



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Trisenox (trójtlenek arsenu)
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10
amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433
we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej
białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic
Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów,
charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub)
obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia /
Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po
niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby.
Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie
retinoidu i chemioterapii.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4352-2/2012

Data ukończenia: 6 grudnia 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	NIE	brak deklaracji	nd
[Redacted]	NIE	brak deklaracji	nd
[Redacted]	NIE	brak deklaracji	nd
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	brak deklaracji	nd
[Redacted]	NIE	brak deklaracji	nd

* [Redacted]

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

<p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych AE – (<i>ang. adverse event</i>) – zdarzenie niepożądane AKW – Analiza Kliniczna Wnioskodawcy AIAT – aminotransferaza alaninowa AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych AML – (<i>ang. acute myelocytic leukaemia</i>) ostra białaczka szpikowa APL – (<i>ang. acute promyelocytic leukaemia</i>) ostra białaczka promielocytowa Ara-c – (<i>ang. cytosine arabinoside</i>) arabinozyd cytozyny (cytarabina) ASCO – (<i>ang. American Society of Clinical Oncology</i>) Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ATO – (<i>ang. arsenic trioxide</i>) trójtlenek arsenu ATRA – (<i>ang. all-trans retinoid acid</i>) kwas all-trans retinowy, tretynoina AWA – analiza weryfikacyjna Agencji AW – analiza wnioskodawcy bd – brak danych BMT – (<i>ang. bone marrow transplantation</i>) przeszczep szpiku kostnego CER – (<i>ang. cost-effectiveness ratio</i>) – współczynnik kosztów-efektywności ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego CR – (<i>ang. complete remission</i>) całkowita remisja CT – (<i>ang. chemotherapy</i>) chemioterapia CTC – (<i>ang. common toxicity criteria</i>) skala toksyczności leczenia CI – (<i>ang. confidence interval</i>) przedział ufności DDD – (<i>ang. defined daily dose</i>) dawka dobowa leku ustalona przez Światową Organizację Zdrowia DFS – (<i>ang. disease free survival</i>) przeżycie wolne od choroby DGN - dolna granica normy DIC - (<i>ang. disseminated intravascular coagulation</i>) zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego DNR – daunorubicyna ECOG – (<i>ang. Eastern Cooperative Oncology Group</i>) skala sprawności ECOG EMA – (<i>ang. European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków ESMO – (<i>ang. European Society for Medical Oncology</i>) Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej EFS – (<i>ang. event free survival</i>) przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń FAB – (<i>ang. French-American-British classification system</i>) systemy klasyfikacji chorób nowotworowych FDA – (<i>ang. Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FISH – (<i>ang. fluorescence in situ hybridization</i>) fluorescencyjna hybrydyzacja in situ G-CSF - (<i>ang. granulocyte colony-stimulating factor</i>) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów GGN – górna granica normy GO – gemtuzumab ozogamycyna GUS – Główny Urząd Statystyczny HSCT – (<i>ang. hematopoietic stem cell transplantation</i>) transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych IDA – idarubicyna ICER – (<i>ang. incremental cost-effectiveness ratio</i>) - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów i.v. – (<i>łac. intra vene</i>) - dożylnie JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.) LD-ATRA – (<i>ang. low-dose ATRA</i>) niska dawka ATRA LY – (<i>ang. life years</i>) lata życia mCR – (<i>ang. molecular complete remission</i>) molekularna remisja całkowita MD – (<i>ang. mean difference</i>) średnia różnic</p>
--

MP - metotreksat w połączeniu z 6-merkaptopuryną
MTX - mitoksantron
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NCCN - The National Comprehensive Cancer Network
nd – nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT – (*ang. number needed to treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NNH – (*ang. numer needed to harm*) liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie
nRCT - (*ang. non-randomized controlled trial*) nierandomizowane badanie kliniczne
NYHA - (*ang. New York Heart Association*) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OS – (*ang. overall survival*) przeżycie całkowite
PALG – (*ang. Polish Adult Leukemia Group*) Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PDD – (*ang. Prescribed Daily Dose*) – przepisywana dawka dobową leku
PETHEMA – (*hiszp. Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna*) protokół leczenia obejmujący stosowanie idarubicyny, kwasu all-trans retinowego, mitoksantronu oraz cytarabiny.
rAPL – (*ang. refractory or relapsed acute promyelocytic leukemia*) oporna lub nawrotowa ostra białaczka promielocytowa
RCT – (*ang. randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne
RFS – (*ang. relapse free survival*) przeżycie wolne od nawrotu choroby
RK – Rada Konsultacyjna AOTM
RP – Rada Przejrzystości AOTM
RT-PCR - (*ang. reverse transcriptase - polymerase chain reaction*) reakcja łańcuchowa polimerazy przy użyciu odwrotnej transkrypcji
SCT - (*ang. stem cell transplantation*) przeszczep komórek macierzystych
RB – (*ang. relative benefit*) względna korzyść
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR – (*ang. relative risk, risk ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WBC – (*ang. white blood cells*) liczba białych krwinek
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	21
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	21
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	49
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	51
4. Ocena analizy ekonomicznej	52
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	60
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	62
5. Ocena analizy wpływu na budżet	63
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	67
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	67
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	67
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	68
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	70
9.1. Rekomendacje kliniczne	70
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	71
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	72
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	72
11. Opinie ekspertów.....	74
12. Kluczowe informacje i wnioski	74
13. Źródła.....	79
14. Załączniki	82

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 03.10.2012, MZ-PLR-460-16321-43/JM/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Trisenox (arsenicum trioxidum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; EAN: 5909990016433

Wnioskowane wskazanie: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha –PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Cephalon Europe

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG - Idarubicin-Ebewe (idarubicyna), Alexan (cytarabina)
2. Pacira Ltd. – DepoCyte (cytarabina)
3. Pfizer Europe MA EEIG – Zavedos (idarubicyna), Cytosar (cytarabina)
4. Roche - Vesanoïd (tretynoina – kwas all-trans retinowy)
5. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Idarubicin Teva (idarubicyna)

Produkty lecznicze zawierające daunorubicynę i mitoksantron są sprowadzane w ramach importu docelowego

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 4 października 2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 3 października 2012 r. znak: MZ-PLR-460-16321-43/JM/12 przekazujące kopię wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego: **Trisenox (Arsenicum trioxidum); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433** w ramach chemioterapii we wskazaniu: *Indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.*

Do niniejszego wniosku dołączono komplet analiz:

- [redacted]. Analiza kliniczna trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 2.0 [redacted]
- [redacted]. Analiza ekonomiczna. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.0. [redacted]
- [redacted]. Analiza wpływu na budżet. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.0. [redacted]
- [redacted]. Analiza racjonalizacyjna. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.00. [redacted]

Oraz 3 pliki w formacie MS Excel do obliczeń w analizach: racjonalizacyjnej, ekonomicznej i wpływu na budżet.

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 12 października 2012 r. znak: AOTM-OT-4352-2(2)/PK/2012 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 16 października 2012 r. znak: MZ-PLR-460-16321-59/JM/12 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełniania przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie przedmiotowego wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 9 listopada 2012 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2012 r. znak: MZ-PLR-460-16321-96/JM/12 przekazujące dokumenty zawierające uzupełnienie informacji:

- [redacted]. Analiza kliniczna trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 2.0. [redacted]
- [redacted]. Analiza wpływu na budżet. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.0. [redacted]
- [redacted]. Analiza racjonalizacyjna. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 2.00. [redacted]

Weryfikacja przedłożonych dokumentów wykazała, że analizy uzupełniono, o zakres brakujących informacji, o które wносиło MZ.

Wniosek nie zawierał jasno określonych argumentów uzasadniających objęcie wnioskowanej technologii refundacją, wnioskodawca wskazał jedynie załączone do wniosku analizy.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 24 listopada 2012, Trisenox[®] jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest oceniana w Agencji po raz drugi. Poprzednie zlecenie (MZ-PL-460-8365-393/GB/11; z dnia 04.03.2011 r.) dotyczyło wydania rekomendacji w przedmiocie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu leczenie, indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu (PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 13/2/2012 z dnia 23 stycznia 2012 roku w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego „Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych</p> <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych</p> <p>Rekomendacja nr 6/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu - leczenie indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. Pro-Myelocytic Leucaemia/Retinoic-Acid Receptor-alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Rada proponuje zmianę sposobu finansowania trójtlenku arsenu w powyższym wskazaniu, poprzez wpisanie do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podanie trójtlenku arsenu stanowi obecnie standard w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej (APL), charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa, u dorosłych pacjentów, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Skuteczność trójtlenku arsenu we wspomnianym wskazaniu została wykazana w badaniach niskiej jakości (bez randomizacji), jednak jest to opcja poparta wieloletnią praktyką i uznana w wielu wytycznych. Nie można również obecnie wskazać innej skutecznej interwencji, która mogłaby zastąpić trójtlenek arsenu w analizowanym wskazaniu. Z tego względu Rada rekomenduje wpisanie opiniowanego leku do katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii, co zapewni właściwą dostępność dla pacjentów. Problemem jest natomiast wysoka cena trójtlenku arsenu, dostępnego obecnie jedynie jako produkt leczniczy Trisenox. Analiza ekonomiczna przedłożona przez podmiot odpowiedzialny nie dowodzi efektywności kosztów stosowania tego produktu przy obecnej cenie – pokazano</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu - leczenie indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR - alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne rozważenie zmiany sposobu finansowania trójtlenku arsenu w powyższym wskazaniu, poprzez wpisanie tego świadczenia do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu - leczenie indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR - alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do zawartej w stanowisku Rady Konsultacyjnej propozycji, odnoszącej się do zmiany sposobu finansowania trójtlenku arsenu w powyższym wskazaniu, polegającej na wpisaniu terapii do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Trójtlenek arsenu jest stosowany jako standardowa terapia we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (APL) u dorosłych pacjentów, z translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Leczenie jest oparte na wieloletniej praktyce i opiera się na wytycznych klinicznych (Polska Unia Onkologii - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, The National Comprehensive Cancer Network, British Committee for Standards in Haematology,</p>

Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR - alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby	jedynie, że jego stosowanie jest droższe od leczenia pierwszej linii i nie oszacowano kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Cena leku i koszty ponoszone obecnie przez płatnika na jego refundację są w opinii Rady nieproporcjonalnie wysokie do kosztu wytworzenia substancji czynnej, która jest prostym związkiem chemicznym, znanym i stosowanym na długo przed rejestracją produktu Trisenox, dlatego zalecone przez Radę finansowanie, w ramach katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii, powinno być uwarunkowane znacznym obniżeniem ceny opiniowanego produktu leczniczego.	LeukemiaNet, European Society for Medical Oncology). Pomimo niskiej jakości badań udowadniających skuteczność trójtlenku arsenu, nie jest możliwe wskazanie innej skutecznej interwencji w przedmiotowym wskazaniu. Biorąc pod uwagę potrzebę zapewnienia pacjentom dostępu do właściwego leczenia, Prezes Agencji sugeruje rozważenie umieszczenia opiniowanego leku w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii pod warunkiem znacznego obniżenia ceny preparatu Trisenox (trójtlenek arsenu). Terapia trójtlenkiem arsenu jest droga, nie udowodniono efektywności kosztowej leku, ani nie oszacowano kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Ponadto koszt wytworzenia substancji czynnej jest nieproporcjonalnie wysoki do ceny leku oraz kosztu ponoszonego na jego refundację, stąd warunek znacznego obniżenia ceny leku
--	---	---

Źródła:

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/Stanowisko_RK_AOTM_6_2012_Trisenox_APL_PML-RAR-alfa.pdfhttp://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/RP_6_2012_Trisenox.pdfhttp://www.aotm.gov.pl/assets/files/aktualnosci/2012/Uchwala_13_2_2012.pdf

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Alternatywne technologie stosowane w danym wskazaniu nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Wskazanie określone we wniosku: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha –PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Ostra białaczka promielocytowa (APL, ICD-10: C.92.4) jest podtypem ostrej białaczki szpikowej (AML) o odmiennej biologii i obrazie klinicznym. Klasyczną postacią ostrej białaczki promielocytowej (M3) charakteryzuje: obecność translokacji (15;17), pancytopenia we krwi obwodowej, nasilone objawy szczy skazy krwotocznej, dobra reakcja na leczenie antybiotykiem antracyklinowy oraz ATRA [Dmoszyńska 2011].

Epidemiologia

APL należy do chorób rzadkich (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=520). Według Krajowego Rejestru Nowotworów <http://85.128.14.124/krn/> liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10 C92) w roku 2010 wyniosła 1 060, natomiast zgonów 1 197. APL stanowi wg różnych źródeł: 5-8% [Dmoszyńska 2011] lub ok. 8% ostrych białaczek szpikowych [Szczeklik 2011]. W publikacji *Hołowiecka-Goral 2007*, odsetek nawrotów wyniósł 28% (analiza retrospektywna pacjentów leczonych w latach 1993-2005). Uwzględniając ww dane, przybliżona liczba pacjentów z nawrotową APL może wynieść 24. Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż dane pochodzą z różnych okresów czasowych, wskazana liczba może być obciążona błędem niedoszacowania [przyp. analit. AOTM].

Wg eksperta przygotowującego opinię dla AOTM, liczba osób ze wskazaniem określonym we wniosku to ok. 50-60 osób, z czego ok. 10 osób wymagałoby leczenia Trisenoxem.

Etiologia i patogenez

Klasyczną postacią APL charakteryzuje obecność translokacji (15;17). Prowadzi ona do fuzji dwóch genów: genu białaczki promielocytowej (PML) z chromosomu 15 oraz genu dla receptora kwasu retinowego- α (RAR α) z chromosomu 17. Białko fuzyjne PML-RAR α funkcjonuje jak wadliwy receptor dla kwasu

retinowego (substancji niezbędnej dla prawidłowego różnicowania komórek mieloidalnych), co uniemożliwia prawidłową reakcję na fizjologiczne stężenia retinoidów i blokuje różnicowanie komórek [Dmoszyńska 2011].

Istnieją również trzy wariantowe translokacje obejmujące gen $RAR\alpha$:

- $t(11;17)(q23;q21)$; $PLZF-RAR\alpha$
- $t(5;17)(q23;q12)$; $NPM-RAR\alpha$
- $t(11;17)(q13;q21)$; $NuMA-RAR\alpha$

Wariantowe postaci APL występują rzadko [Dmoszyńska 2011].

Klasyfikacja

Wyróżnia się dwie postaci APL:

- klasyczną (hipergranularną)
- drobnoziarnistą (hipogranularną) [Dmoszyńska 2011]

Obraz kliniczny

APL klinicznie charakteryzuje się częstymi zaburzeniami krzepnięcia o cechach krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. Ziarnistości z rozpadających się promielocytów mają aktywność tromboplastyczną i indukują zespół DIC z wtórną fibrylizacją. W szpiku $<50\%$ stanowią promielocyty, w których występują pałeczki Auera, często układające się w pęczki (tzw. fagoty).

Diagnostyka

Pomimo łatwego rozpoznania na podstawie kryteriów morfologicznych, konieczne jest potwierdzenie rozpoznania na podstawie wykazania ww. translokacji metodą FISH lub RT-PCR [Szczeklik 2011]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie należy rozpocząć z chwilą podejrzenia APL na podstawie obrazu klinicznego i morfologii komórek białaczkowych, bez oczekiwania na potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytogenetycznym lub molekularnym [Dmoszyńska 2011].

W przypadkach niereagujących na ATRA oraz w nawrotach po leczeniu ATRA stosuje się trójtlenek arsenu. Zaleca się dwa 25-dniowe cykle trójtlenku arsenu, a po uzyskaniu remisji – kolejne cztery cykle tego leku [Dmoszyńska 2011, Szczeklik 2011]. HSCT uważa się za konieczne w przypadkach dużego ryzyka wznowy (dodatkowe zmiany cytogenetyczne i molekularne) i w CR2 (wystąpienie drugiej remisji) [Szczeklik 2011].

Celem leczenia chorych jest w pierwszym rzędzie uzyskanie całkowitej remisji (CR), a następnie zupełne wyleczenie. Standardowe leczenie pacjentów z AML dzieli się na indukcję remisji i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne). Celem leczenia indukującego remisję jest zmniejszenie liczby komórek nowotworowych do poziomu niewykrywalności w mikroskopie świetlnym. Leczenie poremisyjne ma na celu wyeliminowanie choroby resztkowej, żeby zapobiec wczesnym nawrotom i zwiększyć szanse wyleczenia [Dmoszyńska 2011].

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny ostrych białaczek jest ciężki. W razie niezastosowania właściwego leczenia ostre białaczki prowadzi w ciągu kilku tygodni do śmierci z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych i krwotocznych [Szczeklik 2011].

Klasyczną APL cechuje wysoka wrażliwość na leczenie ATRA i dobre rokowanie. Postacie wariantowe charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na kwas retinowy i gorsze rokowanie [Dmoszyńska 2011].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [na podstawie ChPL Trisenox®]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Trisenox (Arsenicum trioxidum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 amp. po 10ml EAN: 5909990016433
Substancja czynna	Trójtlenek arsenu
Droga podania	Dożylna

Mechanizm działania	Mechanizm działania produktu TRISENOX nie został jeszcze całkowicie poznany. Trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 <i>in vitro</i> . Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka syntezy białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retinowego (PML/RAR α)
----------------------------	---

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [na podstawie ChPL Trisenox®]

