

## Opinia nr 68/2019

z dnia 22 sierpnia 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W omawianym przypadku wskazanie dotyczy pacjentów, którzy stosowali wcześniejszą terapię metotreksatem i interferonem, jednak zostały one przerwane (po podaniu 2 dawek/iniekcji) ze względu na występowanie działań niepożądanych (innych niż o nasileniu w stopniu 3 i 4), nie określa się przy tym czy po zastosowaniu tych terapii nastąpił nawrót czy remisja choroby (zbyt krótki okres obserwacji). Należy zaznaczyć, że beksaroten jest obecnie refundowany w leczeniu ziarniniaka grzybiastego w ramach programu lekowego. Zapisy programu kwalifikują do leczenia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu wcześniejszej terapii metotreksatem lub interferonem przez minimum 3 miesiące, wystąpiły działania niepożądane 3 lub 4 stopnia oraz występowała toksyczność wcześniejszego leczenia pomimo modyfikacji dawki lub nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym. Wnioskowane wskazanie (zgodnie z doprecyzowaniem MZ) nie spełnia żadnego z opisanych kryteriów.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedynie 3 opisy przypadków pacjentów, u których zastosowano beksaroten w leczeniu ziarniniaka grzybiastego po wystąpieniu działań niepożądanych związanych z wcześniejszym leczeniem (metotreksatem i/lub interferonem). Tylko w jednym przypadku nastąpiła remisja choroby. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w badaniach pacjenci stosowali leczenie metotreksatem/lub interferonem przez okres dłuższy niż określony w ocenianym wskazaniu. Podkreślenia wymaga, że odnalezione badania są dowodami o niskiej jakości i nie pozwalają na przełożenie wyników na rzeczywistą praktykę kliniczną.

W odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca się beksaroten, jako możliwą opcję terapeutyczną, jednak dokumenty te nie precyzują zaleceń w kontekście zbliżonym do wnioskowanego.

W ocenie Prezesa Agencji w ocenianym wskazaniu wydanie pozytywnej opinii na zastosowanie beksarotenu, byłoby decyzją przedwczesną i nie popartą dowodami naukowymi. Zasadne jest natomiast ponowne zastosowanie terapii interferonem lub metotreksatem i ocena skuteczności klinicznej i toksyczności tych substancji i w kolejnej linii leczenia podanie beksarotenu zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373).

Ponadto w zleceniu MZ doprecyzowano, że wskazanie dotyczy ziarniniaka grzybiastego w stadium III A, , zaś wcześniejsze leczenie opierało się o: okresową fototerapię UVA w skojarzeniu z zastosowaniem substancji fotouczulających (psoralenów) (ang. *Psoralen Ultra-Violet A*, PUVA), metotreksat (odstawiony ze względu na ciężką reakcję polekową), INF- $\alpha$  (zaostrenie zmian skórnych i pojawienie się nowych, wystąpienie działań niepożądanych) i produkt Acitren (zaprzestanie terapii z powodu działań niepożądanych)

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

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

Zmiany skórne pojawiają się w 3 etapach: okres wstępny (zmiany rumieniowe, rumieniowo-złuszczające lub wypryskowate), okres naciekowy (dominują płaskie nacieki o różnym kształcie) i okres guzowaty (obecność sinoczerwonych guzów z tendencją do powstawania owrzodzeń). Zmianom towarzyszy świąd nasilający się wraz z postępem choroby. W zaawansowanych stadiach choroby może dojść do nacieków chłoniakowych w węzłach chłonnych i/lub narządach wewnętrznych.

Częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,7–0,8 przypadku na 100 000 na rok. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest bardzo różna, w przypadku ziarniniaka grzybiastego wynosi 44%. MF występującym głównie u ludzi w starszym wieku, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat.

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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz biorąc pod uwagę wcześniej stosowane terapie w ocenianym wskazaniu, lekami, które potencjalnie można zastosować są: izotretinoina, beksaroten, worinostat, denileukin difitox, brentuksymab, mogamulizumab, romidepsin (depsipeptyd), tretynoina. Leki nie są aktualnie refundowane w Polsce i w przypadku większości nie posiadają rejestracji w ocenianym wskazaniu.

Natomiast, ze względu na fakt, iż nie jest znana rzeczywista dostępność w Polsce do ww. technologii, za komparatory uznano tylko technologie posiadające rejestrację centralną w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub chłoniakiem skórnym T-komórkowym, u których zastosowano wcześniej  $\geq 1$  terapię tj. mogamulizumab, brentuksymab (tylko u pacjentów z chłoniakiem CD30+).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ .

