF.mp.	14408
9	Sezary Syndrome.mp. or exp Sezary syndrome/	2131
10	SS.mp.	29505
11	1 or 2 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	52865
12	exp bexarotene/ or bexaroten*.mp.	1776
13	targretin.mp.	415
14	12 or 13	1778
15	11 and 14	804

Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 21.07.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	CTCL:ti,ab,kw	29
2	cutaneous:ti,ab,kw	6660
3	T-cell:ti,ab,kw	3819
4	lymphoma:ti,ab,kw	4693
5	#2 AND #3 AND #4	73
6	Mycosis Fungoides:ti,ab,kw	56
7	MF:ti,ab,kw	579

8	Sezary Syndrome:ti,ab,kw	12
9	SS:ti,ab,kw	1882
10	#1 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2561
11	bexaroten*:ti,ab,kw	43
12	targretin:ti,ab,kw	9
13	#1 OR #12	44
14	#10 AND #13	11

## Załącznik 2. Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD 84.0 oraz C84.1

Tabela 43. Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD 84.0 i C84.1 (stan na dzień 08.08.2014r.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	2029,86	2029,86	bezpłatne
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1462,86	1462,86	bezpłatne
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.a 10 ml	102,06	102,06	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	19,85	14,67	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	44	44	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	107,16	107,16	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	202,99	176	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	283,5	283,5	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	22,68	14,67	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	48,76	44	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	147,42	132	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	197,32	176	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	283,5	283,5	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,44	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	49,34	44	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	130,1	130,1	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	175,94	175,94	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	156,9	132	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	18,33	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	45,36	44	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania	1 fiol.a 60 ml	209,2	176	bezpłatne

	roztworu do infuzji, 10 mg/ml				
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	26,08	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	44,01	44	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	107,4	107,4	bezpłatne
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	253,55	253,55	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	22,68	22,68	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	39,69	39,69	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,41	9,41	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	70,88	70,88	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	21,55	21,55	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	70,31	70,31	bezpłatne
	Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	518,01	518,01
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	76,15	76,15	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	15,31	15,31	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	57,71	57,71	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	44,23	44,23	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	88,45	88,45	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	176,9	176,9	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	8,84	8,84	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	8,84	8,84	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	44,23	44,23	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	88,45	88,45	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	176,9	176,9	bezpłatne

	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	11,58	11,58	bezpłatne
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	44,23	44,23	bezpłatne
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	88,45	88,45	bezpłatne
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	6633,9	6633,9	bezpłatne
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	206,57	162,76	bezpłatne
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	325,57	325,52	bezpłatne
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	162,78	162,76	bezpłatne
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	162,78	162,76	bezpłatne
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	325,57	325,52	bezpłatne
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	81,38	81,38	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	11,48	9,07	bezpłatne
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	38,56	38,56	bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	11,48	9,07	bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	38,56	38,56	bezpłatne
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1927,8	1927,8	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	9,07	9,07	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	45,36	45,36	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	90,72	90,72	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	181,44	181,44	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,89	9,07	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	31,75	18,14	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	40,82	40,82	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	108,86	108,86	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	145,15	145,15	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	7,71	7,71	bezpłatne
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 25 ml	38,57	38,57	bezpłatne	

	roztworu do infuzji, 2 mg/ml				
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	141,75	141,75	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	18,14	18,14	bezpłatne
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składn ki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	4422,6	4422,6	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	45,36	45,36	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	68,04	68,04	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	102,06	102,06	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	198,45	198,45	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	396,9	396,9	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	37,42	37,42	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	189,38	189,38	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	379,89	379,89	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	759,78	759,78	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	32,89	32,89	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	64,64	64,64	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	100,93	100,93	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	385,56	385,56	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	195,05	195,05	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	35,35	35,35	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	190,21	190,21	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	209,11	209,11	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	389,37	389,37	bezpłatne
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	34,02	34,02	bezpłatne
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	145,15	145,15	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	13,61	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	22,68	17,01	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 10 ml	45,36	34,02	bezpłatne

	infuzji, 200 mg				
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	90,72	68,04	bezpłatne
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	17,01	17,01	bezpłatne
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	426,38	426,38	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	1310,2	1310,2	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	1746,93	1746,93	bezpłatne
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	306,18	306,18	bezpłatne
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	179,03	104,33	bezpłatne
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	38,62	20,87	bezpłatne
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	391,23	208,66	bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	20,41	20,41	bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	72,58	72,58	bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	141,75	141,75	bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	19,28	19,28	bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	73,71	73,71	bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	130,41	130,41	bezpłatne
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	21,78	20,87	bezpłatne
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	67,31	67,31	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	20,86	20,86	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	104,33	104,33	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	147,42	147,42	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	208,66	208,66	bezpłatne
	Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	39,69	20,87	bezpłatne
	Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	198,45	104,33	bezpłatne