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 marca 2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 marca 2007
Wnioskowane wskazanie	Zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym tj. TRISENOX jest wskazany u dorosłych pacjentów do indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelotic Leucaemia - APL), charakteryzującej się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na produkt leczniczy TRISENOX.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	TRISENOX należy podawać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek. Należy bezwzględnie przestrzegać specjalnych procedur monitorowania: pacjenci z APL z niestabilnymi objawami klinicznymi są szczególnie zagrożeni i konieczne jest u nich częstsze monitorowanie stężeń elektrolitów i glikemii oraz częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych czynności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i krzepnięcia. Zaleca się stosowanie takich samych dawek u dorosłych i u osób w podeszłym wieku. <u>Schemat leczenia indukującego remisję</u> TRISENOX należy podawać we wlewie dożylnym w stałej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę codziennie aż do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych). Jeśli nie uzyskano remisji w obrazie szpiku kostnego do 50 dnia leczenia, należy przerwać podawanie. <u>Schemat leczenia konsolidującego</u> Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. TRISENOX należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, 25 dawek przez 5 dni w tygodniu z dwudniową przerwą, powtarzanych przez 5 tygodni. <u>Opóźnienie podania, dostosowanie dawki i wznowienie podawania</u> Leczenie produktem TRISENOX należy przerwać, dostosować lub zakończyć przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem TRISENOX. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje uważane za związane ze stosowaniem produktu TRISENOX, mogą podjąć ponownie leczenie dopiero po ustąpieniu objawów toksyczności lub powrotu do stanu początkowego nieprawidłowości, która spowodowała przerwę. W takich przypadkach leczenie należy wznowić stosując 50% wcześniejszej dawki dobowej. Jeżeli toksyczność nie występuje ponownie w ciągu 3 dni od wznowienia leczenia przy zmniejszonej dawce, można ponownie zwiększyć dobową dawkę do 100% dawki początkowej. Pacjenci, u których ponownie wystąpiła toksyczność, muszą być wykluczeni z leczenia. Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG). <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek</u> Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, TRISENOX należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu TRISENOX u dzieci w wieku do 17 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 5 do 16 lat przedstawiono w punkcie 5.1 („Dane kliniczne dotyczące stosowania TRISENOX u dzieci są ograniczone. Spośród 7 pacjentów w wieku poniżej 18 lat (zakres od 5 do 16 lat) leczonych produktem TRISENOX w zalecanej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, pełną odpowiedź osiągnięto u 5 pacjentów”) ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 5 lat. Sposób podawania TRISENOX podawać we wlewie dożylnym przez 1-2 godziny. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie

	cewnika do żyły centralnej. Pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE status usunięto ("Removal of orphan designation from Community Register") we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka szp kowa http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o460.htm zespoły mielodysplastyczne http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o031.htm ostra białaczka promielocytowa http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o008.htm oraz http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o017.htm szpiczak mnogi http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o032.htm

FDA

Trisenox zarejestrowano 25.09.2000 r. w indukcji remisji i konsolidacji pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL), u których stwierdzono oporność lub doszło do nawrotu po uprzedniej terapii retinoidem i chemioterapii na bazie antracyklin, oraz których APL charakteryzuje się obecnością translokacji t(15;17) lub ekspresją genu PML/RAR α . Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na produkt leczniczy [Ulotka informacyjna Trisenox[®] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021248s008s009lbl.pdf, dostęp 15.11.2012]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	██████████
Poziom odpłatności	██████████
Grupa limitowa	██████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu *Indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii [opracowanie własne].*

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), 2009	<p>Terapia opornej i/lub nawrotowej postaci APL: Terapia indukująca remisję:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATRA w skojarzeniu z chemioterapią (daunorubicyna, idarubicyna lub mitoksantron) - I linia leczenia • ATO - II linia leczenia <p>Terapia konsolidująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kompilacja daunorubicyny/idarubicyny oraz mitoksantronu (przez 3 tyg. w różnych dawkach)
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012	<p>Terapia indukująca remisję w opornej i/lub nawrotowej postaci APL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATO • ATO w skojarzeniu z ATRA (związki o działaniu synergistycznym, jednak nie udowodniono znacznej poprawy wyn ków leczenia) <p>Terapia konsolidująca po drugiej remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • autologiczne lub allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotw. (w zależności od wyn ku testu PCR) • ATO: pacjenci niekwalifikujący się do HSCT z negatywnym wynikiem testu PCR • udział w badaniach klin.: pacjenci niekwalifikujący się do HSCT z pozytywnym wynikiem testu PCR
USA	American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2010	<p>Terapia indukująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATO w min. 2 seriach leczenia nawrotu hematologicznego (przewidywana również remisja molekul.) <p>Terapia konsolidująca - nie wyróżniono najlepszej metody leczenia, zaleca się jedną z poniższych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATO • ATRA w skojarzeniu z chemioterapią • Przeszczepienie komórek krwiotwórczych
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2010	<p>Terapia indukująca remisję w nawrotowej postaci APL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych • ATO (efektywny również u pacjentów opornych uprzednio na ATRA) <p>W rekomendacji nie uwzględniono etapu leczenia jakim jest konsolidacja</p>
Europa	European Leukemia Net (ELN), 2009 (Badanie wspierane przez European Union Sixth Framework Programme)	<p>Terapia indukująca: Pacjentom z nawrotem molekularnym (potwierdzony przy 2 pozytywnych testach PCR wykonanych w 2 niezależnych laboratoriach, ze stabilnym lub rosnącym PML-RARα) zalecana jest niezwłoczna terapia zapobiegająca pełnemu nawrotowi</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATO rekomendowana jako I linia terapii nawrotowej postaci APL • Pacjentom, którzy nie osiągnęli drugiej remisji choroby zaleca się allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych • Pacjentom, którzy nie kwalif kują się do HSCT, zaleca się powtórne cykle ATO z lub bez ATRA oraz z lub bez chemioterapii <p>Terapia konsolidująca: Nieznana jest najlepsza metoda terapii konsolidującej. Po wcześniejszej terapii trójtlenkiem arsenu, możliwe są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dalsze cykle ATO • chemioterapia w skojarzeniu z ATO/ATRA

Europa	Europejska grupa ekspercka ds. APL, 2007	Leczenie nawrotowej/opornej postaci APL: Terapia indukująca: • ATO Terapia konsolidacyjna: • ATO w skojarzeniu z tretinoią (ATRA)
Wielka Brytania	British Society of Haematology (BSH), 2006 (Grupa badawcza wspierana przez Leukaemia Research Fund of Great Britain oraz the European LeukemiaNet)	Terapia indukująca: • ATRA stosowane wyłącznie w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi (ze względu na znaczną możliwość rozwinięcia się ponownej oporności) • ATO rekomendowany ty ko w przypadku potwierdzonej obecności białka PML-RARA Terapia konsolidująca: • Przeszczepienie autogeniczne lub allogeniczne komórek krwiotwórczych zgodnie z oceną MRD
Francja	Prescrire, 2004	Terapia indukująca: • ATRA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wysoko dawkową (wg standardów hiszpańskich, nie podano dokładnego wskazania) • ATO jako terapia II linii w przypadku, gdy ATRA + CT nie są odpowiednie do zastosowania

Skróty: APL- ostra białaczka promielocytowa; ATO- trójtlenek arsenu; ATRA - tretinoina (kwas all-trans retinowy); CT- chemioterapia; HSCT- przeszczepienie szp ku kostnego; MRD- minimalna choroba resztkowa; PCR- badanie metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej; PML-RAR α - gen kodujący białaczkę promielocytową, receptor dla kwasu retinoidowego alfa.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu *Indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych*

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„obecnie przy nawrocie i oporności stosuje się kwas trans-retynowy, leczenie cytostatycznymi, przeszczep auto- lub allogeniczny”	„zamiast kwasu trans-retynowego będzie stosowany Trisenox z cytostatykami lub bez nich, a następnie przeszczep auto- lub allogeniczny. Niektórzy stosują Trisenox z kwasem trans-retynowym”	„[...] kwas trans-retynowy, leczenie cytostatycznymi, przeszczep auto- lub allogeniczny”	„[...] Trisenox z cytostatykami lub bez nich, a następnie przeszczep auto- lub allogeniczny. Niektórzy stosują Trisenox z kwasem trans-retynowym”	„[...] Trisenox z cytostatykami lub bez nich, a następnie przeszczep auto- lub allogeniczny. Niektórzy stosują Trisenox z kwasem trans-retynowym”

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu ostra białaczka promielocytowa (ICD-10 C92.4) [na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2012 r.]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: chemioterapia										
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	45,07	45,07	ICD-10 92.4 OSTRA BIAŁACZKA PROMIELOCYTOWA (oraz inne wskazania onkologiczne)	bezpłatne	0 zł
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	90,14	90,14			
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	180,27	180,27			
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	9,01	9,01			
CYTARABINUM	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,8	9,01			
CYTARABINUM	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	45,07	45,07			
CYTARABINUM	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	90,14	90,14			
CYTARABINUM	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6 318,00	6 760,26	6 760,26			
IDARUBICIN	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,40	439,13	439,13			
IDARUBICIN	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,80	820,48	820,48			
TRETINOINUM	Vesanoid, kaps. miękkie, 10 mg	100 kaps.	5909990668311	1039.0, Tretinoinum	1 046,74	1 120,01	1 120,01			

Ponadto w przedmiotowym wskazaniu stosowane są również daunorubicyna oraz mitoksantron, sprowadzane w ramach importu docelowego.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla trójtlenku arsenu we wnioskowanej populacji wskazano ATRA w monoterapii, ATRA w skojarzeniu z chemioterapią, ATO w skojarzeniu z chemioterapią, ATO w skojarzeniu z ATRA oraz chemioterapię. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [na podstawie Analizy Klinicznej Wnioskodawcy oraz informacji zgromadzonych przez analityka AOTM].

