



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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**

Nr: OT.422.62.2019

Data ukończenia: 14 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Eisai GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisai GmbH

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, system porządkujący leki oraz inne środki i produkty wykorzystywane w medycynie (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CCL	chemokina z motywem CC
CCR	receptor chemokin z motywem C
CD30+	obecność ekspresji antygenu CD30
CD8+	obecność ekspresji antygenu CD8
CD	antygen różnicowania komórkowego (ang. cluster of differentiation)
CHOP	schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLA	antygen limfocytów skórnych (ang. cutaneous leucocyte antigen)
CTCL	skórny chłoniak T-komórkowy (ang. cutaneous T-cell lymphoma)
DGL	Departament Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia
ECP	pozaustrojowa fotofereza (ang. extracorporeal photochemotherapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FT3	wolna trijodotyronina
FT4	wolna tyroksyna
Gy	grej – jednostka dawki pochłoniętej
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL	interleukona
INF, INF-α	interferon alfa
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
LFT	badania czynności wątroby (ang. liver function tests)
L-T4	lewotyroksyna
M Swat	ocena stanu skóry (modyfikowane narzędzie oceny ważonej ciężkością (ang. modified Severity Weighted Assessment Tool)
MF	ziarniniak grzybiasty (ang. mycosis fungoides)
MTX	metrotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nb-UVB, NB UVB	fototerapia wąskim spectrum UVB (ang. Narrow-band Ultraviolet light B)

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NK	komórki NK (ang. natural killer)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. overall response rate)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	poziom istotności statystycznej
PCR	metoda powielania łańcuchów DNA
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUVA	fototerapia UVA w skojarzeniu z zastosowaniem substancji fotouczulających (psolarenów) (ang. Psoralen Ultra-Violet A)
RAR	receptor dla kwasu retinowego (ang. retinoic acid receptor)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
REK	Rekomendacja Prezesa Agencji
RE-PUVA	fototerapia UVA w skojarzeniu z retinoidami
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RXR	receptory retinoidowe X (ang. retinoid X receptors)
SDT	terapię ukierunkowane na skórę (ang. skin-directed therapy)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
T4	tyroksyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373)
TGFb	transformujący czynnik wzrostu b (ang. transforming growth factor b)
TSEB, TSEBT	napromienianie elektronami całego ciała (ang. total skin electron beam therapy)
TSH	hormon tyreotropowy, tyreotropina
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373)
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	16
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	18
6.1. Opis metodyki.....	18
6.2. Wyniki	19
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	19
6.2.2. Skuteczność praktyczna	20
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	21
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
9. Konkurencyjność cenowa	23
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczną.....	26
12. Piśmiennictwo	32
13. Załączniki.....	34
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	34
13.2. Diagram selekcji badań	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

25.07.2019 r., PLD.46434.3557.2019.3.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Targretin (beksaroten), kapsułki, 75 mg
- Wnioskowane wskazanie:

ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████ PLN (3 miesiące leczenia)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targretin (beksaroten), kapsułki, 75 mg, we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Problem zdrowotny

Ziarniniak grzybiasty (MF) jest najczęstszym skórny 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 wypryskowe), 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 postępowaniem 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.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Następstwami ocenianego stanu klinicznego według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Oceniana technologia lekowa według eksperta klinicznego ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia.

Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego w Agencji przeglądu systematycznego odnaleziono 3 publikacje, stanowiące opisy przypadków, w których u pacjentów zastosowano beksaroten po wcześniejszym zakończeniu leczenia z powodu toksyczności: Kogut 2015, Graeppi-Dulac 2014 oraz Zindanci 2014.

W badaniu Kogut 2015 po zdiagnozowaniu u pacjenta MF zastosowano skuteczną terapię INF- α , którą następnie przerwano z powodu objawów hematotoksycznych. Rozpoczęto terapię beksarotenem, jednak po 8 tygodniach leczenia wystąpiła leukopenia i przerwano również tę terapię.

U pacjentki opisanej w badaniu Graeppi-Dulac 2014 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 rozpoczęto leczenie beksarotenem, które zakończono z powodu progresji choroby.

W badaniu Zindanci 2014 u opisywanego pacjenta, po rozpoznaniu MF zastosowano interferon- α 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 hipertrójglicerydemia w związku z terapią beksarotenenem. Pacjent otrzymał lewotyroksynę i fenofibrat. Po 9 miesiącach leczenia wszystkie zmiany guzkowe całkowicie się zmniejszyły, wrzód zagoił się, a ogólny stan pacjenta wrócił do normy.

Bezpieczeństwo stosowania

W odnalezionych badaniach po zastosowaniu beksarotenu raportowano wystąpienie: leukopenii, która była przyczyną przerwania leczenia (Kogut 2015), astenii, nietolerancji zimna, obniżonego stężenia wolnej tyroksyny, wolnej trijodotyroniny i TSH (Graeppi-Dulac 2014). Natomiast w badaniu Zindanci 2014 raportowano niedoczynność tarczycy i hipertrójglicerydemie w związku z terapią beksarotenenem.

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%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Według opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję, profil bezpieczeństwa beksarotenu jest dobrze poznany, „przy odpowiednim monitorowaniu relacja korzyść ryzyko jest prosta do oceny”.

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Targretin przewyższają ryzyko w leczeniu objawów skórnych u pacjentów z CTCL w zaawansowanym stadium, opornym na co najmniej jedno leczenie i zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

EMA w raporcie oceniającym retinoidy (w tym beksaroten) 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 związanego z niekorzystnym działaniem teratogennym i zaburzeniami neuropsychiatrycznymi.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii produktem Targretin (beksaroten) wyniesie ████████ PLN netto (co przy założeniu, że podana cena w zleceniu MZ odpowiada cenie zbytu netto daje ████████ PLN brutto). Powyższy koszt brutto jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ i wyższy niż ten obliczony według komunikatu DGL za I-III 2019 r.

W ostatnim opracowaniu Agencji, w którym oceniano produkt Targretin w ramach RDTL (we wskazaniu chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ICD-10: C84.5, OT.422.23.2018) cena leku była wyższa niż w przedmiotowym zleceniu.

Koszt 3-miesięcznej terapii technologią alternatywną jaką miałyby być produkt leczniczy Adcetris wynosiłby 206 331,30 PLN (6-krotnie wyższy porównując koszty oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ i 11-krotnie wyższy porównując koszty oszacowane na podstawie komunikatu DGL NFZ).

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

Ekspert, ankietowany przez Agencję nie wskazał przewidywanej liczebności populacji docelowej. W związku z tym, wpływ na wydatki płatnika przedstawiono na jednego pacjenta.

Na podstawie przyjętych założeń, 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.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen (w tym RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz biorąc pod uwagę wcześniej stosowane terapie u ocenianego pacjenta, lekami, które potencjalnie jeszcze można u niego 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, w niniejszym opracowaniu za komparatory uznano tylko technologie posiadające rejestrację centralną w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub chłoniakiem skórnym T-komórkowym, u których zastosowano wcześniej ≥ 1 terapię: mogamulizumab, brentuksymab (tylko u pacjentów z chłoniakiem CD30+).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25 lipca 2019 r., znak PLD.46434.3557.2019.3.AB (data wpływu do AOTMiT: 25.07.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Targretin (beksaroten) kapsułki, 75 mg

we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84¹) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66 („Leczenie beksarotenenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10: C84.0, C84.1)”), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Ponadto we wniosku, dołączonym do ww. pisma podano, że przedmiotowy pacjent ma ciężką postać ziarniniaka grzybiastego w stadium II A (T4, Nx, M0, B0²), M Swat – 10,6%, erytrodermię na całym ciele, nadżerki w okolicach zgięciowych, rozpadliny rozlane, ektropion, rogowacenie dłoni i podeszw, duże osłabienie oraz utratę masy ciała. U pacjenta tego zastosowano: okresową PUVA, metotreksat (odstawiony po 2 podaniu ze względu na ciężką reakcję polekową), INF- α (po 2 podaniu zaostrożenie zmian skórnych i pojawienie się nowych, bóle mięśni i stawów, gorączka) i produkt Acitren (zaprzestanie terapii z powodu infekcji dróg oddechowych i przewlekłych biegunek).