	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	39,69	20,87	bezpłatne
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	198,45	104,33	bezpłatne
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	396,9	208,66	bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	126,44	126,44	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	228,5	228,5	bezpłatne
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	49,9	49,9	bezpłatne
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	99,79	99,79	bezpłatne
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	149,69	149,69	bezpłatne
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	317,21	317,21	bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	528,66	528,66	bezpłatne
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	306,65	306,65	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	22,28	22,28	bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	396,9	396,9	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	8,49	8,49	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	16,99	16,99	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	33,98	33,98	bezpłatne
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	17	16,99	bezpłatne
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	68,04	67,96	bezpłatne
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol.a 5 ml	5386,5	5386,5	bezpłatne
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	606,69	551,12	bezpłatne
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	3674,16	3674,16	bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	711,59	711,59	bezpłatne
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	226,8	226,8	bezpłatne
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	272,16	272,16	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	27,22	27,22	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	131,54	131,54	bezpłatne



**Załącznik 3. Badania trwające oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo beksarotenu w CTCL**

W celu identyfikacji badań trwających przeszukano rejestr badań klinicznych: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Odnaleziono 12 prób klinicznych obejmujących ocenianą technologię. Najważniejsze informacje dotyczące odnalezionych badań zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Zestawienie aktualnie prowadzonych badań klinicznych dotyczących zastosowania beksarotenu w ocenianej populacji**

Badanie	Wskazanie	Interwencja	Faza	Cel	Metodyka	Status	wyniki
NCT00030849	Lymphoma	Biological: recombinant interferon alfa Drug: beksarotene	Phase 2	Phase II trial to study the effectiveness of combining beksarotene with interferon alfa in treating patients who have cutaneous T-cell lymphoma.	Interventional Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT01569724	Hypertriglyceridemia Cutaneous T Cell Lymphoma	Other: oral glucose tolerance test (OGTT)	Phase 4	Beksarotene is a RXR-selective retinoid, licensed for the treatment of cutaneous T cell lymphoma. The most frequent adverse effect is hypertriglyceridemia but its mechanism is not well known. The purpose of this study is to research a carbohydrate metabolism disorder associated in beksarotene-induced hypertriglyceridemia.	Interventional Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Diagnostic	recruiting	NO
NCT00306969	Cutaneous T-Cell Lymphoma	Drug: beksarotene Device: photopheresis	Phase 1 Phase 2	This is a pilot study of the safety and tolerability of photopheresis in combination with increasing doses of oral beksarotene in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Our hypotheses are that the combination of beksarotene with photopheresis is safe and that beksarotene will enhance immune response in the setting of extracorporeal photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), resulting in a shorter time to clinical response	Interventional Allocation: Non-Randomized, Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT00030589	Lymphoma	Drug: beksarotene Drug: methoxsalen Procedure: UV light therapy	Phase 2	Randomized phase II trial to study the effectiveness of combining different doses of beksarotene with photodynamic therapy in treating patients who have stage IB or stage IIA cutaneous T-cell lymphoma.	Interventional Allocation: Randomized Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	unknown	NO

NCT00178841	Cutaneous T-Cell Lymphoma Mycosis Fungoides Sezary Syndrome	Drug: Rosiglitazone	Phase 2	he purpose of this trial is to determine if combination therapy with rosiglitazone and bexarotene might have a synergistic effect in the treatment of patients with CTCL.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT01007448	Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma	Drug: bexarotene	Phase 4	This is a multicenter, randomized, open-label, Phase IV study to assess the efficacy, tolerability and safety of two initial dose levels of bexarotene capsules in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL).	Interventional Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety /Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	recruiting	NO
NCT01134341	Cutaneous T-cell Lymphoma Mycosis Fungoides Sezary Syndrome Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma	Drug: Pralatrexate Injection Drug: Bexarotene Capsules Dietary Supplement: Vitamin B12 Dietary Supplement: Folic Acid	Phase 1	This study is designed to determine the recommended dose, safety, pharmacokinetics, and early efficacy of the combination of pralatrexate plus oral bexarotene in patients with relapsed or refractory CTCL.	Interventional Allocation: Non-Randomized Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	ongoing, but not recruiting	NO