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium CTCL, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

Wskazanie rejestracyjne dotyczy pacjentów z nawrotem choroby, natomiast we wnioskowanym wskazaniu nie określono, iż nastąpiła remisja, a następnie nawrót chorob.

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

Do analizy klinicznej włączono badania 3 opisy przypadków dotyczące pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym wykazujących nawrót choroby:

- Kogut 2015 - opis przypadku mężczyzny, u którego zdiagnozowano MF. W 2013r. rozpoczęto leczenie.
- Graeppi-Dulac 2014 – opis przypadku dotyczył 67-letniej kobiety, u której zdiagnozowano ziarniniaka grzybiastego we wrześniu 2011 r.
- Zindanci 2014 - opis przypadku 58-letniego pacjenta z ziarniniakiem grzybiastym w stadium IIB obserwowanego od 2006 r. (chorobę zdiagnozowano w 1998 r.).

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo*

##### Kogut 2015

Po zdiagnozowaniu u pacjenta MF zastosowano skuteczną terapię INF- $\alpha$ , którą następnie przerwano z powodu objawów hematotoksycznych. Rozpoczęto terapię beksarotenenem, jednak po 8 tygodniach leczenia wystąpiła leukopenia i przerwano również tę terapię.

##### Graeppi-Dulac 2014

U pacjentki opisanej w badaniu z powodu świądu i hipereozynofii rozpoczęto leczenie kortykosteroidami miejscowymi i PUVA. Po rozpoznaniu MF zastosowano terapię metotreksatem, którą przerwano z powodu niewystarczającej skuteczności klinicznej i działań niepożądanych. Następnie w październiku 2011 r. rozpoczęto leczenie beksarotenenem, które zakończono z powodu progresji choroby w maju 2013 r.

#### Zindanci 2014

U opisywanego pacjenta, po rozpoznaniu MF zastosowano interferon- $\alpha$ 2b. Po początkowej względnej poprawie nie osiągnięto oczekiwanej odpowiedzi klinicznej, pacjent zaczął odczuwać silne zmęczenie, objawy grypopodobne oraz utratę masy ciała. W związku z tym, po 6 miesiącach leczenia terapię zmieniono na beksaroten i metotreksat. Istniejące zmiany zostały stłumione, a rozwój nowych – zahamowano. Po 3 miesiącach leczenia u pacjenta rozwinęły się związane z podawaniem metotreksatu, ciężkie wrzody w okolicach jamy ustnej i genitaliów związane z podawaniem metotreksatu. Doszło do dużego spadku masy ciała. Zdiagnozowano ciężką anemię. Po podaniu erytrocytów, zmniejszono dawkę metotreksatu. U pacjenta rozwinęła się niedoczynność tarczycy i hipertrójglicydemia w związku z terapią beksarotenenem. Pacjent otrzymał lewotyrosynę i fenofibrat. Po 9 miesiącach leczenia wszystkie zmiany guzkowe całkowicie się zmniejszyły, wrzód zagoił się, a ogólny stan pacjenta wrócił do normy.

#### *Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa*

Według ChPL Targretin do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych beksarotenu, które odnotowano w badaniu klinicznym chorych z CTCL (N=109) należą: hiperlipidemia (głównie podwyższone triglicerydy) (74%), niedoczynność tarczycy (29%), hipercholesterolemia (28%), bóle głowy (27%), leukopenia (20%), świąd (20%), astenia (19%), wysypka (16%), złuszczone zapalenie skóry (15%) oraz ból (12%).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ocenianego leku na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych - URPL, Europejskiej Agencji Leków - EMA i Agencji ds. Żywności i Leków - FDA.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

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

EMA w raporcie oceniającym retinoidy (acytretynę, adapalen, alitretynoinę, beksaroten, izotretynoinę, tretynoinę i tazaroten) wskazała, że ogólny stosunek ryzyka do korzyści zastosowania produktów leczniczych zawierających retinoidy (w tym beksaroten) jest korzystny, ale pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być zróżnicowane zarówno dla doustnych, jak i miejscowych retinoidów, aby zapewnić dokładne określenie ryzyka związane z niekorzystnym działaniem teratogennym i zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. W raporcie zwrócono szczególną uwagę na bezwzględny zakaz stosowania doustnych retinoidów w ciąży. Stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania miejscowych retinoidów w ciąży nie jest korzystny, dlatego stosowanie ich w czasie ciąży oraz u kobiet planujących ciążę jest przeciwwskazane.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że w ramach wyszukiwania odnaleziono jedynie opisy przypadków, które stanowią ograniczone źródło do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa beksarotenu w ocenianym wskazaniu. W większości publikacji nie przedstawiono wystarczających informacji aby ocenić stosunek korzyści do ryzyka stosowania ocenianej terapii.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Poniższe informacje opracowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych Poteligeo (mogamulizumab) i Adcetris (brentuksymab vedotin).