W celu doprecyzowania ww. wskazania, dnia 1.08.2019 r. zwrócono się do MZ (drogą mailową) z prośbą o jednoznaczne wskazanie powodów uniemożliwiających zakwalifikowanie przedmiotowego pacjenta do programu lekowego B.66 oraz potwierdzenie, iż zlecenie dotyczy populacji pacjentów dorosłych. Dnia 1.08.2019 r. (drogą mailową) otrzymano z MZ niniejsze informacje uzyskane od lekarza prowadzącego, to jest: krótszy niż wymagany w programie czas terapii metotreksatem (MTX) i interferonem (INF), niewystarczająca ciężkość toksyczności po leczeniu MTX i INF (pacjentka nie zgodziła się na dalsze leczenie, przez co nie było możliwości oceny nawrotu działań niepożądanych po modyfikacji dawkowania), brak możliwości stwierdzenia nawrotu choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym (zbyt krótkie przyjmowanie MTX i INF) oraz odstawienie produktu Acitren z powodu zdarzeń niepożądanych, po którym nastąpiło nasilenie zmian. Ponadto doprecyzowano, że pacjent miał stadium choroby III A.

Produkt leczniczy Targretin (beksaroten) był już przedmiotem oceny Agencji, w tym we wskazaniu ziarniniak grzybiasty:

- w 2013 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5 i C84.7, rozumiany jako wchodzący w skład programu chemioterapii niestandardowej. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne usunięcie ww. świadczenia. Prezes Agencji uznał za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84.0¹, C84.1, natomiast za zasadne usunięcie ww. świadczenia dla wskazań określonych kodami ICD-10: C84, C84.5 i C85.7 [SRP 267/2013, REK 186/2013];
- w 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0¹ oraz C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” – zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i opinia Prezesa Agencji były negatywne [SRP 248/2014, REK 198/2014];
- w 2014 r. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0¹ – ziarniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za zasadną [SRP 359/2014, REK 257/2014];

¹ W odniesieniu do ziarniniaka grzybiastego, w zleceniu MZ wskazano kod ICD-10: C84, natomiast zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 r. kod ICD-10: C84 odnosi się do obwodowego i skórno chłoniaka z komórek T, a ziarniniakowi grzybiastemu (jako podtypowi chłoniaka z komórek T) przypisano kod ICD-10: C84.0.

² Zgodnie z klasyfikacją zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu MF wg International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) oraz European Society of Research and Treatment of Cancer (EORTC) z 2007 roku i klasyfikacji Tumor-Nodes-Metastasis-Blood (TNMB) z 2010 roku [PTOK 2013]: T4: zlewne zmiany rumieniowe pokrywające $\geq 80\%$ powierzchni skóry; Nx: w badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne, bez potwierdzenia histologicznego; M0: bez zajęcia narządów wewnętrznych; B0: bez cech zajęcia krwi obwodowej lub $\leq 5\%$ limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe.

- w 2018 r w ramach RDTL we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5) - zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i opinia Prezesa Agencji były negatywne [ORP 178/2018, REK 24/2018].

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, kod C84 obejmuje „Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T”, gdzie jego rozszerzeniami 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 nieokreślone chłoniaki z komórek T.

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), 25% z dojrzałych komórek B, a pozostałe obejmują nowotwory z komórek naturalnej cytotoxyczności. Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych.

Najczęstszym skórnym chłoniakiem z komórek T jest ziarniniak grzybiasty (ang. mycosis fungoides, MF). Należy on do CTCL o powolnym przebiegu i niskiej złośliwości, pierwotnie zajmuje skórę. Opisano wiele kliniczno-patologicznych wariantów MF.

[NCCN 2019, PTOK 2013, Sokołowska-Wojdyło 2010]

Zgodnie z klasyfikacją pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), podtypami ziarniniaka grzybiastego są:

- MF odmiana folikulotropowa,
- siatkowica pagetoidalna,
- MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej.

[PTOK 2013]

Epidemiologia

Częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,7–0,8 przypadku na 100 000 na rok. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest bardzo różna.

Ziarniniak grzybiasty jest jednym z najczęstszych pierwotnych chłoniaków skóry, występującym głównie u ludzi w starszym wieku, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat.

[Szczeklik 2018, PTOK 2013]

Tabela 1. Częstość występowania MF wśród pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B wg WHO z 2008 r. [PTOK 2013]

Podtyp	Częstość (%)
Ziarniniak grzybiasty (MF)	44
- MF odmiana folikulotropowa	4
- siatkowica pagetoidalna	< 1
- MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej	< 1

Etiologia i patogeneza

Powolny przebieg ziarniniaka grzybiastego sugeruje, że nowotworowe limfocyty T nie mają najprawdopodobniej początkowo autonomicznego potencjału proliferacyjnego. Uważa się, że w zjawisku utraty nadzoru

immunologicznego, prowadzącym do klonalnej proliferacji dojrzałych limfocytów w skórze, szczególną rolę odgrywa jego mikrośrodowisko, obecność poliklonalnych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ oraz komórek dendrytycznych. Za proces napływu komórek T do skóry oprócz antygeny CLA (ang. cutaneous leucocyte antigen) odpowiadają także liczne chemokiny, ich receptory (CCR4, CCR10, CCL17, CCL27) oraz cytokiny (IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-22), a proliferacja wiąże się nieodłącznie ze stymulacją poprzez CD28. W chłoniakach CD30+ kluczowa dla regulacji wzrostu kłonu nowotworowego pozostaje interakcja pomiędzy CD30 a CD30L (CD30 ligand), a także między transformującym czynnikiem wzrostu b (ang. transforming growth factor b, TGFb) i jego receptorem, prowadząca do występujących naprzemiennie samoistnych remisji i nawrotów choroby.

[PTOK 2013]

Obraz kliniczny

Większość pacjentów z MF wykazuje łagodny przebieg choroby z przerywaną, stabilną lub powolną progresją zmian. Jednakże całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Zajęcie pozaskórne można zaobserwować w zaawansowanych stadiach, z zajęciem węzłów chłonnych, krwi lub rzadziej innych narządów.

Zmiany skórne pojawiają się w 3 etapach (u jednego pacjenta mogą jednocześnie występować 3 typy zmian skórnych):

- okres wstępny (stadium praemycoticum) – występują zmiany rumieniowe, rumieniowo-złuszczające lub wypryskowe, głównie na nieeksponowanych na słońce częściach ciała;
- okres naciekowy (stadium infiltrativum) – dominują płaskie nacieki (o różnym kształcie) – zarówno w obrębie zmian rumieniowych i na skórze wcześniej niezajętej;
- okres guzowaty (stadium tumoriforme) – cechuje się występowaniem sinoczerwonych guzów z tendencją do powstawania owrzodzeń, guzy pojawiają się w zmianach naciekowych lub na zajętej skórze.

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.

[NCCN 2019, PTOK 2013]

Obraz histologiczny skóry chorobowo zmienionej przedstawia rozlane nacieki limfocytów T większych od prawidłowych wnikających typowo do naskórka, z tworzeniem tzw. mikroropni Pautriera. Przebieg kliniczny cechuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć się bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate, z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. W obrazie histologicznym zaczynają wówczas dominować limfocyty T o większej atypii komórkowej i większych rozmiarach, które tracą stopniowo zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Klinicznie przejawia się to uogólnieniem procesu chłoniakowego, w tym erytrodermią, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby i śledziony, zajęciem szpiku i krwi obwodowej. Poprzedzająca przewlekła faza choroby jest typowa dla MF. Kariotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych.

[Szczeklik 2018]

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 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.