NCT00255801	Lymphoma	Drug: Targretin® (bexarotene) Drug: pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	Phase 2	This phase II trial is studying how well giving liposomal doxorubicin followed by bexarotene works in treating patients with cutaneous T-cell lymphoma.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	ongoing, but not recruiting	NO
NCT00660231 (Illidge 2013)	Lymphoma	Drug: bexarotene Drug: gemcitabine hydrochloride	Phase 2	This phase II trial is studying giving gemcitabine together with bexarotene to see how well it works in treating patients with progressive or refractory stage IB, stage II, stage III, or stage IV cutaneous T-cell non-Hodgkin lymphoma.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	ongoing, but not recruiting	NO
NCT00127101	Lymphoma	Drug: vorinostat Drug: Comparator: bexarotene	Phase 1	This is an investigational study that increases the dosage to determine the safety/tolerability, and efficacy of a histone deacetylase inhibitor in combination with Targretin in patients with cutaneous T-cell lymphoma in patients who have failed at least one prior systemic therapy.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Pharmacokinetics/Dynamics Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	terminated	YES

NCT00056056 (Whittaker 2012)	Lymphoma	Drug: bexarotene Drug: methoxypsoralen Procedure: UV light therapy	Phase 3	Randomized phase III trial to compare the effectiveness of ultraviolet light therapy using methoxsalen with or without bexarotene in treating patients who have mycosis fungoides.	Interventional Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	terminated	NO
NCT01578499	Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma, Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma	Drug: Brentuximab Vedotin Drug: Methotrexate or Bexarotene	Phase 3	This is a Randomized, Open-Label, Phase 3 trial of brentuximab vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma	Interventional Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	recruiting	NO

#### Załącznik 4. Opis badań rejestracyjnych Targretin

W poniższej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę badań rejestracyjnych produktu leczniczego Targretin.

Tabela 45. Charakterystyka badań pierwotnych II/III fazy, bez aktywnego komparatora

ID badania,	Metodyka	Populacja	N	interwencja	Uwagi
<i>Duvic 2001A</i>	II/III faza , randomizowan e  open label  wieloośrodkow e	CTCL w stadium IA-IIA, (potwierdzone w biopsji), oporny na wcześniejsze leczenie	58	<u>Grupa A:</u> beksaroten w dawce początkowej 650 mg/m <sup>2</sup> /dz mg (ostatecznie dawka początkowa została zredukowana do dawki optymalnej wynoszącej 300 mg/m <sup>2</sup> /dz.) przez min. 16 tygodni  <u>Grupa B:</u> beksaroten w 6,5 mg/m <sup>2</sup> /dz. (w przypadku progresji – cross-over), przez min. 16 tygodni;	Ostatecznie pacjentów przydzielono do 3 grup:  Grupa A: 6,5 mg (N=15)  Grupa B: 300 mg (N=28)  Grupa C: >300 mg (N=15)
<i>Duvic 2001B</i>	II/III faza  randomizowan e  open label  wieloośrodkow e (26)	Zaawansowana postać CTCL oporna na leczenie (IIB-IVB) potwierdzona w biopsji	94	<u>Grupa A:</u> beksarotene 300 mg/m <sup>2</sup> /dobę (56 osób),  <u>Grupa B:</u> beksarotene ≥ 300 mg/m <sup>2</sup> /dzień (38 osób)	utrata z badania na poziomie 67%

W poniższej tabeli zebrano główne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania *Duvic 2001A*. Wyniki podano tylko dla dawki 300 mg/m<sup>2</sup>, tj. dawki rejestracyjnej.

Tabela 46. Wyniki analizy skuteczności bezpieczeństwa – populacja pacjentów z MF w stadium IB-IIA (badanie *Duvic 2001A*).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>		
Odpowiedź na leczenie* (CCR+PR)	bd	15/28 (54)
CCR	bd	2/28 (7)
Czas do uzyskania odpowiedzi [mediana i zakres]	bd	8,1 tyg. (3,9; 16,3)
Progresja choroby u pacjentów z odpowiedzią	bd	2/15 (13%)
Czas do wystąpienia progresji choroby [mediana i zakres]	bd	30 tyg. (1,1; 30,0)
<b>BEZPIECZEŃSTWO*</b>		
Podwyższony poziom hormonów	bd	11%
Oslabienie	bd	14%
Dreszcze	bd	14%
Ból głowy	bd	46%
Infekcja	bd	4%
Ból	bd	14%
Ból brzucha	bd	14%
Biegunka	bd	7%
Nudności	bd	25%
Niedoczynność tarczycy	bd	29%
Anemia	bd	4%
Leukopenia	bd	18%
Hipercholesterolemia	bd	36%
Hiperlipidemia	bd	71%
Wzrost LDH	bd	4%
Wzrost AIAT	bd	7%
Wzrost AspAT	bd	7%