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
ATRA w monoterapii	„[...] brak jest dobrej alternatywy dla ATO w indukcji remisji terapii II rzutu ostrej białaczki promielocytowej. Zgodnie z wytycznymi LeukemiaNet jako leczenie ratunkowe można wprowadzić stosować terapię skojarzoną ATRA+CT, jednak ATO pozostaje lekiem pierwszego wyboru w nawrocie choroby. W literaturze spotyka się również prace oceniające zarówno ATRA, jak i CT w monoterapii, jednakże żaden z nich nie jest zalecany przez wytyczne z powodu braku odpowiednich danych o skuteczności. Z drugiej strony z uwagi na charakter choroby i jednoznacznie niekorzystne rokowanie w przypadku zaniechania leczenia należy się spodziewać, że w przypadku nawrotu lub nieskuteczności ATRA wszystkie wymienione opcje (ATRA, CT, ATRA+CT, gemtuzumab ozogamycyny) mogą stanowić realną alternatywą dla ATO„	Tak jak wskazał wnioskodawca, ATRA stosowany jest w monoterapii sporadycznie, poza tym istnieje ryzyko rozwinięcia oporności. Lek refundowany w populacji docelowej
ATRA+CT		Schemat zalecany przez wytyczne BSH 2006 czy ASCO 2010 Leczenie ratunkowe wg LeukemiaNet 2009
ATO+CT		Schemat zalecany pacjentom niebędącym kandydatami do przeszczepu (w Wytycznych LeukemiaNet 2009 określony jako „ATO±ATRA±CT”)
ATO+ATRA		Schemat zalecany przez wytyczne LeukemiaNet 2009, APL European experts 2007, NCCN 2012
CT		Leki refundowane w populacji docelowej (w ramach chemioterapii, patrz tabela 7 niniejszej AWA) Rekomendowana w Wytycznych PALG 2009 jako leczenie konsolidujące „kombinacja daunorubicyny/idarubicyny oraz mitoksantronu”

Skróty: ATRA - kwas all-trans retinowy, ATO - trójtlenek arsenu, CT - chemioterapia

Na podstawie informacji w odnalezionych Wytycznych należy stwierdzić, iż monoterapia ATO jest wskazywana jako terapia pierwszego wyboru (ewentualnie w skojarzeniu z ATRA) w populacji z rAPL.

Wg Wytycznych PALG 2009, w przypadku trudności w uzyskaniu drugiej remisji po terapii ATO zaleca się leczenie gemtuzumabem ozogamycyną (lek niezarejestrowany w EMA), transplantację allogeniczną lub leczenie w ramach badań klinicznych.

HSCT uważa się za konieczne w przypadkach dużego ryzyka wznowy (dodatkowe zmiany cytogenetyczne i molekularne) i w CR2 [Szczeklik 2011]. Również ekspert przygotowujący opinię dla AOTM wymienia przeszczepy (auto- lub allogeniczne) jako opcje terapeutyczne. Stąd byłoby zasadne ich rozważenie jako potencjalnych komparatorów w analizie klinicznej.

W świetle wytycznych oraz opinii eksperta klinicznego wybór komparatorów można uznać za uzasadniony, jednakże należałoby również rozważyć uwzględnienie transplantacji komórek krwiotwórczych w fazie indukcji remisji i konsolidacji.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Analityk Agencji przeprowadził „kontrolne” wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo trójtlenku arsenu zgodnie z przedmiotowym wskazaniem, w porównaniu z dowolnym komparatorem w następujących bazach: Centre for Reviews and Dissemination (www.crd.york.ac.uk/crdweb/) i Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com). Wykorzystane słowa kluczowe to: *arsenic trioxide* i *acute promyelocytic leukemia*. W wyniku wyszukiwania, analityk nie odnalazł dodatkowych, nieuwzględnionych w AKL wnioskodawcy, przeglądów systematycznych.

Lista przeglądów systematycznych wskazanych w AKL wnioskodawcy:

- Cheng Y B, Huang S L, Xiang Y, Chen N N, Sun F. Treatment strategy for acute promyelocytic leukemia: The application of drugs and stem cells. J Clin Rehab Tissue Eng Res 2007; (11): 6681-6687 (abstrakt)
- Jiang B, Q. Gong, Watanabe H, et al. A meta-analysis of the complete remission ratio with replaced or refractory acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 6542)
- Sanz M.A., Lo-Coco F. Arsenic trioxide: Its use in the treatment of acute promyelocytic leukemia. American Journal of Cancer (2006) 5:3 (183-191).
- Wang H, Chen XY, BS, et al. The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. Leuk Res. 2011 Sep;35(9):1170-7. Epub 2011 Jul 19.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną trójtlenku arsenu w ostrej białaczce promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii [na podstawie tekstu publikacji oraz Tabeli 34 w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Wang 2011 <u>Źródła finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China (No. 81071887, No. 30600269) National Basic Research Program of China (No. 010CB529806) Shanghai Municipal Science and Technology Commission (No. 10431902700)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ATO w skojarzeniu z ATRA w porównaniu do ATO w leczeniu APL Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do XII 2009</p>	<p>Populacja: pacjenci z APL lub rAPL Interwencja: ATO+ATRA Komparatory: ATO Punkty końcowe: CR, czas do CR, zgony, DFS, MR, bezpieczeństwo Metodyka: RCT, nRCT</p>	<p>Włączone badania: 3 – RCT, 4 – nRCT Kluczowe wyniki dla populacji rAPL: Remisja całkowita RR=1,16 (95% CI: 0.91–1.48) na korzyść grupy ATO+ATRA Czas do uzyskania remisji całkowitej Brak istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupą ATO+ATRA i ATO (WMD: –0,23 [95% CI: –11,62 - 11,16]) Wczesne zgony RR=0,72 ([95% CI: 0,19 – 2,79], P = 0.64) brak istotnie statystycznej różnicy we wzroście śmiertelności w grupie ATO+ATRA w porównaniu do ATO Wnioski autorów przeglądu: Kombinacja ATO+ATRA może przyczyniać się do wzrostu częstotliwości CR, skrócenia czasu do uzyskania CR, wzrostu częstotliwości remisji molekularnej oraz poprawie DFS w porównaniu do grupy ATO w populacji zarówno nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL jak i postaci opornej i nawrotowej</p>

W powyższym zestawieniu nie uwzględniono następujących publikacji: Jiang 2012, Sanz 2006 oraz Cheng 2007.

Publikacja Sanz 2006 nie jest przeglądem systematycznym w rozumieniu wytycznych AOTM, ale przeglądem beletrystycznym, bez jasno określonych predefiniowanych kryteriów selekcji badań. Ponadto przedstawia on dane z tych samych badań, które włączyli autorzy Analizy Klinicznej Wnioskodawcy. Przegląd powstał przy finansowym wsparciu firmy Cephalon. Publikacja Cheng 2007 była publikacją w języku chińskim, natomiast publikacja Jiang 2012 miała jedynie charakter abstraktu konferencyjnego.

Jedynym niezależnym przeglądem systematycznym wskazanym przez wnioskodawcę jest publikacja Wang 2011. Wykazano w niej, iż w populacji z rAPL, podanie ATO+ATRA w porównaniu z ATO w sposób istotny statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia remisji całkowitej, nie wpływając przy tym na czas do jej wystąpienia. Nie wykazano, aby podanie ATO+ATRA w porównaniu z ATO w sposób istotny statystycznie zmniejszało ryzyko przedwczesnego zgonu u pacjentów z APL. Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż podanie terapii skojarzonej ATO+ATRA nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, z wyjątkiem ryzyka wystąpienia reakcji skórnych oraz suchości w ustach, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ATO+ATRA w porównaniu z ATO.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (Medline, Embase, Cochrane Library) oraz czasowy zakres wyszukiwania (do 05.07.2012 r.). Szukano artykułów w języku angielskim, francuskim i niemieckim. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących komparatorów ani punktów końcowych. Analityk AOTM nie wykrył błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

Strategii wyszukiwania wnioskodawcy uznano za bardzo czułą, jednak z uwagi na znaczną liczbę rekordów, którą generowała (ponad 3 600 rekordów z wszystkich baz, uwzględniając duplikaty), zdecydowano się przygotować mniej czułą, ale bardziej specyficzną (nacelowaną na badania RCT) kontrolną strategię własną (zał. 5). Strategia AOTM generowała 70 rekordów (uwzględniając duplikaty). Ostatecznie, po zapoznaniu się z odnalezionymi publikacjami, nie włączono dodatkowych badań.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wraz z uwagami analityka AOTM zamieszczono w tabeli 10.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podstawie Analizy Klinicznej Wnioskodawcy, s. 40-42]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Analiza podstawowa <ul style="list-style-type: none"> nawrotowa lub oporna na leczenie APL 	Analiza podstawowa i dodatkowa <ul style="list-style-type: none"> choroba nowotworowa inna niż APL 	Populacja dobrana prawidłowo, zgodnie z populacją wskazaną w ChPL Trisenox W rozdziale 6.2.1. Podstawowa analiza kliniczna Analizy Klinicznej Wnioskodawcy, autorzy określili populację docelową w analizie podstawowej jako „nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa”, tymczasem w rozdziale 1.2 Definicja problemu decyzyjnego znalazła się informacja, iż „[...] podstawową analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO1 (Tabela 1), w którym populację docelową stanowią pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową”. Za właściwą populację w analizie podstawowej, analityk AOTM przyjął tę określoną w rozdziale 1.2. – informację z rozdziału 6.2.1. uznano za błąd, bowiem nie pojawia się ona w innym miejscu AKW.
	Analiza dodatkowa <ul style="list-style-type: none"> nowo zdiagnozowana APL 		
Interwencja	Analiza podstawowa i dodatkowa <ul style="list-style-type: none"> ATO w monoterapii 	Nie określono	Zgodnie z ChPL Trisenox
Komparatory	Analiza podstawowa i dodatkowa <ul style="list-style-type: none"> ATO w połączeniu z ATRA ATO w połączeniu z CT ATRA w monoterapii ATRA w połączeniu z CT 	Nie określono	Prawidłowo dobrane, uzasadnienie w Tabeli 10 niniejszej AWA
Punkty końcowe	Analiza podstawowa i dodatkowa <ul style="list-style-type: none"> ryzyko zgonu przeżycie całkowite uzyskanie remisji całkowitej czas do uzyskania remisji całkowitej 	Nie określono	Prawidłowo dobrane, zgodnie z wytycznymi AOTM