[PTOK 2013]

Tabela 2. Przeżycie pacjentów z MF [PTOK 2013]

Podtyp	5-letnie przeżycie (%)
Ziarniniak grzybiasty (MF)	88
- MF odmiana folikulotropowa	80
- siatkowica pagetoidalna	100
- MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej	100

Leczenie

Wczesne zmiany skórne w przebiegu MF poddaje się miejscowemu napromieniowaniu światłem ultrafioletowym (UVB). W postaciach bardziej zaawansowanych (nacieki, owrzodzenia, erytrodermia) stosuje się fotochemioterapię PUVA, na którą składa się doustne stosowanie metoksypsoralenu z następczym napromieniowaniem zmian skórnych światłem ultrafioletowym (UVA). W przypadku towarzyszącej erytrodermii stosuje się chemioterapię uzupełnianą fotoferezą.

[Szczeklik 2018]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [ChPL Targretin, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Targretin, kapsułki, 75 mg, EAN: 05909990213504
Kod ATC	L01XX25 (inne środki przeciwnowotworowe)
Substancja czynna	beksaroten
Wnioskowane wskazanie	ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84) dla pacjenta niemieszczącego się w populacji pacjentów, dla których dedykowany jest program lekowy B.66
Dawkowanie	Leczenie początkowe – 14 dni: 150 mg/m ² p.c./dobę, następnie: 300 mg/m ² p.c./dobę
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α , β i γ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co wskazuje, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR. <i>In vitro</i> beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złączających się. <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 CTCL.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Targretin, EMA]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 marca 2001 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2006 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium CTCL, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Targretin (zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).

Targretin został zarejestrowany w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium CTCL. Zlecenie MZ dotyczy stosowania leku Targretin u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku ziarniniak grzybiasty stanowi podtyp chłoniaka T-komórkowego. Jednakże wskazanie rejestracyjne dotyczy pacjentów z nawrotem choroby, natomiast u pacjenta, którego dotyczy zlecenie

MZ, nie wskazano, iż nastąpiła remisja, a następnie nawrót choroby. W związku z czym, wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label).

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 2 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 1 opinię ekspercką.

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg eksperta klinicznego

	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Pani prof. Joanna Narbutt wskazała, iż jest to „choroba przewlekła, zajęcie dużej powierzchni skóry, może dojść do zajęcia narządów wewnętrznych, im wcześniej podjęta jest interwencja medyczna, tym lepsze rokowanie.”

Tabela 6. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Rokowania pacjentów
„Rokowanie nie jest dobre, choroba jest postępująca, nie rokuje często całkowitego wyleczenia.”
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
„Zajęcie narządów wewnętrznych, przewlekły stan zapalny skóry z guzami, owrzodzeniami, silny ból.”

Tabela 7. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Pani prof. Joanna Narbutt dodatkowo wskazała, iż „we wnioskowanym wskazaniu nie ma skutecznej metody leczenia”.

Tabela 8. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania beksarotenu u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29 lipca 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli pacjenci z ciężkim ziarniniakiem grzybiastym po przerwaniu wcześniejszego leczenia z powodu toksyczności, bezpośrednio przed terapią beksarotenenem	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	beksaroten stosowany doustnie	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne, • serie przypadków, • opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, • publikacje dostępne w pełnym tekście 	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (dotyczące tyko metodyki).

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego ani randomizowanego badania klinicznego. Odnaleziono natomiast 3 publikacje, stanowiące opisy przypadków, które spełniały powyżej opisane kryteria selekcji: Kogut 2015, Graeppi-Dulac 2014 i Zindanci 2014.

6.2. Wyniki

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badanie Kogut 2015

Opis przypadku mężczyzny, u którego w wieku 28 lat wystąpił łuszczący się rumień na lewej małżowinie usznej. Łuszczące się zmiany rumieniowe (z towarzyszącym łysieniem) występowały również na tułowiu oraz przedramionach.

13 lat później u 44 letniego pacjenta wystąpiło bolesne owrzodzenie małżowiny usznej, które zaczęło się rozprzestrzeniać. Cechy kliniczne zmian wskazywały na możliwe rozpoznania raka podstawnokomórkowego skóry z owrzodzeniem lub toczzeń pospolity. Stosowane wcześniej leczenie zapalenia skóry, przeciwłuszczykowe i przeciwgrzybicze przestało być skuteczne. W jego ramach stosowano: sterydy miejscowo, inhibitory kalcyneuryny, antybiotyki, środki antyseptyczne i układowe oraz miejscowe środki przeciwgrzybicze. W trakcie badań mikrobiologicznych w posiewie pojawiła się bakteria *Mycobacterium gordonae*, lecz zakażenie nie zostało potwierdzone w badaniach PCR. Zastosowana systemowo antybiotykoterapia była nieskuteczna w związku z czym odrzucono tę diagnozę.

Ze względu na utrzymujące się owrzodzenie oraz odnalezione w materiale biopsyjnym ziarniniaki podejrzewano, iż przyczyną występujących zmian jest zakażenie bakteryjne lub pasożytnicze, jednak zastosowane badania diagnostyczne nie pozwoliły na jego identyfikację. W posiewie pojawiły się bakterie *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, ponownie zastosowana systemowa antybiotykoterapia okazała się nieskuteczna. Przeprowadzono konsultacje w innym zakładzie dermatologii. Podejrzewano wystąpienie tocznia pospolitego. Pomimo braku potwierdzenia diagnozy w badaniach mikrobiologicznych, zastosowano bezskutecznie 4-lekową terapię przy pomocy: ryfampicyny, izoniazydu, etambutolu i pirazynamidu. W grudniu 2012 r. przeprowadzono konsultacje z kolejnym dermatologiem. Wykryto epidermotropizm i na tej podstawie postawiono diagnozę ziarniniaka grzybiastego o niezwykłych objawach ziarniniakowych. W materiale z biopsji przedramienia oraz ucha, wykonanych w styczniu 2013 r. wykryto wyraźną egzocytozę limfocytów. Diagnozę z dominującymi objawami ziarniniakowymi potwierdzono w ramach badań genetycznych (wykonanych również w archiwalnym materiale z 2011 r.).

W styczniu 2013 r. rozpoczęto leczenie niskimi dawkami INF- α (3 mln jednostek w podaniu podskórnym 3 razy w tygodniu) wraz z fotochemioterapią. Leczenie było skuteczne i doprowadziło do wystąpienia poprawy w obrębie zmian. W listopadzie 2013 r. pojawiły się wywołane przez INF- α objawy hematotoksyczne (spadek liczby limfocytów < 1500 g/L), w związku z czym przerwano leczenie za jego pomocą. Rozpoczęto terapię za pomocą beksarotenu, jednak po 8 tygodniach terapii wystąpiła leukopenia i również przerwano leczenie za jego pomocą. Zastosowano przezskórną radioterapię za pomocą dawki skumulowanej o mocy 30 Gy. Doprowadziła ona do pełnej remisji zmian nowotworowych w okolicach ucha. Do czasu publikacji nie odnotowano żadnych objawów systemowych.

Graepi-Dulac 2014

Przypadek dotyczył 67-letniej kobiety, u której zdiagnozowano ziarniniaka grzybiastego we wrześniu 2011 r. Od 2005 r. miała świąd i hipereozynofię oraz rozpoczęła leczenie kortykosteroidami miejscowymi i PUVA. W październiku 2011 r. otrzymała metotreksat, który przerwano z powodu niewystarczającej skuteczności klinicznej i działań niepożądanych. W listopadzie 2011 r. rozpoczęto leczenie beksarotenenem. Wstępna dzienna dawka tym lekiem wyniosła 300 mg i wzrosła do 450 mg miesiąc później. Pacjenta skarżyła się na astenię i nietolerancję zimna, ale jej waga (52 kg; BMI: 21,6 kg/m²) nie zmieniła się. W styczniu 2012 r. podczas rutynowego badania tarczycy stężenie wolnej tyroksyny (FT4) wyniosło 3,5 pmol/l (zakres normy to: 13,0-22,6), wolnej trijodotyroniny (FT3): 1,6 pmol/l (zakres normy: 2,8-5,3) a TSH: 0,86 mU/l (zakres normy: 0,29-3,80). Poranny kortyzol w osoczu i adrenokortykotropina były w normie, podobnie jak poziom gonadotropiny w okresie pomenopauzalnym (hormon luteinizujący: 10,1 UI/l (8,0-33,0); hormon folikulotropowy: 37,9 UI/l (23,0; 116); prolaktyna: 11,0 ng/ml (1,8-20,3); insulinopodobny czynnik wzrostu 1: 120,2 μ g/l (54,0-203,4) i hormon wzrostu: 2,5 mU/l (<20)).