Złuszczenie naskórka	bd	11%
Świąd	bd	21%
Wysypka	bd	14%
Zaburzenia skórne	bd	7%

\* - Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) or the Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity end points; \* działania niepożądane lekkie oraz umiarkowane są zgodne z ChPL.

Odpowiedź ogółem (CCR + PR), w przypadku pacjentów przyjmujących beksaroten w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, raportowano u 54% pacjentów, nie stwierdzono przy tym różnic pomiędzy stadiami choroby, wiekiem, płcią czy rasą. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 8,1 tyg. (zakres: 3,9; 16,3), a mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. CCR zaobserwowano u zaledwie 7% pacjentów.

W okresie obserwacji (nie podano), u 2 pacjentów na 15, którzy odpowiedzieli na leczenie, zaobserwowano progresję choroby, a mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 30 tyg. (zakres: 1,1; 30,0).

W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano: hiperlipidemię (71%) i hipercholesterolemię (36%), ból głowy (46%), niedoczynność tarczycy (29%), nudności (25%), świąd (21%). Autorzy badania określają beksaroten jako dobrze tolerowany, a hiperlipidemię i hipercholesterolemię radzą monitorować i stosować terapię przeciwlipidową jako towarzyszącą terapii beksarotennem.

W poniższej tabeli zebrano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania *Duvic 2001B*. Wyniki podano tylko dla dawki 300 mg/m<sup>2</sup>, tj. dawki rejestracyjnej.

Tabela 47. Wyniki analizy skuteczności bezpieczeństwa – populacja pacjentów z MF w stadium IIB-IVB (badanie Duvic 2001B).

Punkt końcowy	Okres obserwacji/stadium/dawka	n/N (%)
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>		
Odpowiedź na leczenie (CCR+PR) <sup>#</sup>	bd	25/56 (45)
CCR	bd	1/56 (2)
PD	bd	22/56 (39)
Czas do uzyskania odpowiedzi [mediana]	bd	180 dni (zakres: 14 - 197)
Progresja choroby u pacjentów z odpowiedzią	bd	9/25 (36)
Czas do wystąpienia progresji choroby [mediana]	bd	299 dni (zakres: 57 - 299)
Odsetek powierzchni ciała zajętej zmianami	1 tydz.	59%
	44 tydz.	16%
	48 tydz.	49,6
Odpowiedź wg PGA	bd	14/28 (50)
Odpowiedź wg CA	bd	10/28 (36)
Odpowiedź wg PEC	bd	15/28 (54)
<b>BEZPIECZEŃSTWO*</b>		
Oslabienie - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Ból głowy - umiarkowanie ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Infekcja - ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Ból - umiarkowanie ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Obrzęki obwodowe - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	2/56 (3,6)
		1/56 (1,8)
Biegunka - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Niedoczynność tarczycy - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	1/56 (1,8)
		1/56 (1,8)
Anemia - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Leukopenia - umiarkowanie ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Hipercholesterolemia - umiarkowanie ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Hiperlipidemia	bd	

- umiarkowanie ciężkie - ciężkie		13/56 (23,2) 6/56 (10,7)
Złuszczenie się skóry - ciężkie	bd	1/56 (1,8)
Świąd - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	4/56 (7,1) 4/56 (7,1)
Wysypka - ciężkie	bd	2/56 (3,6)
Zaburzenia skórne - umiarkowanie ciężkie - ciężkie	bd	4/56 (7,1) 2/56 (3,6)

\*ty ko umiarkowanie ciężkie | ciężkie; # - Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) or the Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity end points

Odpowiedź na leczenie (CCR+PR) w grupie otrzymującej bexaroten w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, obserwowano u 45% pacjentów; CCR tylko u 2%. Wskaźnik odpowiedzi był podobny niezależnie od wikeu, płci czy rasy. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 180 dni (zakres: 14 - 197).