	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie remisji molekularnej • ryzyko wystąpienia nawrotu • przeżycie wolne od nawrotu choroby • przeżycie wolne od choroby • czas przeżycia wolny od choroby • przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń • działania niepożądane 		
Typ badań	<p>Analiza podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT • badania nRCT (eksperymentalne i obserwacyjne) <p>Analiza dodatkowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT 	Nie określono	Brak uwag
Inne kryteria	<p>Analiza podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim, niemieckim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • badania opublikowane w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych. <p>Analiza dodatkowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim, niemieckim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • badania opublikowane w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych. 	<p>Analiza podstawowa i dodatkowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące dawki lub sposoby podania tego samego leku 	Brak uwag

Skróty: APL - ostra białaczka promielocytowa, ATO - trójtlenek arsenu, ATRA – kwas all-trans retinowy, CT – chemioterapia, nRCT – badania kliniczne bez randomizacji, RCT – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną

Analiza podstawowa odnosi się do populacji z nawrotową lub oporną na leczenie APL, analiza dodatkowa do populacji z nowo zdiagnozowaną APL.

Kryteria włączenia są adekwatne do przedmiotu wniosku i pozwalają na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających lub niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

W opinii analityka AOTM, istnieje możliwość wnioskowania z wyników przeglądu o wynikach, jakie będą uzyskiwane w praktyce klinicznej.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono zarówno klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak śmiertelność, przeżycie całkowite, czy działania niepożądane, jak i punkty końcowe zastępcze, takie jak wystąpienie remisji całkowitej i wystąpienie remisji molekularnej. Oceniane surogaty mają znaczenie kliniczne, gdyż od ich wyników uzależnione jest dalsze postępowanie z pacjentem.

Nie uwzględniono punktów końcowych związanych z jakością życia pacjenta (nie oceniano jej we włączonych badaniach).

Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów.

Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmuje badania umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej, jak i ocenę skuteczności praktycznej (kryteria obejmowały badania eksperymentalne i obserwacyjne).

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia spełniały w sumie łącznie **24** prace (opisane w 27 publikacjach), w tym: **5** RCT oraz **19** prób klinicznych bez randomizacji, zarówno z grupą kontrolną (**8** badań), jak i jednoramiennych (**11** prac).

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podstawie tekstów publikacji oraz Tabel 7, 35, 36, 37 w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawki, czas podawania)	Populacja	Punkty końcowe*
Kim 2012 <u>Źródło finansowania:</u> bd	obserwacyjne retrospektywne podtyp badania: IIID wieloośrodkowe okres obserwacji: 57,7 mies. (mediana)	ATO Brak szczegółowych informacji odnośnie interwencji ATRA+CT Brak szczegółowych informacji odnośnie interwencji	<u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL (po niepowodzeniu terapii opartej na ATRA) <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 4, ATRA+CT - 9	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja (CR) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) • Przeżycie bez nawrotu (RFS)
Thirugnanam 2009^a <u>Źródło finansowania:</u> bd	obserwacyjne retrospektywne podtyp badania: IIIC jednoośrodkowe okres obserwacji: bd	ATO INDUKCJA ATRA; przez 60 dni KONSOLIDACJA ATO; przez 4 tyg. PODTRZYMANIE ATO; 10 dni / mies. przez 6 mies. ATO+ATRA+/-CT INDUKCJA ATO; przez 60 dni KONSOLIDACJA ATO+ATRA+/-antracyklina; przez 4 tyg. PODTRZYMANIE ATO+ATRA+/-antracyklina; 10 dni / mies. przez 6 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> nowo zdiagnozowana lub nawrotowa APL. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 20, ATO+ATRA+CT - 13	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Czas trwania CR • Remisja molekularna (MR) • Nawrót molekularny • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) • Czas przeżycie bez choroby
Thomas 2005 <u>Źródło finansowania</u> bd	obserwacyjne retrospektywne (pacjenci konsekwentni) podtyp badania: IIID wieloośrodkowe okres obserwacji: 30 mies.	ATO INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d i.v.; do uzyskania CR (maks. 60 dni) ^d KONSOLIDACJA ATRA+CT lub SCT ^e PODTRZYMANIE Metotreksat + 6-merkapouryna +/- ATO +/- ATRA; przez 2 lata ATRA INDUKCJA ATRA 45 mg/m ² /d p.o.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA bd PODTRZYMANIE bd	<u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 25, ATRA - 50	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR • Całkowita remisja hematologiczna • Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od białaczki (LFS) • Działania niepożądane

<p>Wang 2004^b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>jednoośrodkowe, obserwacyjne prospektywne podtyp badania: IIC okres obserwacji: 36 mies.</p>	<p><u>ATO</u> INDUKCJA ATO 10 mg / 500 ml 5% r-ru glukozy i.v.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA Ara-C 100 mg/m², 12 godz. wlew dożylny przez 7 dni; DNR 45mg/m², wlew dożylny, 1/dz., przez 3 dni, 1 lub 2 cykle ATO 10 mg/d przez 28 dni, co drugi miesiąc przez 1 rok, co 3 miesiące przez 2 rok, co 4 miesiąc przez 3 rok PODTRZYMANIE bd <u>ATRA</u> INDUKCJA ATRA 20 mg p.o. 3/dz; do uzyskania CR KONSOLIDACJA ATO+/-CT PODTRZYMANIE bd <u>ATO+ATRA</u> INDUKCJA ATO 10 mg/d i.v. ATRA 10 mg p.o. 3/dz; do uzyskania CR KONSOLIDACJA ATRA+CT PODTRZYMANIE bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> APL nowo zdiagnozowana lub nawrotowa po konsolidacji i z zastosowaniem ATRA z/bez ATO. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO+ATRA^c - 28, ATRA - 15, ATO - 25</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR • Analiza in vitro • Działania niepożądane w stopniu 1-4
<p>Au 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kadoorie Charitable Foundation (częściowo)</p>	<p>wieloośrodkowe obserwacyjne prospektywne (pacjenci konsekutywni) podtyp badania: IIC okres obserwacji: 36 mies.</p>	<p><u>ATO</u> INDUKCJA ATO – 10 mg/d, do uzyskania CR KONSOLIDACJA Idarubicyna – 72mg/m², 9 dawek przez 3 mies. PODTRZYMANIE bd <u>ATRA+CT</u> INDUKCJA bd, do uzyskania CR KONSOLIDACJA CT – bd PODTRZYMANIE bd <u>ATRA+BMT</u> INDUKCJA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> CT – 19, BMT – 14, ATO - 21</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Zgony z powodu komplikacji • Całkowita remisja (CR) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Nawrót • Czas do nawrotu • Remisja molekularna • Analiza in vitro • Komplikacje

		bd, do uzyskania CR KONSOLIDACJA BMT, bd PODTRZYMANIE bd		
Raffoux 2003 <i>(dodatkowo Rossini 2000)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Ministere de L'emploi et de la Solidarite	RCT brak informacji o liczbie ośrodków podtyp badania: IIA okres obserwacji: 2 mies.	ATO INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d iv; do uzyskania CR (max. 56 dni) lub do wystąpienia objawów zatrucia arsenem KONSOLIDACJA ATO 0,15 mg/kg/d; przez 28 dni PODTRZYMANIE ATRA+MP, ATO+ATRA+6-merkaptouryna+metotreksat ATO+ATRA INDUKCJA ATRA 45 mg/m ² /d p.o.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA ATO 0,15 mg/kg/d + ATRA; przez 28 dni PODTRZYMANIE 6-merkaptouryna + metotreksat	<u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL (pierwszy lub kolejny nawrót); wiek >12 lat; brak przeciwwskazań dla terapii ATO; wcześniejsze leczenie ATRA i chemioterapią opartą na antracyklinach. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 10, ATO+ATRA - 10	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR • Całkowita remisja hematologiczna • Czas do osiągnięcia remisji hematologicznej • Ocena parametrów krzepnięcia krwi • Niepowodzenie terapii (z powodu oporności choroby, wczesnego zgonu) • Nawrót • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Ocena farmakokinetyki • Analiza in vitro • Działanie niepożądane
Hu 2000 <u>Źródło finansowania:</u> bd	jednoośrodkowe obserwacyjne retrospektywne podtyp badania: IIID okres obserwacji: bd	ATO INDUKCJA ATO – 10mg/d iv, do uzyskania CR (max. 60 dni) KONSOLIDACJA ATO - 10mg/d, w ciągłym wlewie, przez 21-28 dni w miesiącu, cykle co 2 mies. PODTRZYMANIE bd ATO+CT INDUKCJA ATO – 10mg/d iv, do uzyskania CR (max. 60 dni) KONSOLIDACJA ATO+CT - 10mg/d w ciągłym wlewie + CT, przez 21-28 dni w miesiącu, cykle co 2 mies. PODTRZYMANIE bd ATRA+CT INDUKCJA ATRA 60-80 mg/d, mitoksantron+Ara-c KONSOLIDACJA	<u>Kryteria włączenia:</u> APL zgodna kryteriami FAB (obecność translokacji t 15,17 lub transkryptu PML/RARα w badaniu RT-PCR). <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 21, ATO+CT – 11, ATRA+CT - 8	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) • Przeżycie całkowite (OS) • Nawrót • Ponowna remisja • Czas trwania remisji