Przed rozpoczęciem leczenia beksarotenenem parametry laboratoryjne dotyczące tarczycy były w normie (TSH: 3,3 mU/l, FT4: 13,0 pmol/l, FT3: 3 pmol/l). Lewotyroksynę (L-T4) rozpoczęto od dawki dziennej 50 μ g, a następnie stopniowo ją zwiększano. Na L-T4 TSH pozostawało niewykrywalne przez cały okres leczenia beksarotenenem, podczas gdy wartości FT4 pozostawały poniżej normy (7,0-11,0 pmol/l) do momentu, gdy dawkę L-T4 zwiększono do 200 mg/dzień (4 mg/kg/dzień), z FT4 w surowicy wynoszącym 16,7 pmol/l. Atorwastatynę (10 mg/dzień) przepisano wraz z beksarotenenem. Jednak z powodu progresji choroby leczenie beksarotenenem

zakończono w maju 2013 r. i zastąpiono je gemcytabiną. L-T4 także wycofano. 3 tygodnie później stężenie TSH wróciło do normy (3,08 mU/l), ale FT4 było niskie (9,4 pmol/l), FT3 było w górnej granicy normy (5,0 pmol/l). 4 miesiące po zakończeniu leczenia beksarotenem TSH było w normie i wynosiło 2,4 mU/l, FT4: 11,5 pmol/l (norma: 9-19), a FT3: 5,8 pmol/l (norma: 2,6-5,8).

Badanie Zindanci 2014

Opis przypadku 58-letniego pacjenta z ziarniniakiem grzybiastym w stadium IIB obserwowanego od 2006 r. (chorobę zdiagnozowano w 1998 r.). Pacjent leczony był kilkakrotnie PUVA (psolaren-UVA). Choroba nie miała charakteru ogólnoustrojowego, toteż pacjent był obserwowany w regularnych odstępach czasu. Po roku zaobserwowano nawrót w postaci zmian skórnych (ang. patches, plaques), które po zastosowaniu PUVA ustąpiły. W 2012 r. pojawiły się zmiany guzowate na tułowiu i podeszwie lewej stopy. Pacjent otrzymywał emolienty i miejscowo kortykosteroidy. Badanie dermatologiczne wykazało 25 guzkowatych zmian o wymiarach 0,2-2 cm, które rozwinęły się gwałtownie i były zlokalizowane głównie na tułowiu. Guzki na stopie rozwinęły się gwałtownie i przybrały postać wrzodu o wymiarze ok. 10 cm (w ciągu 1 miesiąca). W badaniu histologicznym zaobserwowano naciekanie limfocytów przez małe i średnie limfocyty o anormalnych jądrach. W badaniu immunohistopatologicznym stwierdzono, nacieki CD3 (+), CD4 (+), CD8 (-) i CD30 (-) i stwierdzono transformację ziarniniaka grzybiastego w chłoniaka wielkokomórkowego C30 (-) (ang. CD30(-) large cell lymphoma). W tym czasie nie stwierdzono nieprawidłowości w morfologii i biochemii krwi. Rozmaz krwi obwodowej był prawidłowy, w USG pachwin i pach zaobserwowano liczne reaktywne węzły chłonne. Wykonano biopsję szpiku. Nie rozważano interwencji systemowej. Pacjent otrzymał interferon- α 2b (4,5 mln jednostek 3 razy w tygodniu). Na początku zaobserwowano względne zahamowanie zmian guzkowatych, ale nie osiągnięto oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Podczas leczenia pacjent odczuwał silne zmęczenie, objawy grypopodobne oraz zaobserwowano utratę masy ciała. Po 6 miesiącach leczenia terapię zmieniono na beksaroten w dawce 450 mg/dzień i metotreksat (50 mg/tydzień) w związku z nietolerancją leczenia interferonem i brakiem oczekiwanej odpowiedzi. Istniejące na tułowiu zmiany zostały stłumione, a rozwój nowych – zahamowano. Po 3 miesiącach leczenia u pacjenta rozwinęły się ciężkie wrzody w okolicach jamy ustnej i genitaliów związane z podawaniem metotreksatu. Pacjent stracił na masie 13 kg w ciągu 3 miesięcy. Zdiagnozowano ciężką anemię (hemoglobina 6,7 g/dl, hematokryt 21,6%, liczba płytek 327 000/mm³, leukocyty 8,800 komórek/ml). Po podaniu erytrocytów, zmniejszono dawkę metotreksatu do 30 mg/tydzień. U pacjenta rozwinęła się niedoczynność tarczycy i hipertrójglicydemia w związku z terapią beksarotenem (dawkę zmniejszono do 300 mg/dzień). Pacjent otrzymał lewotyrosynę (50 mg/dzień) i fenofibrat (267 mg). Po 9 miesiącach leczenia wszystkie zmiany guzkowe całkowicie się zmniejszyły, wrzód znajdujący się na lewej stopie zagoił się, a ogólny stan pacjenta wrócił do normy. Działania niepożądane były tolerowane w związku ze stosowanym leczeniem wspomagającym.

6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 10. Skuteczność praktyczna beksarotenu wg eksperta klinicznego

<p>Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi</p>
<p>„U części chorych, jeśli nie występują działania niepożądane, skuteczność jest bardzo wysoka”</p>

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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%).

W ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wskazanych w ChPL Targretin zwraca się uwagę na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania beksarotenu u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na retinoidy. Ponadto, wskazano, iż pacjenci przyjmujący beksaroten nie powinni oddawać krwi do przetaczania. Zaleca się również przed rozpoczęciem terapii oznaczenie stężenia lipidów we krwi, wykonanie badania czynności wątroby (ang. liver function tests, LFT), badań czynności tarczycy, oznaczyć poziom leukocytów, hemoglobiny, a następnie ich normalizację i monitorowanie. Zwraca się też uwagę na konieczność monitorowania pacjentów pod względem objawów depresji i w razie konieczności kierować na odpowiednie leczenie. Zaleca się ograniczenie uzupełniania witaminy A do $\leq 15\,000$ j.m/d. Należy zachować ostrożność w stosowaniu beksarotenu u pacjentów przyjmujących insulinę, leki wzmagające wydzielanie insuliny (np. pochodne sulfonilomocznika) lub zwiększające wrażliwość na insulinę (np. tiazolidynodiony). Ponadto, wskazano, że beksaroten jest potencjalnym fotouczulaczem, w związku z czym podczas terapii należy ograniczyć do minimum ekspozycję na światło słoneczne i unikać promieniowania z lamp emitujących światło słoneczne. Jeśli terapia beksarotenum 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. Produktu leczniczego Targretin nie należy stosować u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

W dniu 7.08.2019 r. przejrano strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Targretin. W wyniku powyższego przeszukania nie odnaleziono dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych, które nie byłyby już uwzględnione w ChPL dla tego leku.

8. 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 skórny 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. [AR EMA 2018]

Tabela 11. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii eksperta

Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi
„Profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany, stąd przy odpowiednim monitorowaniu relacja korzyść ryzyko jest prosta do oceny.”