#### Mogamulizumab

Skuteczność mogamulizumabu w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego określono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy z udziałem 372 dorosłych pacjentów randomizowanych 1:1 do leczenia mogamulizumabem lub worinostatem. Do każdej grupy włączono 186 pacjentów. Pacjenci stosujący worinostat, u których doszło do progresji choroby lub u których wystąpiły niedopuszczalne objawy toksyczności mogli przejść do grupy otrzymującej mogamulizumab. U tych pacjentów terapię mogamulizumabem stosowano przez okres do 46 miesięcy. Leczenie mogamulizumabem prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności. Rozpoznanie MF potwierdzono u 56,5% w grupie mogamulizumabu i 53,2% w grupie worinostatu.

Średni okres ekspozycji na mogamulizumab wynosił 5,6 miesięcy (zakres: <1 do 45,3 miesięcy). Spośród pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia worinostatem, 136 pacjentów (73,1%) przeszło do grupy leczenia mogamulizumabem w trakcie badania.

W 6., 12., 18. i 24. miesiącu po rozpoczęciu leczenia według randomizacji, odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby był wyższy w grupie stosującej mogamulizumab (odpowiednio 55,3%, 38,3%, 28,0% i 14,1%) w porównaniu z grupą stosującą worinostat (odpowiednio 28,8%, 15,3%, 7,2% i 7,2%). Średni PFS wyniósł w grupie mogamulizumabu 7,70 miesięcy (95% CI: 5,67; 10,33) a w grupie worinostatu – 3,10 miesięcy (95% CI: 2,87; 4,07), przy czym hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) wyniósł HR=0,53 (95% CI: 0,41; 0,69),  $p < 0,0001$ . W grupie mogamulizumabu wykazano statystycznie znaczącą poprawę wskaźnika odpowiedzi ogółem (ang. *overall response rate*, ORR) i odpowiedź według miejsc zajętych chorobą we krwi, skórze i węzłach chłonnych w porównaniu z worinostatem. W grupie leczonej mogamulizumabem potwierdzono 8 przypadków całkowitej odpowiedzi (całkowite ustąpienie choroby we wszystkich zajętych chorobą miejscach) w porównaniu do 0 przypadków w grupie leczonej worinostatem (4 z tych 8 pacjentów było wstępnie zrandomizowanych do grupy leczonej mogamulizumabem, a 4 pozostałych pacjentów zmieniło leczenie na mogamulizumab w trakcie badania). U 41 ze 136 pacjentów, którzy zmienili leczenie (30,1%) uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie mogamulizumabem.

#### Brentuksymab

Skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu w monoterapii oceniono w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu 3 fazy przeprowadzonym z udziałem 128 pacjentów z histologicznie potwierdzonym CD30+ chłoniakiem skórnym T-komórkowym (badanie C25001). Pacjentów z rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego uznano za kwalifikujących się do badania. Pacjentów pogrupowano zgodnie z podtypami choroby i randomizowano w stosunku 1:1 do grupy pacjentów leczonych brentuksymabem albo grupy pacjentów leczonych metotreksatem lub beksarotenem wedle uznania lekarza. Mediana liczby cykli leczenia u pacjentów leczonych brentuksymabem wyniosła około 12 cykli, beksarotenem: 16 tygodni (5,5 cykli), a metotreksatem: 11 tygodni (3 cykle).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi, które trwały co najmniej 4 miesiące w grupie pacjentów z MF leczonych brentuksymabem wyniosła 50% w porównaniu z 10,2% u pacjentów leczonych zgodnie z decyzją lekarza (brentuksymab lub metotreksat). Odpowiedź całkowitą uzyskano u 10 (15,6%) pacjentów w grupie brentuksymabu, natomiast w grupie pacjentów leczonych zgodnie z decyzją lekarza (brentuksymab lub metotreksat): u 1 pacjenta (1,6%) (różnica procentowa: 14,1 (95% CI: -4,0; 31,5),  $p = 0,0046$ ). Media czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) była większa w grupie brentuksymabu (16,7 mies.) niż w grupie pacjentów leczonych zgodnie z decyzją lekarza (brentuksymab lub metotreksat): 3,5 miesiąca (współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio* lub *relative*

risk, RR) wynosił:  $RR=0,270$  (95% CI: 0,17; 0,43),  $p < 0,001$ ). Nie obserwowano znaczących różnic w jakości życia między porównywanymi grupami leczenia.