		<p>ATRA PODTRZYMANIE bd</p>		
<p>Hu 1999</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shanghai Municipal Bureau Commission for Science and Technology; The Samuel Waxman Cancer Research Foundation; Reliance Group Holdings; The Clyde Wu Foundation of the Shanghai Institute of Hematology</p>	<p>obserwacyjne retrospektywne podtyp badania: IIID okres obserwacji: 40 mies.</p>	<p>ATO INDUKCJA ATO – 10mg/d iv, do uzyskania CR (maks. 60 dni) KONSOLIDACJA ATO+/-CT PODTRZYMANIE bd ATRA+CT INDUKCJA ATRA+CT – ATRA: 60-80 mg/d = CT (mitoksantron lub aklamycyna + Ara-c), do uzyskania CR KONSOLIDACJA ATRA+CT PODTRZYMANIE bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 32, ATRA+CT - 14</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Przeżycie bez nawrotu (RFS) • Przeżycie całkowite (OS) • Nawrót • Analiza In vitro • Zmiana dawki ATRA • Działania niepożądane
<p>Niu 1999^b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chinese Climbing Project; National Natural Sciences Foundation of China; Shanghai Municipal Commission for Sciences and Technologies, Samuel Waxman Cancer Research Foundation, The Clyde Wu Foundation of the Shanghai Institute of Hematology</p>	<p>wieloośrodkowe obserwacyjne prospektywne podtyp badania: IIC okres obserwacji: 27,5 mies. (7-48) (mediana)</p>	<p>ATO+CT INDUKCJA ATO 10mg / 500ml 5% r-ru glukozy w soli fizjologicznej iv; 6 tyg. w razie konieczności po 7 dniowej przerwie 2 cykle KONSOLIDACJA CT (daunorubicyna+Ara-c) +ATO; CT: cykle co 2 mies. w 1 roku, co 3 mies. w 2 roku, co 4 mies. w 3 roku. ATO w przerwach CT PODTRZYMANIE Bd ATO+ATRA INDUKCJA ATO 10mg / 500ml 5% r-ru glukozy w soli fizjologicznej iv + ATRA (bd); 6 tyg. w razie konieczności po 7 dniowej przerwie 2 cykle KONSOLIDACJA CT+ATO 10mg w 500 ml 5% r-ru glukozy w soli fizjologicznej raz dziennie we wlewie 2-3 godz.; cykle co 2 mies. w 1 roku, co 3 mies. w 2 roku, co 4 mies. w 3 roku. PODTRZYMANIE Bd ATO INDUKCJA ATO 10mg / 500ml 5% r-ru glukozy w soli fizjologicznej iv; 6 tyg. w razie konieczności po 7 dniowej przerwie 2 cykle. Brak remisji po 2 cyklach traktowano jako brak odpowiedzi i leczono CT</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nowo zdiagnozowana APL (brak wcześniejszego leczenia przeciwbiałaczkowego) lub nawrotowa APL (wcześniejsza terapia ATRA lub ATRA z skojarzeniu z chemioterapią); diagnoza zgodna z kryteriami FAB (pozytywny wynik testu na obecność transkryptu PML/RARα). <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 31, ATO+CT – 11, ATO+ATRA - 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Ocena parametrów cytogenetycznych/molekularnych • Analiza In vitro • Działania niepożądane

		<p>KONSOLIDACJA ATO 10mg / 500 ml 5% r-ru glukozy w soli fizjologicznej raz dziennie we wlewie 2-3 godz</p> <p>PODTRZYMANIE bd</p>		
<p>Alimoghaddam 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>jednoramienne prospektywne jednoośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: bd</p>	<p>INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d, do uzyskania CR ; maksymalnie przez 60 dni</p> <p>KONSOLIDACJA ATO 0,15 mg/kg/d we wlewie 2 godzinnym , 4 cykle (6 dni w tygodniu przez 28 dni)</p> <p>PODTRZYMANIE bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL; potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RARα (RT-PCR).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ATO - 31</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR • Przeżycie całkowite (OS) • Całkowita remisja morfologiczna • Nawrót • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Działania niepożądane
<p>Fox 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NIH NCI, Center for Cancer Research</p>	<p>jednoramienne prospektywne wieloośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: bd</p>	<p>INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d ; 4 tygodniowe cykle ATO 5 dni w tyg., (20 dawek); przerwa 2-tygodniowe przerwy pomiędzy cyklami.</p> <p>KONSOLIDACJA bd</p> <p>PODTRZYMANIE bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa lub oporna na leczenie białaczka (w analizie uwzględniono tylko pacjentów z APL); wiek 2–22 lat; ECOG ≤ 2; brak leczenia standardowego lub CT w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; ostatnia dawka ATRA lub G-CSF min. tydzień przed rozpoczęciem badania; radioterapia zakończona min. 4 tyg. przed badaniem; prawidłowy poziom bilirubiny we krwi; poziom ALT ≤ 2 x GGN; prawidłowy poziom kreatyniny (odpowiednio do wieku pacjenta) lub klirens kreatyniny ≥60 mL/min na 1,73m²; poziom elektrolitów w osoczu ≥ DGN; odstęp QTc ≤ 0,48 s.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> terapia innymi chemioterapeutykami będącymi w fazie badań klinicznych; istotna klinicznie choroba, niewiązana z APL; ciąża lub karmienie piersią; terapia ATO w przeszłości</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ATO - 13</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja morfologiczna • Całkowita remisja cytogenetyczna • Całkowita remisja molekularna (mCR) • Ocena parametrów farmakokinetycznych • Działania niepożądane w stopniu 1-3
<p>Aribi 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>jednoramienne prospektywne jednoośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: 36 mies. (4-55)</p>	<p>INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d, do remisji szpikowej</p> <p>KONSOLIDACJA 1) ATO 0,15 mg/kg/d przez 5 dni w tyg., przez 4 tyg.; 2) ATRA 45 mg/m² 2x dziennie przez 10 dni w miesiącu 3) GO 9 mg/m² i.v. co mies. Po osiągnięciu CR lub po 60 dniach; 1) 5 cykli powtarzanych co 8 tyg.; 2) 20 mies. 3) 10 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL, dorośli, poprzednia terapia ATRA + CT, diagnoza potwierdzona badaniem cytogenetycznym translokacja (15; 17) lub potwierdzona badaniem RT-PCR mutacja PML/RARα, poziom kreatyniny i bilirubiny w surowicy <2 mg/l</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja (CR) • Czas trwania CR • Całkowita remisja molekularna (mCR) • Czas do osiągnięcia mCR

	(mediana)	PODTRZYMANIE 1) idarubicyna 2) ATRA 3) 6-merkaptouryna 4) metotreksat 1) 3 mies.; 2) 14 mies.; 3) 11 mies.; 4) 11 mies.	Kryteria wykluczenia: nieprawidłowa funkcja serca (niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA) Liczebność grup: ATO - 8	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja hematologiczna • Całkowita remisja cytogenetyczna • Działania niepożądane • Redukcja dawki
Shigeno 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Ministry of Health, Labor and Welfare	jednoramienne prospektywne wieloośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: 30 mies. (4-65) (mediana)	INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d w 5% roztworze glukozy, i.v. W przypadku gwałtownego wzrostu liczby leukocytów stosowano dodatkowo CT. Do uzyskania CR (max. 60 dni) KONSOLIDACJA ATO 0,15 mg/kg/d, 3-6 tyg. po uzyskaniu CR; 25 dawek PODTRZYMANIE Stosowano różne formy leczenia: 1) BMT; 2) ATO 3) CT (pacjenci z zespoł aktywacji leukocytów; 4) brak terapii	Kryteria włączenia: nawrotowa lub oporna na leczenie APL; potwierdzona obecność translokacji t(15; 17) w komórkach jednojądrzastych szpiku; potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR lub FISH) Kryteria wykluczenia: poważne infekcje niedające się kontrolować antybiotykoterapią; poważne nieprawidłowości w funkcji wątroby lub nerek Liczebność grup: ATO - 34	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Czas do osiągnięcia CR • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) • Remisja molekularna • Nawroty • Działania niepożądane • Działania niepożądane w stopniu 3-4
Carmosino 2004 <u>Źródło finansowania:</u> PolaRx Biopharmaceuticals Inc. (sponsor leku)	jednoramienne prospektywne jednoośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: bd	INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d Do uzyskania CR (max 60 dni) KONSOLIDACJA ATO 0,15 mg/kg/d 25 dni PODTRZYMANIE bd	Kryteria włączenia: nawrotowa APL (≥ 2 nawrót lub oporność 1. stopnia); ATO stosowane jako monoterapia Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: ATO - 11	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja hematologiczna (hCR) • Całkowita remisja molekularna (mCR) • Czas do uzyskania CR • Czas trwania hCR • Czas trwania mCR • Nawrót
Lazo 2003 <u>Źródło finansowania:</u> bd	jednoramienne prospektywne jednoośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: 98 tyg. (37-181)	INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d i.v. Do uzyskania CR lub maksymalnie przez 60 dni; KONSOLIDACJA ATO: 4 pacjentów; ATO+CT (BMT): 6 pacjentów; CT: 2 pacjentów 1-4 cykli ATO; CT-b.d. PODTRZYMANIE ATRA: 5 pacjentów; Metotreksat: 3; ATRA+CT (idarubicyna): 2 pacjentów	Kryteria włączenia: nawrotowa APL; dorośli; poprzednia terapia ATRA; diagnoza potwierdzona badaniem FISH translokacja (15; 17) lub potwierdzona badaniem RT-PCR mutacja PML/RAR α ; poziom kreatyniny w surowicy $\leq 2,5 \times$ GGN; poziom bilirubiny w surowicy $\leq 2,5 \times$ GLN; u kobiet negatywny wyn k testu ciążowego; zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: ATO - 12	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja (CR) • Czas trwania CR • Czas do uzyskania CR • Czas do uzyskania całkowitej remisji hematologicznej (hCR) • Przeżycie całkowite (OS) • Nawrót kliniczny • Całkowita remisja cytogenetyczna • Całkowita remisja molekularna • Działania niepożądane w stopniu 1-3 • Zmiana dawki z powodu działań niepożądanych
Leoni 2002 <u>Źródło finansowania:</u>	jednoramienne prospektywne wieloośrodkowe	INDUKCJA ATO 10 mg/500 ml normalnego roztworu soli fizjologicznej i.v. Do uzyskania CR (eliminacja wszystkich widzialnych komórek białaczkowych	Kryteria włączenia: nawrotowa APL; potwierdzona translokacja t(15; 17) oraz mutacja PML/RAR α .	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita remisja (CR) • Czas do osiągnięcia CR