9. Konkurencyjność cenowa

W niniejszym opracowaniu za alternatywne opcje leczenia uznano izotretynoinę, beksaroten, worinostat, denileukin difitox, brentuksymab, mogamulizumab, romidepsin (depsipeptyd), tretynoinę. Natomiast, w związku z ograniczeniami do wykonania oszacowań dla powyższych komparatorów, jakimi są brak informacji o rzeczywistej dostępności w Polsce ww. technologii oraz brak danych o cenach krajowych, w niniejszym rozdziale przedstawiono koszty substancji, dla której dostępne są polskie ceny (tj. dla brentuksymabu).

Szczegóły dotyczące technologii alternatywnych omówiono w rozdz. 11 niniejszego opracowania.

W tabeli 11. przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej (na jednego pacjenta) oraz technologii alternatywnej. Oprócz danych z przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia, podano także dane dla produktu Targretin, który jest aktualnie refundowany, to jest zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 27.06.2019 r. oraz z najnowszym komunikatem DGL NFZ za okres styczeń-marzec 2019 r. Warto zauważyć, że wyliczenia podane na podstawie komunikatu DGL NFZ mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentu dzielenia ryzyka, jeżeli taki istnieje dla refundowanego produktu leczniczego.

Tabela 12. Dane wejściowe do oszacowań kosztów technologii ocenianej i alternatywnej

Dane wejściowe		Źródło
okres terapii		3 miesiące
dawkowanie	Targretin	leczenie początkowe – 14 dni: 150 mg/m ² p.c./doba, następnie – 300 mg/m ² p.c./doba
	Adcetris	1,8 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym co 3 tygodnie
zawartość jednego opakowania	Targretin	100 tabletek, 75 mg
	Adcetris	1 fiolka, 50 mg
liczba wnioskowanych opakowań produktu Targretin		600 tabletek (6 opakowań)
średnia powierzchnia ciała		1,84 m ²
średnia masa ciała		72,5 kg
		zlecenie MZ
		zlecenie MZ ³
		ChPL Adcetris
		ChPL Targretin
		Obwieszczenie MZ z dn. 27.06.2019
		AWA OT.4331.11.2019, Estymator 2006
		Estymator 2006

Przyjęto, że 3 miesiące terapii odpowiada 91,25 dni, przy czym liczby dni podania leków zaokrąglano do pełnych liczb. Na podstawie powyższych danych i ChPL Targretin przyjęto, że pacjent w leczeniu początkowym (14 dni) będzie otrzymywał 4 tabletki na dobę, a następnie (77 dni) – 7 tabletek na dobę. Założono również, że pacjent w trakcie 3-miesięcznej terapii przyjmie lek Adcetris 5 razy, tj. zużyje 15 fiolek leku.

Tabela 13. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i alternatywnej

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]		Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]	
	Targretin (beksaroten)	Adcetris (brentuksymab)	Targretin (beksaroten)	Adcetris (brentuksymab)
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ (netto ^A / brutto ^B)	■	-	■	-
według obwieszczenia MZ z dnia 27.06.2019 r. (brutto)	5 726,70	13 755,42	34 360,20	206 331,30

³ Dawkowanie w zleceniu MZ jest tożsame z dawkowaniem określonym w programie lekowym B.66. „Leczenie beksarotenenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezar’ego (ICD-10: C 84.0, C 84.1). W ChPL dawka początkowa zaczyna się od 300 mg/m² p.c./doba.

według komunikatu DGL NFZ za okres I-III 2019 r. (brutto)	2 980,06	13 574,20	17 880,36	203 613,00
---	----------	-----------	-----------	------------

^A przyjęto, że w zleceniu wskazano cenę zbytu netto.

^B cena hurtowa brutto, z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii produktem Targretin (beksaroten) wyniesie ██████████ PLN netto (co przy założeniu, że podana cena w zleceniu MZ odpowiada cenie zbytu netto daje ██████████ PLN brutto). Powyższy koszt brutto jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ i wyższy niż ten obliczony według komunikatu DGL za I-III 2019 r.

W ostatnim opracowaniu Agencji, w którym oceniano produkt Targretin w ramach RDTL (we wskazaniu chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ICD-10: C84.5, OT.422.23.2018) cena leku była wyższa niż w przedmiotowym zleceniu.

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

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

Ekspert, ankietowany przez Agencję nie wskazał przewidywanej liczebności populacji docelowej. W związku z tym, wpływ na wydatki płatnika przedstawiono na jednego pacjenta.

Tabela 14. Szacowane koszty płatnika

Czas leczenia	Koszt produktu Targretin (beksaroten) [PLN]		
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (brutto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	na podstawie komunikatu DGL NFZ (brutto)
3 miesiące	██████████	34 360,20	17 880,36
1 rok	██████████	137 440,80	71 521,44

Na podstawie przyjętych założeń, 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.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny (w tym RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym, w dniu 05.08.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna;
- European Society of Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>;
- Guidelines International Network, <https://www.g-i-n.net>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>.

W przedmiotowym wyszukiwaniu uwzględniono tylko: polsko- i angielskojęzyczne publikacje.

Tabela 15. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
PTOK 2013 (Polska)	<p>We wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) zaleca się terapię jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie taką, która zwykle prowadzi do remisji zmian.</p> <p>W przypadku pojedynczych zmian rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, zaleca się terapię PUVA (psolaren + fototerapia UVA), UVB i UVA. Skuteczność terapii PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiej linii retinoidy (acytretyna, izotretynoina), reksynoidy (beksaroten) lub IFN-α (w dawce 3-5 MU dziennie). W postaci doustnej (w dawce 300 mg/m²) beksaroten znajduje zastosowanie u chorych z ziarniniakiem grzybiastym, którzy są oporni na leczenie.</p> <p>W przypadku przeciwwskazań do terapii PUVA należy rozważyć zastosowanie TSEB. W przypadku zmian bardziej zaawansowanych i/lub guzowatych należy rozważyć radioterapię promieniami X.</p> <p>U pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w stopniu IIB–IVB rekomendowaną opcją terapeutyczną jest próba leczenia w ramach badań klinicznych, przed wdrożeniem systemowej chemioterapii.</p> <p>W leczeniu drugiej linii chorych na ziarniniaka grzybiastego można również zastosować doustny MTX. Lek ten można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA czy IFN-α. U pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksarotemem, IFN-α lub MTX. U chorych w zaawansowanym stadium ziarniniaka grzybiastego zaleca się stosowanie leków, takich jak: beksaroten, IFN-α czy denileukin difitox. W ostatnim czasie wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (np. vorinostat i depsiptyd) zatwierdzono przez FDA do stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia) w leczeniu chorych z ziarniniakiem grzybiastym.</p> <p>W przypadku braku skuteczności lub dostępności wymienionego leczenia zaleca się stosowanie chemioterapii (np. chlorambucylu, gemcytabiny, liposomalnej doksorubicyny). Polichemioterapia 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.</p> <p>Zastosowanie allo-HSCT należy brać pod uwagę przede wszystkim u młodych chorych w zaawansowanych stadiach choroby (stopnie III–IV), przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN-α, beksarotenu, inh bitorów deacetylazy histonowej lub denileukin difitox.</p> <p><i>W niniejszym dokumencie nie podano źródeł dowodów i stopnia rekomendacji.</i></p>
ESMO 2018 (Europa)	<p>U pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym i jego wariantach zaleca się konserwatywne podejście, dostosowane do stopnia zaawansowania choroby.</p> <p>Pacjenci we wczesnym stadium (IA-IIA) powinni otrzymywać terapie nakierowane na skórę, w tym kortykosteroidy miejscowe, PUVA (preferowana u pacjentów z grubszą płytką), nb-UVB (u pacjentów z plamami lub bardzo cienką płytką) lub mechloreタミンę. U pacjentów z jedną lub więcej płytką naciekającą lub guzami (stadium IIB) może wystarczyć dodanie niskodawkowej, miejscowej radioterapii [III, A]. Miejscowa radioterapia może być pomocna u pacjentów z jednostronnym ziarniniakiem grzybiastym i retikulozą pagetoidalną [IV, A].</p> <p>U pacjentów z bardziej rozległą, naciekającą płytką i guzami lub z opornością na terapie miejscowe można rozważyć: skojarzenie PUVA i INF-α lub PUVA i retinoidów (w tym beksarotenu), skojarzenie INF-α i retinoidów lub TSEBT [III, B].</p> <p>U pacjentów z zaawansowaną i oporną chorobą można rozważyć gemcytabinę lub doksorubicynę liposomalną (ale odpowiedzi są zazwyczaj krótkotrwałe) [II, B]. Wielolekowa chemioterapia jest wskazana tylko u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym z zajęciem węzłów chłonnych lub trzewi (stadium IV) lub u pacjentów z rozległym stadium guza, którzy nie mogą być kontrolowani lekami nakierowanymi na skórę i immunomodulującymi bądź mają niepowodzenie jednorazowej chemioterapii. Miejscowe łagodzenie zmian skórnych i pozaskórnych można osiągnąć poprzez zastosowanie miejscowej radioterapii [III, A].</p> <p>U relatywnie młodych pacjentów z opornym, progresywnym ziarniniakiem grzybiastym powinno się rozważyć allo-SCT [IV, C].</p> <p><i>Poziom dowodów: III – badania prospektywne kohortowe, IV – badania retrospektywne kohortowe lub kliniczno-kontrolne. Stopień rekomendacji: A – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną (silnie zalecane), B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną (generalnie zalecane), C –</i></p>