Skuteczność stosowania brentuksymabu oceniono w dwóch dodatkowych otwartych badaniach przeprowadzonych w grupie 108 pacjentów z nawrotowym CTCL CD30+ (włączając MF). Dane dotyczące skuteczności pochodzące z tych badań były zgodne z wynikami badania C25001. Odsetek całkowitych odpowiedzi na MF wynosił 54-66%.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt dla płatnika publicznego 3-miesięcznej terapii beksarotenem pojedynczego pacjenta wynosi w zależności od uwzględnionego źródła danych kosztowych:

- 34 360,20 brutto PLN przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie obwieszczenia MZ,
- 17 880,36 brutto PLN przy uwzględnieniu ceny opakowania wg danych Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ),
- ████████ PLN netto (████████ PLN brutto) przy uwzględnieniu ceny opakowania zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ.

Koszt finansowania ze środków publicznych 1 roku ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u jednego pacjenta wyniesie: ████████ PLN brutto wg zlecenia MZ, 137 440,80 PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia MZ oraz 71 521,44 PLN brutto wg komunikatu DGL NFZ.

W związku z ograniczeniami do wykonania oszacowań dla komparatorów, jakimi są brak informacji o ich rzeczywistej dostępności w Polsce oraz brak danych o cenach krajowych, przedstawiono koszty substancji, dla której dostępne są polskie ceny (tj. dla brentuksymabu).

Koszt 3 miesięcznej terapii brentuksymabem wynosi:

- 206 331,30 PLN przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie obwieszczenia MZ i
- 203 613,00 PLN przy uwzględnieniu ceny opakowania wg danych DGL.

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

Ekspert, ankietowany przez Agencję nie wskazał przewidywanej liczebności populacji docelowej. Ponadto oceniane wskazanie ma złożony charakter o powodujący trudności w pozyskaniu wysokiej jakości danych. W związku z powyższym niemożliwe było oszacowanie realnego wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o finansowaniu terapii ze środków publicznych. Niemniej jednak, wydaje się, że rozpatrywany problem będzie dotyczył nielicznych chorych.

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

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 - USA
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 - Polska
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 - Europa
- Alberta Health Services (AHS) 2018 - Kanada
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2017 - Europa
- British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group (BAD UKCLG) 2018 – Wielka Brytania

Polskie wytyczne kliniczne zalecają do stosowania w II linii leczenia: terapię skojarzoną PUVA z retinoidami (acytretyna, izotretynoina), reksynoidami (beksaroten), INF- $\alpha$ , metotreksatem lub udział w badaniu klinicznym. Od II linii leczenia można stosować także inhibitory deacetylazy histonowej (np. worinostat, depsipeptyd), a w zaawansowanych postaciach choroby denileukin difitox czy radioterapię.

Europejskie wytyczne w leczeniu pacjentów z III stadium choroby także zalecają rozważenie terapii skojarzonych, np. PUVA z INF- $\alpha$  lub retinoidami (np. beksarotenem), pozaustrojową fotoferezę z/bez INF- $\alpha$  i z/bez retinoidów, niskie dawki metotreksatu lub TSEB.

Brytyjskie wytyczne zalecają u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym z erythrodermą (stadium III) zastosowanie monoterapii lub skojarzenia terapii systemowej, takich jak: metotreksat, fotofereza, beksaroten i INF- $\alpha$ .

Według amerykańskich wytycznych w ww. populacji preferowanym leczeniem jest: terapia skojarzona (fototerapia+ECP, fototerapia+INF, fototerapia+retinoid, TSEBT+ECP; ECP+INF, ECP+retinoid, ECP+retinoid+INF, retinoid+INF) lub SYST-CAT A (preferowane są: brentuksymab, beksaroten, ECP (np. z zajęciem krwi), interferony (np. INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , metotreksat, mogamulizumab, romidepsin, worinostat; innymi są: acytretyna, tretynoina, izotretynoina) z/bez terapii nakierowanych na skórę, a innymi opcjami są leki stosowane w ramach chemioterapii.

Wytyczne kanadyjskie w leczeniu ziarniniaka grzybiastego z erythrodermią zalecają pozaustrojową fotoferezę.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.07.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3557.2019.3.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej., na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 264/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66 oraz raportu nr OT.422.62.2019 „Targretin (beksaroten) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66, dostępny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”, Data ukończenia: 14 sierpnia 2019 r.