Odpowiedź w zakresie manifestacji skórnych obserwowano w przypadku każdego stadium choroby: 57% (stadium IIB), 32% (stadium III), 44% (stadium IVA) oraz 40% (stadium IVB).

U 36% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, doszło do progresji choroby w trakcie okresu obserwacji badania (nie podano), a mediana czasu do progresji wyniosła 299 dni (zakres: 57 - 299).

Poprawę obserwowano także w zakresie takich punktów końcowych jak: zajęcie skóry, powiększenie węzłów chłonnych, guzy skórne, świąd, jakość życia.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, niedoczynność tarczycy i ból głowy.

## Załącznik 5. Opis badania RCT *Whittaker 2012*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej odnaleziono jedno badanie RCT III fazy, w którym, m.in., oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania terapii kombinowanej PUVA + beksaroten w porównaniu do aktywnej kontroli (tylko PUVA) w populacji pacjentów z MF w stadium IB-IIA.

Tabela 48. Charakterystyka badania *Whittaker 2012*

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Whittaker 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant otrzymany od podmiotu odpowiedzialnego (Ligand Pharmaceuticals Inc./Esai Co., Ltd) oraz darowizna od Cancer Research U.K.</p>	<p>Randomizowane ze stratyfikacją</p> <p>badanie kliniczne III fazy,</p> <p>wieloośrodkowe (23 ośrodki w 11 krajach)</p> <p>pojedynczo zaślepienie, dwuramiennie</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> bd</p> <p><b>Utrata pacjentów:</b> 36,8%</p> <p><b>!przedwcześnie zamknięta rekrutacja z powodu małej zgłaszalności pacjentów</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Beksaroten + PUVA</b> 3 razy/tydzień o początkowej dawce PUVA wynoszącej 70% minimalnej dawki fototoksycznej (MPD). Dawka dla następnych sesji UVA wzrastała według sposobu ujętego w protokole (20% wzrost dawki po każdej następującej po sobie sesji, w zależności od obecności erytrodermii). Pacjenci 2 godziny przed terapią UVA otrzymywali doustnie 8-metoksypsoralen w dawce 0,6 mg/kg</li> </ul> <p>Dawka całkowita PUVA: 101,7 Jcm<sup>2</sup></p> <p>Beksaroten w dawce: bd</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali terapię anty lipidową i tyroksynę.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PUVA</b> 3 razy/tydzień o początkowej dawce UVA wynoszącej 70% minimalnej dawki fototoksycznej (MPD). Dawka dla następnych sesji UVA wzrastała według sposobu ujętego w protokole (20% wzrost dawki po każdej następującej po sobie sesji, w zależności od obecności erytrodermii). Pacjenci 2 godziny przed terapią UVA otrzymywali doustnie 8-metoksypsoralen w dawce 0,6 mg/kg</li> </ul> <p>Dawka całkowita PUVA: 107 Jcm<sup>2</sup></p> <p><b>Czas trwania leczenia:</b> maksymalnie 16 tygodni. Generalnie badanie prowadzono do czasu gdy osiągnięto CCR, obserwowano progresję choroby lub wystąpienie objawów toksyczności, które są nie do przyjęcia oraz gdy pacjent odmówił dalszego udziału w badaniu.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z potwierdzonym MF w stadium IB- IIA</li> <li>wskaźnik sprawności Karnofsky' ego <math>\geq 60</math>;</li> <li>poprawne funkcjonowanie organów wewn.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> bd</p>	<p><b>Liczebność populacji:</b> 93 pacjentów zrandomizowanych (dane dostępne dla 87, do analizy włączono n=93 ponieważ wybraną analizą była analiza zgodna z intencją leczenia - ITT):</p> <p>- Beksaroten + PUVA n= 48</p> <p>- PUVA n= 45</p> <p><b>Wiek [średnia, zakres]:</b> <math>\geq 18</math> r.ż.</p>	<p><b>I rzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik ogólnej odpowiedzi <b>OR</b> (CCR - całkowita odpowiedź kliniczna oraz PR – częściowa odpowiedź)</li> </ul> <p><b>II rzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania CCR;</li> <li>czas wolny od progresji choroby,</li> <li>bezpieczeństwo;</li> <li>łączna dawka UVA wymagana do osiągnięcia CCR;</li> <li>liczba sesji PUVA potrzebnych do osiągnięcia CCR</li> </ul>

W poniższej tabeli zestawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w badaniu *Whittaker 2012*.