	<p>niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższa ryzyka lub zagrożeń (np. zdarzeń niepożądanych, kosztów) (opcjonalna).</p>
EORTC 2017 (Europa)	<p>W leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w stadium IA, IB i IIA zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii: oczekiwana polityka (poziom 4), terapie ukierunkowane na skórę (ang. skin-directed therapy, SDT), takie jak: miejscowe kortykosteroidy (poziom 3), UVB (poziom 2), PUVA (poziom 2), miejscowa radioterapia (poziom 4), mechlorektamina (poziom 2); • II linii: terapie systemowe (często kojarzone z PUVA lub innymi terapiami), takie jak: retinoidy, w tym agoniści RAR i RXR (poziom 2), INF-α (poziom 2), TSEB (poziom 2), metotreksat (poziom 4). <p>W leczeniu chorych z ziarniniakiem grzybiastym w stadium IIB zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie systemowe (często kojarzone z PUVA lub innymi terapiami), takie jak: retinoidy, w tym agoniści RAR i RXR (poziom 2), IFN-α (poziom 2), TSEB (poziom 2), monochemioterapia (gemcytabiną, pegylowaną, liposomalną doksorubicyną) (poziom 4), metotreksat (poziom 4), miejscowa radioterapia (zazwyczaj dodana do terapii systemowych i innych nakierowanych na skórę) (poziom 4); • w II linii: polichemioterapię, np. CHOP (poziom 3), allo-HSCT u wybranych pacjentów (poziom 3). <p>W leczeniu osób z ziarniniakiem grzybiastym w stadium IIIA i B zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii: terapie systemowe (często kojarzone z PUVA lub innymi terapiami), takie jak retinoidy, w tym agoniści RAR i RXR (poziom 2) IFN-α (poziom 2), ECP (sama lub w skojarzeniu z terapiami systemowymi, lub nakierowanymi na skórę) (poziom 3), metotreksat (poziom 4), TSEB (poziom 2). • w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium IIIA i B: monochemioterapia (gemcytabiną, pegylowaną liposomalną doksorubicyną) (poziom 3), allo-HSCT u wybranych pacjentów (poziom 3). <p>Terapie zalecane w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w stadium IVA i B: chemioterapia, preferowana w monoterapii (gemcytabina, pegylowana, liposomalna doksorubicyna, CHOP i podobne do CHOP) (poziom 3), radioterapia (TSEB i miejscowa, sama lub w skojarzeniu z terapiami systemowymi) (poziom 4), alemtuzumab (poziom 4), allo-HSCT (poziom 3).</p> <p><i>Poziom dowodów określony na podstawie Oxford Centre for Evidence-Based Medicine z 2011 r.</i></p>
BAD UKCLG 2018 (Wielka Brytania)	<p>SDTs, obejmujące fototerapię i miejscową radioterapię są standardem leczenia pacjentów we wczesnym stadium IA-IIA z ziarniniakiem grzybiastym (siła rekomendacji: C).</p> <p>Pacjenci w stadium IA-IIA, którzy są oporni na SDT często wymagają TSEB i systemowych terapii biologicznych. Nie ma dowodów na stosowanie podtrzymującej fototerapii (siła rekomendacji: C).</p> <p>Pacjenci w stadium IIB mogą mieć nieprzewidywalny przebieg kliniczny: niektórzy rozwiną tyko mały i rzadki nowotwór skóry, a często uzyskują trwałą odpowiedź na miejscową radioterapię i inne SDT w kierunku uporczywych plamek i płytek; inni rozwiną rozległe guzy o dużej objętości i z szybką progresją, wymagającą TSEB i chemioterapii systemowej (siła rekomendacji: C).</p> <p>Pacjenci z zaawansowanym ziarniniakiem grzybiastym mogą mieć nawrót (choroba niskiego stopnia) i wtedy opcją leczenia będzie SDT (siła rekomendacji: D GEPP).</p> <p>Pacjenci z ziarniniakiem grzybiastym z erythrodermą (stadium III) często wymagają monoterapii lub skojarzenia terapii systemowej, takich jak: metotreksat, fotofereza, beksaroten i IFN-α jako leczenie I linii (siła rekomendacji: C).</p> <p>Dla stadium IVA2-B radioterapia (w tym TSEB) i pojedyncze leki chemioterapeutyczne są preferowane, ale trwanie odpowiedzi jest często krótkie (Siła rekomendacji: C).</p> <p>Brentuksymab jest opcją dla pacjentów z oporną chorobą w stadium IB i zaawansowanym stadium choroby z ekspresją guza CD30 (siła rekomendacji: B).</p> <p>Wszystkim pacjentom z wczesnym stadium ziarniniaka grzybiastego, którzy są oporni na SDT i w stadium IIB-IV powinien się proponować udział w dobrze zaprojektowanym badaniu klinicznym (siła rekomendacji: D GEPP).</p> <p>Auto-HSCT nie powinien być stosowany u pacjentów z zaawansowanym ziarniniakiem grzybiastym (siła rekomendacji: A). Allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem powinien być rozważony w wyselekcjonowanej grupie pacjentów z zaawansowanym ziarniniakiem grzybiastym, aby skonsolidować odpowiedź na leczenie (siła rekomendacji: B).</p> <p><i>Siła rekomendacji: B – dowody naukowe obejmujące badania z 2++ (wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem nieprawidłowości, błędów lub ryzyka i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy), bezpośrednio dotyczące populacji docelowej i demonstrujące całkowity, zgodny wynik lub ekstrapolacja badań z poziomu 1++ (wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu) lub 1+ (dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu). C – dowody naukowe obejmujące badania z 2+ (dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem nieprawidłowości, błędów lub ryzyka i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy), bezpośrednio dotyczące populacji docelowej i wykazujące całkowity, zgodny wynik lub ekstrapolacja z badań 2++.</i> D dowody poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolacja z badań 2+, lub formalny konsensus. D (GEPP) – dobra praktyka na podstawie doświadczeń grupy rozwijającej wytyczne.</p>
NCCN 2019 (USA)	<p>Z powodu rozległości opisów poszczególnych stadiów leczenia, poniżej przedstawiono tylko sposób postępowania terapeutycznego w stadium choroby dla ocenianego pacjenta.</p> <p>U pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w III stadium choroby (erythrodermia) preferowanymi terapiami pierwotnymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona (fototerapia+ECP, fototerapia+IFN, fototerapia+retinoid, TSEB+ECP; ECP+IFN, ECP+retinoid, ECP+retinoid+IFN, retinoid+IFN), • SYST-CAT A (preferowane są: brentuksymab, beksaroten, ECP (np. z zajęciem krwi), interferony (np. IFN-α, INF-γ, metotreksat, mogamulizumab, romidepsin, worinostat; innymi są: acytretyna, tretynoina, isotretynoina) z/bez SDT.