bd	podtyp badania: IVA okres obserwacji: 70 tyg.	ze szpiku) KONSOLIDACJA CT (ARA-c) ^f PODTRZYMANIE bd	<u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO - 7	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja molekularna • Remisja hematologiczna • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Działania niepożądane
Soignet 2001 <u>Źródło finansowania:</u> NCI, Lymphoma Foundation, PolaRx Pharmaceuticals	jednoramienne prospektywne wieloośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: 17,1 mies. (mediana)	INDUKCJA ATO 0,15 mg/kg/d Do uzyskania CR (maksymalnie 60 dni) KONSOLIDACJA ATO 0,15 mg/kg codziennie lub 5 dni w tyg 25 dawek, konsolidacja musiała się zakończyć w czasie 5 tyg. PODTRZYMANIE ATO 0,15 mg/kg codziennie lub 5 dni w tyg Maks. 4 dodatkowe cykle	<u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa lub oporna na leczenie APL; diagnoza potwierdzona biopsją szpiku; potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR lub FISH). <u>Kryteria wykluczenia:</u> aktualna terapia cytostatykami, radioterapią lub lekami będącymi na etapie badań klinicznych, padaczka z atakami pierwotnie uogólnionymi w wywiadzie; poważne infekcje niekontrolowane antybiotykami; poziom kreatyniny lub bilirubiny w osoczu $\geq 2,5$ mg/dl. <u>Liczebność grup:</u> ATO - 40	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita remisja (CR) • Czas do osiągnięcia CR • Remisja molekularna • Czas do osiągnięcia remisji szpiku kostnego • Ocena parametrów morfologicznych • Odpowiedź molekularna • Odpowiedź cytogenetyczna • Niepowodzenie terapii (z powodu oporności choroby, wczesnego zgonu) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) • Ocena parametrów biochemicznych • Całkowita remisja szpiku kostnego • Działania niepożądane • Poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane • Wstrzymanie podawania leku z powodu działań niepożądanych
Westervelt 2001 <u>Źródło finansowania:</u> FDA, Orphan Drug Development	jednoramienne prospektywne wieloośrodkowe podtyp badania: IVA okres obserwacji: 5,5 mies. (9 dni – 21 mies.) (mediana przeżycia)	INDUKCJA ATO początkowo 0,10 mg/kg/d; dzienny wzrost o 0,05 mg/kg aż do pojawienia się toksyczności ograniczającej dawkę lub do CR Do remisji cytogenetycznej, ale maksymalnie 3 cykle po 28 dni cykle z 2-tyg. przerwą KONSOLIDACJA ATO 1 cykl (28 dni) PODTRZYMANIE bd	<u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL lub APL po nieudanym leczeniu z zastosowaniem ATRA + CT <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO - 10	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita odpowiedź molekularna • Całkowita remisja cytogenetyczna • Utrzymująca się choroba • Nawroty • Przeżywalność • Ocena parametrów farmakokinetycznych • Działania niepożądane w stopniu 1-2 • Działania niepożądane w stopniu 3-4
Camacho 2000 (dodatkowo Soignet 2000a, Soignet 2000b)	jednoramienne prospektywne jednoośrodkowe podtyp badania:	INDUKCJA ATO 0,06 -0,16, (zwykle 0,15 mg/kg/d) Do uzyskania CR KONSOLIDACJA	<u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL; potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR lub FISH) <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR

Ostra białaczka promielocytowa

<u>Źródło finansowania:</u> NCI, Ruth Lane Charitable Foundation, The Lymphoma Foundation, PolaRx Pharmaceuticals	IVA okres obserwacji: bd	ATO średnio 0,15 mg/kg/d (0,06–0,16) 1 lub 2 cykle (25-dniowe) PODTRZYMANIE bd	<u>Liczebność grup:</u> ATO - 26	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane
Huang 1998 <u>Źródło finansowania:</u> National Science Council	jednoramienne wieloośrodkowe prospektywne podtyp badania: IVA okres obserwacji: bd	INDUKCJA ATO 10 mg 10 ml, 0,1% roztworu na dobę w wlewie 2-8 h Do remisji całkowitej, cykle po 28 dni cykle z 2-tyg. przerwą KONSOLIDACJA ATO ^g , ki ka cykli z przerwami 2-3 mies. PODTRZYMANIE bd	<u>Kryteria włączenia:</u> nawrotowa APL, poprzednia terapia ATRA lub ATRA + CT <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO - 7	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita remisja (CR) • Nawroty • Ocena histopatologiczna tkanek • Działania niepożądane (ostre, przewlekłe)

Skróty: MP – metotreksat+6-merkaptopuryna, DNR – daunorubicyna, GO – gemtuzumab ozogamycyna, BMT – przeszczep szpiku

*W badaniach nie było podziału na pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe

a) w niniejszej analizie uwzględniono tylko wyn ki dla pacjentów z nawrotem

b) w niniejszej analizie uwzględniono tylko wyn ki dla pacjentów nieleczonych uprzednio ATO

c) niskie dawki ATRA

d) u 36 % pacjentów z CR stosowano ≥1 cykl, 25- dniowy

e) 9 pacjentów otrzymało ATRA + CT; 12 chorych miało SCT

f) 1 pacjent odmówił CT i otrzymał 2 dodatkowe cykle ATO jako konsolidacja

g) w badaniu napisano, że 3 pacjentów było podtrzymywanych na ATO, ale autorom chodziło prawdopodobnie o terapię konsolidującą [przyp. autorów AKW]

Dawki etc. Odnoszą się wyłącznie do populacji z nawrotową APL

Wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano ATO z ATO+ATRA w leczeniu rAPL (Raffoux 2003), jednakże liczebność próby była stosunkowo niewielka (20 pacjentów), dlatego w analizie uwzględniono również wyniki 19 badań nierandomizowanych, w tym 7 z grupą kontrolną oraz 11 jednoramiennych.

W 3 badaniach porównywano monoterapię ATO z kombinacją ATRA i CT (Hu 1999, Hu 2000, Thomas 2005), w 1 połączenie ATO i CT z samą CT (Au 2003). Dodatkowo zidentyfikowano również 3 badania trójramienne. W jednym z nich oceniano monoterapię ATO względem ATO+CT oraz ATO+ATRA (Niu 1999), w drugim monoterapię ATO względem ATRA i ATO+ATRA (Wang 2004), w trzecim ATO z ATO+ATRA (± antracykliną) w leczeniu nawrotowej APL (Thirugnanam 2009). Do tego badania włączano pacjentów po poprzedniej terapii ATO lub ATRA, u których nastąpił nawrót, przy czym pacjenci leczeni wcześniej ATRA otrzymywali ATO, zaś ci, którzy uprzednio stosowali ATO leczeni było schematem ATO + ATRA. Dodatkowo u części pacjentów stosowano CT (antracyklinę).

Odnaleziono również 11 badań klinicznych jednoramiennych, w których oceniano monoterapię ATO (Alimoghaddam 2011, Aribi 2006, Camacho 2000, Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001). Wśród badań nierandomizowanych tylko 2 cechowały się konsekwentnym sposobem dobierania próby (Thomas 2005, Au 2003).