Tabela 49. Wyniki analizy skuteczności bezpieczeństwa – populacja pacjentów z MF w stadium IB-IIA (badanie Whittaker 2012).

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n/N (%)		RR p-value
		PUVA + Beksaroten	PUVA	
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>				
OR*	bd	37/48 77,1% (65,2–89%)	32/45 71,1% (57,9–84,4%)	p=0,57 <sup>#</sup>
CCR*	bd	15/48 (31,3)	10/45 (22,2)	1,741 (0,71; 2,80) p=0,33
PR*	bd	22/48 (45,8)	22/45 (48,9)	0,94 (0,61; 1,44) p=0,77
SD*	bd	2/48 (4,2)	3/45 (6,7)	0,63 (0,11; 3,57) p=0,60
PD*	bd	1/48 (2,1)	3/45 (6,7)	0,31 (0,03; 2,90) p=0,31
Odpowiedź nieoceniałna	bd	8/48 (16,7)	7/45 (15,6)	1,07 (0,42; 2,71) p=0,88
Czas trwania OR [mediana]	bd	5,8 mcy	9,6 mcy	p=0,33 <sup>#</sup>
Utrzymywanie się odpowiedzi OR	1 rok	27,45% (14,08, 42,63)	37,92% (20,66, 55,08)	NS
Czas trwania CCR [mediana]	bd	3,81 mcy (2,07; 22,51)	10,68 mcy (3,32; NR)	p=0,73 <sup>#</sup>
Utrzymywanie się odpowiedzi CCR	1 rok	46,67% (95%CI: 21,23; 68,75)	37,50% (95%CI: 9,95, 65,91)	NS
Zgon	bd	4/46 (8,7)	3/41 (7,3)	1,19 (0,28; 5,00) p=0,81
Zgon z powodu progresji choroby	bd	1/46 (2,2)	3/41 (7,3)	0,30 (0,03; 2,75) p=0,28
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>				
Aminotransferaza alaninowa (AIAT) - 3	bd	3/46 (6,5)	0/41 (0,00)	6,26 (0,33; 117,6) p=0,22
Aminotransferaza alaninowa (AIAT) - 4	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) - 3	bd	2/46 (4,3)	0/41 (0,00)	4,47 (0,22; 90,44) p=0,33
Kinaza keratynowa - 3	bd	0/46 (0,00)	1/41 (2,4)	0,30 (0,01; 7,12) p=0,45
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - 3	bd	4/46 (8,7)	0/41 (0,00)	8,04 (0,45; 144,99) p=0,16
Hemoglobina - 4	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Cholesterol LDL - 3	bd	4/46 (8,7)	0/41 (0,00)	8,04 (0,45; 144,99) p=0,16
Cholesterol LDL - 4	bd	2/46 (4,3)	0/41 (0,00)	4,47 (0,22; 90,44) p=0,33
Fotowrażliwość - 3	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Świąd - 3	bd	0/46 (0,00)	1/41 (2,4)	0,30 (0,01; 7,12) p=0,45
Wysypka - 3	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Hipertriglicydemia - 3	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54
Hipertriglicydemia - 4	bd	1/46 (2,2)	0/41 (0,00)	2,68 (0,11; 64,04) p=0,54

<sup>#</sup> wartość z publikacji, \* - Tumour Burden Index

Pierwszorządowy punkt końcowy, tj. odpowiedź ogółem (CCR + PR), obserwowano u 71% pacjentów w grupie PUVA i 77% w grupie PUVA+beksaroten (p=0,57), a mediana czasu trwania OR wyniosła odpowiednio: 9,6 mcy i 5,8 mca (p=0,33). Kompletną klinicznie odpowiedź (CCR) uzyskało natomiast 22% pacjentów leczonych PUVA i 31% pacjentów leczonych PUVA+beksaroten, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wyniosła 10,68 mcy i 3,81 mcy, odpowiednio (p=0,73).

Zaobserwowano trend, bez istotności statystycznej, na korzyść mniejszej liczby sesji i niższej dawki PUVA w celu osiągnięcia CCR w grupie PUVA+beksaroten.

Obserwowane zdarzenia niepożądane były akceptowalne; toksyczność 3-4 stopnia występowała w pojedynczych przypadkach, w obydwu ramionach badania. W grupie terapii skojarzonej zanotowano jednak większą utratę pacjentów z powodu toksyczności.