	<p>Innymi zalecanymi terapiami są: SYST-CAT B (preferowane są: brentuksymab, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, pralatreksat; w nawrotowej/opornej chorobie: alemtuzumab, chlorambucyl, cyklofosfamid, etopozyd, pentostatin, temozolomid w przypadku zajęcia OUN, bortezomib, pembrolizumab i inne) z/bez STD, alemtumumab, pembrolizumab.</p> <p>W przypadku odpowiedzi na ww. leczenie, a następnie nawrotu choroby lub uporczywej choroby zaleca się powrót do leczenia pierwotnego. Jeżeli miał miejsce nawrót lub progresja choroby ze stadium choroby > III powinno się zastosować terapię dla IV stadium choroby. W przypadku oporności na wiele, wcześniej zastosowanych terapii pierwotnych zaleca się: udział w badaniu klinicznym, terapię dla choroby erytrodermicznej / zespołu Sezary'ego o dużym zakresie (preferowane są terapie skojarzone, mogamulizumab z/bez terapii nakierowanych na skórę, romidepsyna z/bez terapii nakierowanych na skórę; innymi są: SYST-CAT A (opcje niewymienione jako preferowane), SYST-CAT B, alemtumumab, pembrolizumab) lub rozważenie allo-HSCT, jeżeli jest to odpowiednie.</p> <p>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A: na podstawie dowodów niższego poziomu wiarygodności, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>AHS 2018 (Kanada)</p>	<p>Pacjenci z ziarniniakiem grzybiastym w początkowych stadiach (I-IIA) powinni być leczeni terapiami nakierowanymi na skórę, w tym: fototerapią, miejscowymi kortykosteroidami, iperytem azotowym. Leczenie to może być kojarzone z modyfikatorami odpowiedzi biologicznej (INF-α, retinoidami, np. beksarotenem) w przypadkach oporności lub progresji choroby skórnej. Miejscowa radioterapia odgrywa istotną rolę w uśmierzaniu i leczeniu zmienionych miejsc. TSEBT jest wysoce skuteczna w chorobie T2 lub T3, jednak jej szerokie zastosowanie jest ograniczone przez jej dostępność. Przewidywalnie, chemioterapia prowadzi do krótszego trwania remisji i dlatego powinna być zarezerwowana po niepowodzeniu innych terapii. Powinna być ograniczona do guzów (T3) lub bardziej zaawansowanych stadiów. Może być rozważona jako terapia początkowa w przypadkach z histologiczną transformacją dużych komórek i cechami wysokiego ryzyka.</p> <p>Monoterapia (metotreksatem, gemcytabina) jest preferowana nad skojarzoną chemioterapią (np. CHOP), chyba że pacjent ma rozległą chorobę. Terapie celowane wykazują aktywność w ziarniniaku grzybiastym i są zarezerwowane dla nawracającej/opornej choroby lub w ramach badań klinicznych. U wybranych pacjentów można zastosować allo-HSCT. Pozaustrojowa fotofereza wskazana jest w leczeniu ziarniniaka grzybiastego z erytrodermią.</p>

allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, FDA – Food and Drug Administration, TSEBT – terapia wiązką elektronów skóry, ECP – pozaustrojowa fotofereza, SDT – terapia nakierowana na skórę, OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Polskie wytyczne kliniczne zalecają do stosowania w II linii leczenia: terapię skojarzoną PUVA z retinoidami (acytretyna, izotretynoina), reksynoidami (beksaroten), INF- α , metotreksatem lub udział w badaniu klinicznym. Od II linii leczenia można stosować także inhibitory deacetylazy histonowej (np. worinostat, depsiptyd), 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- α lub retinoidami (np. beksarotenem), ECP z/bez INF- α i z/bez retinoidów, niskie dawki metotreksatu lub TSEB. Brytyjskie wytyczne zalecają u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym z erytrodermą (stadium III) zastosowanie monoterapii lub skojarzenia terapii systemowej, takich jak: metotreksat, fotofereza, beksaroten i INF- α . 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- α , INF- γ , 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 erytrodermią zalecają ECP.

Tabela 16. Technologie alternatywne według eksperta klinicznego

Technologie alternatywne	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi
aktualnie stosowane w Polsce	„- NB UVB - PUVA - MTX - acytretyna - RE-PUVA - INF - promieniowanie jonizujące - chemioterapia”
najtańsza	„- MTX - PUVA - RE-PUVA”
najskuteczniejsza	„Nie ma moim zdaniem najskuteczniejszej formy terapii, jest to indywidualna odpowiedź terapeutyczna”
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„Zgodnie z rekomendacjami opublikowanymi w konsensusie PTD na łamach Przeglądu Dermatologicznego autorstwa M. Sokołowskiej-Wojdyło”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Zgodnie z opinią eksperta, ankietowanego przez Agencję, nie ma najskuteczniejszej formy terapii pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz biorąc pod uwagę, że oceniany pacjent, przyjmował wcześniej PUVA, INF- α , metotreksat i acytretynę, lekami, które potencjalnie jeszcze można u niego zastosować są: izotretinoina, beksaroten, worinostat, denileukin difitox, brentuksymab, mogamulizumab, romidepsin (depsiptyd), tretynoina. Według polskich wytycznych chemioterapia jest stosowana po niepowodzeniu ww. leków lub w przypadku ich braku, dlatego też w niniejszym przypadku nie rozważano innych leków zalecanych w ramach chemioterapii.

Ww. leki nie są aktualnie refundowane w Polsce ani nie posiadają rejestracji w ocenianym wskazaniu. Wyjątkiem jest mogamulizumab, który jest zarejestrowany centralnie w leczeniu dorosłych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową [ChPL Poteligeo], a także brentuksymab, który jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [ChPL Adcetris]. Ponadto denileukin difitox i depsiptyd posiadają europejski status leku sierocego w leczeniu skórnych chłoniaków z komórek T [EMA 2001, EMA 2011]. Ze względu na fakt, iż nie jest znana rzeczywista dostępność w Polsce do ww. technologii, w niniejszym opracowaniu za najbardziej prawdopodobne technologie alternatywne uznano te, które posiadają rejestrację centralną w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym (mogamulizumab) lub chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (brentuksymab).

Skuteczność 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 wielośrodowym, 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 wyniósł 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69), $p < 0,0001$. W grupie mogamulizumabu wykazano statystycznie znamienne poprawę 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, wielośrodowym 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 beksarotemem wedle uznania lekarza. Mediana liczby cykli leczenia u pacjentów

leczonych brentuksymabem wyniosła około 12 cykli, beksarotenenem: 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 (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: 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%.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

Graeppi-Dulac 2014	Graeppi-Dulac J., et al.: Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: the impact of retinoids on the thyroid axis. Eur.J.Endocrinol. 2014; 170(6): R253-R262.
Kogut 2015	Kogut M., et al.: Granulomatous mycosis fungoides, a rare subtype of cutaneous T-cell lymphoma. JAAD Case Reports 2015; 1(5): 298-302.
Zindanci 2014	Zindanci I, et al., A CD30(-) Transformed Mycosis Fungoides Case Responding Very Well to Systemic Bexarotene and Methotrexate, Int J Low Extrem Wounds. 2014 Jun; 13 (2): 127-129

Rekomendacje kliniczne

AHS 2018	Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002. Version 11. Effective Date: July 2018
BAD UKCLG 2018	Gilson D., et al.: British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. Br J Dermatol 2019; 180: pp496-526
EORTC 2017	Trautinger F., et al.: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. Eur J Cancer 2017; 77: 57-74
ESMO 2018	Willemze R., et al. on behalf the ESMO Guidelines Committee: Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Supplement 4): iv30-iv40
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Primary Cutaneous Lymphomas. Version 2.2019 – December 17, 2018
PTOK 2013	Sokołowska-Wojdyło M.: Pierwotne chłoniaki skóry. W: PTOK: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013

Pozostałe publikacje

AR EMA 2018	Assessment report, Retinoids containing medicinal products INN: Acitretin, Adapalene, Alitretinoin, Bexarotene, Isotretinoin, Tazarotene, EMA/254364/2018
AWA OT.4331.11.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach program lekowego: "Brentuksymab vedotin w leczeniu skórno chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)", analiza weryfikacyjna, OT.4331.11.2019, 30 maja 2019 r.
ChPL Adcetris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (dostęp dnia: 6.08.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Poteligeo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Poteligeo (dostęp dnia: 6.08.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Targretin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin (dostęp dnia: 31.07.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_pl.pdf
EMA	Strona internetowa Europejskiej Agencji ds. Leków https://www.ema.europa.eu/en
EMA 2001	Public summary of positive opinion for orphan designation of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Doc.Ref.: MEA/COMP/14442/2003 Rev.3 Document Date: London, 27 August 2009
EMA 2011	Public summary of opinion on orphan designation. (E)-(1S,4S,10S,21R)-7-[(Z)-ethylidene]-4,21-diisopropyl-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone for the for the treatment of cutaneous T cell lymphoma. EMA/COMP/122781/2005 Rev.4 20 June 2011
EPAR EMA 2018	Targretin (beksaroten), Przegląd wiedzy na temat leku Targretin i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, EMA/234177/2018 EMEA/H/C/000326
Estymator 2006	Estymator. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków, wrzesień 2006
FDA	Strona internetowa U.S. Food and Drug Administration https://www.fda.gov/

komunikat DGL NFZ I-III 20019 r.	Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL: Wartość refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7392.html (dostęp: 09.08.2019)
Obwieszczenie MZ z dn. 27.06.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
ORP 178/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 178/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5)
REK 186/2013	Rekomendacja nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podawanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C84.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej
REK 198/2014	Rekomendacja nr 198/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C.84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej
REK 24/2018	Opinia nr 24/2018 z dnia 18 lipca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Targretin (beksaroten), we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD: C84.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
REK 257/2014	Rekomendacja nr 257/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Targretin, beksaroten, kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsulek, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”
Sokołowska-Wojdyło 2010	Sokołowska-Wojdyło M., i in.: Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przypadku ziarniniaka grzybiastego rozpoznanego wstępnie jako actinic reticuloid. <i>Przeegl Dermatol</i> 2010; 97: 196-202
SRP 248/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 248/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 oraz C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
SRP 267/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 267/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C84.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
SRP 359/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 359/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Targretin (beksaroten) (EAN: 5909990213504) w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”
Szczeklik 2018	Gajewski P (red.), <i>Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018; 1827, 1831</i>
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/pl

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	Search (((adult*[Title/Abstract]) OR "Adult"[Mesh])) AND ((((((Bexaroten*[Title/Abstract]) OR (((Targretin[Title/Abstract]) OR LGD1069[Title/Abstract]) OR LGD 1069[Title/Abstract]) OR LGD-1069[Title/Abstract])) OR LG69 compound[Title/Abstract])) OR "Bexarotene"[Mesh])) AND ((((((Fungoid*[Title/Abstract]) AND Mycos*[Title/Abstract])) OR Mycosis Fungoides[Title/Abstract])) OR "Mycosis Fungoides"[Mesh]))	90
#22	Search (adult*[Title/Abstract]) OR "Adult"[Mesh]	7486614
#21	Search adult*[Title/Abstract]	1171440
#20	Search "Adult"[Mesh]	6884541
#17	Search ((((((Bexaroten*[Title/Abstract]) OR (((Targretin[Title/Abstract]) OR LGD1069[Title/Abstract]) OR LGD 1069[Title/Abstract]) OR LGD-1069[Title/Abstract])) OR LG69 compound[Title/Abstract])) OR "Bexarotene"[Mesh])) AND ((((((Fungoid*[Title/Abstract]) AND Mycos*[Title/Abstract])) OR Mycosis Fungoides[Title/Abstract])) OR "Mycosis Fungoides"[Mesh]))	153
#16	Search (((Bexaroten*[Title/Abstract]) OR (((Targretin[Title/Abstract]) OR LGD1069[Title/Abstract]) OR LGD 1069[Title/Abstract]) OR LGD-1069[Title/Abstract])) OR LG69 compound[Title/Abstract])) OR "Bexarotene"[Mesh]	728
#15	Search ((Bexaroten*[Title/Abstract]) OR (((Targretin[Title/Abstract]) OR LGD1069[Title/Abstract]) OR LGD 1069[Title/Abstract]) OR LGD-1069[Title/Abstract])) OR LG69 compound[Title/Abstract]	651
#14	Search LG69 compound[Title/Abstract]	0
#13	Search (((Targretin[Title/Abstract]) OR LGD1069[Title/Abstract]) OR LGD 1069[Title/Abstract]) OR LGD-1069[Title/Abstract]	147
#12	Search Bexaroten*[Title/Abstract]	577
#11	Search "Bexarotene"[Mesh]	480
#8	Search ((((((Fungoid*[Title/Abstract]) AND Mycos*[Title/Abstract])) OR Mycosis Fungoides[Title/Abstract])) OR "Mycosis Fungoides"[Mesh]))	7050
#7	Search (((Fungoid*[Title/Abstract]) AND Mycos*[Title/Abstract])) OR Mycosis Fungoides[Title/Abstract]	6075
#6	Search (Fungoid*[Title/Abstract]) AND Mycos*[Title/Abstract]	6075
#5	Search Fungoid*[Title/Abstract]	6152
#4	Search Mycos*[Title/Abstract]	17450
#3	Search Mycosis Fungoides[Title/Abstract]	6015
#2	Search "Mycosis Fungoides"[Mesh]	5315

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 29.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mycosis fungoides/	6707
#2	"Mycos*" .ab,kw,ti.	16842
#3	"Fungoid*" .ab,kw,ti.	6097
#4	2 and 3	6025
#5	Mycosis Fungoides.ab,kw,ti.	5964
#6	4 or 5	6025
#7	1 or 6	7573
#8	exp bexarotene/	2476
#9	"bexaroten*" .ab,kw,ti.	954

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	tergretin.ab,kw,ti.	0
#11	targretin.ab,kw,ti.	132
#12	lgd1069.ab,kw,ti.	76
#13	lgd 1069.ab,kw,ti.	7
#14	lg1069.ab,kw,ti.	9
#15	lg 1069.ab,kw,ti.	0
#16	ldg1069.ab,kw,ti.	1
#17	ldg 1069.ab,kw,ti.	0
#18	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1055
#19	8 or 18	2555
#20	7 and 19	659
#21	limit 20 to human	643
#22	limit 21 to adult <18 to 64 years>	248
#23	limit 21 to aged <65+ years>	174
#24	22 or 23	311
#25	exp adult/	7217856
#26	adult.ab,kw,ti.	851185
#27	25 or 26	7561497
#28	21 and 27	317
#29	24 or 28	317

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 29.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mycosis Fungoides] explode all trees	51
#2	(Mycosi*):ti,ab,kw	1168
#3	(Fungoid*):ti,ab,kw	200
#4	#2 AND #3	195
#5	(Mycosis Fungoides):ti,ab,kw	194
#6	#4 OR #5	195
#7	#6 OR #1	195
#8	MeSH descriptor: [Bexarotene] explode all trees	17
#9	(Bexaroten*):ti,ab,kw	103
#10	(Targretin):ti,ab,kw OR (LGD1069):ti,ab,kw OR (LGD 1069):ti,ab,kw OR (LGD-1069):ti,ab,kw	21
#11	#9 OR #10	105
#12	#11 OR #8	105
#13	#7 AND #12	28

13.2. Diagram selekcji badań