W większości badań populacja była homogenna tj. składająca się z pacjentów po nawrocie lub niepowodzeniu leczenia. W 6 badaniach prezentowano dane dla populacji obejmującej zarówno pacjentów nowo zdiagnozowanych, jak i po nawrocie APL. W 3 z nich włączano pacjentów nowo zdiagnozowanych, przy czym u część z nich po uzyskaniu remisji za pomocą ATRA wystąpił nawrót i w tej grupie stosowano ATO celem uzyskania reindukcji (Au 2003, Hu 1999, Hu 2000). W 2 badaniach opisywano wyniki dotyczące populacji heterogenicznej, złożonej zarówno z pacjentów z nawrotową, jak i nowo zdiagnozowaną APL (Niu 1999, Wang 2004). W większości badań uczestniczyli dorośli, natomiast tylko jedno (Fox 2008) przeprowadzone zostało wśród dzieci. W przypadku badań dotyczących populacji mieszanej, w niniejszej AWA uwzględniano jedynie wyniki odnoszące się do nawrotowej lub odpornej na leczenie APL.

W większości zidentyfikowanych prac ATO podawany był w zarówno w indukcji remisji, jak i w fazie konsolidującej, przy czym w zależności od badania ATO w fazie konsolidującej podawano w monoterapii lub w terapii skojarzonej z CT, ATRA lub GO (gemtuzumab ozogamycyna). Wyjątkiem było 5 badań. W 3 z nich do konsolidacji remisji służyła chemioterapia lub przeszczep szpiku kostnego (Au 2003, Leoni 2002, Thomas 2005). W kolejnej pracy nie podano informacji na temat leczenia konsolidującego (Fox 2008). W pozostałych pracach populacja była mieszana (Kim 2012, Lazo 2003).

Badania różniły się pod względem okresu obserwacji, który wahał się od 21 miesięcy (Raffoux 2003) do 57.7 miesiąca (Kim 2012). Liczebność grupy ATO w badaniach włączonych do analizy wynosiła od 4 (Kim 2012) do 40 osób (Soignet 2001), natomiast liczebność grup kontrolnych od 5 osób (Niu 1999) do 50 osób (Thomas 2005).

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę badań z populacją nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL. Wnioskodawca uwzględnił je w tzw. analizie dodatkowej. W związku z faktem, iż populacja ta nie jest zbieżna z wnioskowaną, w niniejszej analizie zostaną uwzględnione jedynie wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji z nowo zdiagnozowana APL (analiza dodatkowa wnioskodawcy) [na podstawie tekstów publikacji oraz Tabel 7, 35, 36, 37 w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawki, czas podawania)	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ades 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene; Janssen Cilag; Amgen, Roche, GSK, Novartis; Merck; Cephalon</p>	<p>RCT podtyp badania: IIA okres obserwacji: 22,1 mies. (mediana)</p>	<p><u>ATO+CT</u> INDUKCJA ATO podawany w fazie konsolidacji ATRA: 45 mg/m²/dzień p.o. ; do uzyskania CR KONSOLIDACJA ATO: 0,15 mg/kg/d od dnia 1-25 CT: IDA 2 mg/m²/dx3 PODTRZYMANIE ATRA: 15d/3 miesiące oraz MP + MTX; do 2 lat</p> <p><u>ATRA+CT</u> INDUKCJA ATRA:45 mg/m²/dzień p.o. CT: IDA 12 mg/m²/dx3 oraz Ara-C: 200 mg/m²/dx7 od 3 dnia; do uzyskania CR KONSOLIDACJA ATRA: 45 mg/m²/d; p.o. dnia 1-15 CT: IDA 2 mg/m²/dx3 oraz Ara-C w dwóch różnych dawkach PODTRZYMANIE ATRA: 15d/3 miesiące oraz MP + MTX; do 2 lat</p> <p><u>CT</u> INDUKCJA ATRA:45 mg/m²/dzień p.o. CT: IDA 12 mg/m²/dx3 oraz Ara-C: 200 mg/m²/dx7 od 3 dnia; do uzyskania CR KONSOLIDACJA CT: IDA 12 mg/m²/dx3 oraz Ara-C: 200 mg/m²/dx7 od 3 dnia PODTRZYMANIE ATRA: 15d/3 miesiące oraz MP + MTX; do 2 lat</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nowo zdiagnozowana APL; wiek < 70 lat <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO+CT – 45, ATRA+CT – 51, CT – 45</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja (CR) • Nawrót choroby • Czas trwania neutro- i trombocytopenii • Odsetek pacjentów z nawrotem (CIR) • Czas trwania hospitalizacji

<p>Jun 1998 (publikacja tylko w formie abstraktu)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>RCT podtyp badania: IIA okres obserwacji: 11 lat</p>	<p><u>ATO</u> INDUKCJA 10 mg 2x/d; i.v. ; do uzyskania CR KONSOLIDACJA CT, 58 mies. PODTRZYMANIE bd <u>ATRA</u> INDUKCJA 40 mg/m2/d; p.o.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA CT, 58 mies. PODTRZYMANIE bd <u>ATO+ATRA</u> INDUKCJA 45 mg/m2/d; p.o.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA ATO + ATRA, 28 dni PODTRZYMANIE 6-merkaptopuryna</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nowo zdiagnozowana APL (pierwsza wizyta). <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 98, ATRA - 103</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność względna • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR • Czas trwania CR • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżywalność po nawrocie choroby • Nawrót
<p>Powell 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NCI</p>	<p>RCT podtyp badania: IIA okres obserwacji: 102 mies. (mediana)</p>	<p><u>ATO+ATRA</u> INDUKCJA ATO podawany w fazie konsolidacji, ATRA: 45 mg/m2/d; do uzyskania CR (maks. 90 dni) KONSOLIDACJA 2 cykle ATO: 0,15 mg/kg/d, i.v. (5 dni w tygodniu przez 5 tygodni); ATRA: 45 mg/m2/d w 2 dawkach podzielonych przez 7 dni + daunorubicyna:50 mg/m2 i.v przez 3 dni PODTRZYMANIE ATRA: 45 mg/m2/d przez 7 dni vs ATRA: 45 mg/m2/d przez 7 dni + merkaptopuryna: 60 mg/m2/d.+ metotreksat : 20 mg/m2/tydz.; 12 mies. <u>ATRA</u> INDUKCJA 45 mg/m2/d; do uzyskania CR (maks. 90 dni) KONSOLIDACJA ATRA: 45 mg/m2/d + daunorubicyna:50 mg/m2 i.v przez 3 dni PODTRZYMANIE ATRA: 45 mg/m2/d przez 7 dni vs ATRA: 45 mg/m2/d przez 7 dni + merkaptopuryna: 60 mg/m2/d.+ metotreksat</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nowo zdiagnozowana APL; potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RARα (RT-PCR). <u>Kryteria wykluczenia</u> terapia lekami innymi niż hydroksymocznik lub kortykosteroidy podawane w celu kontroli podniesionego poziomu WBC. <u>Liczebność grup:</u> ATO+ATRA – 244, ATRA - 237</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon • Całkowita remisja (CR) • Liczba zdarzeń (nieuzyskanie CR, nawrót po uzyskaniu CR, zgon) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Nawrót • Odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie konsolidacyjne • Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia konsolidacyjnego z powodu: <ul style="list-style-type: none"> - Zgonu w okresie indukcji - Zgonu przed okresem konsolidacji - Braku odpowiedzi na leczenie indukcyjne - Braku wystarczających danych do oceny odpowiedzi - Decyzji pacjenta lub lekarza • Odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie konsolidacyjne • Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia konsolidacyjnego z powodu :

		: 20 mg/m2/tydz.; 12 mies.		- Zgonu związanego z leczeniem - Innego • Działania niepożądane
<p>Shen 2004</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Chinese National Basic Research Program, National natural Science Foundation of China, Chinese National High Tech Program, Shanghai Municipal Commission for Science and technology, Shanghai leading Academic Discipline, the Pole Sino-Francais en Sciences du Vivant et en Genomique</p>	<p>RCT podtyp badania: IIA okres obserwacji: 18 mies. (8-30)</p>	<p><u>ATO</u> INDUKCJA 0,16 mg/kg/d; i.v.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA 1) Schemat DA: daunorubicyna + Ara-C; 2) Ara-C; 3) Schemat HA: harringtonina + Ara-C; 51 dni PODTRZYMANIE ATO przez 30 dni + 6-merkaptopuryna: przez 30 dni lub metotreksat: przez 4 tyg.; 60 dni <u>ATRA</u> INDUKCJA 25 mg/m2/d; p.o.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA bd PODTRZYMANIE ATRA przez 30 dni + 6-merkaptopuryna: przez 30 dni lub metotreksat: przez 4 tyg.; 60 dni <u>ATO+ATRA</u> INDUKCJA ATO: 0,16 mg/kg/d; i.v. ATRA: 25 mg/m2/d; p.o.; do uzyskania CR KONSOLIDACJA bd PODTRZYMANIE ATRA 25: przez 30 dni + ATO: przez 30 dni + 6-merkaptopuryna: przez 30 dni lub metotreksat: przez 4 tyg.; 90 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nowo zdiagnozowana APL, bez wcześniejszej ekspozycji na leki przeciwbiałaczkowe; spełnione kryteria FAB dla APL; potwierdzona cytogenetycznie translokacja t(15;17)(q22;q21). <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> ATO – 20, ATRA – 20, ATO+ATRA - 21</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Czas do uzyskania CR • Nawrót • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Ocena morfologii krwi obwodowej • Ocena morfologii szpiku kostnego • Ocena parametrów krzepnięcia krwi • Analiza in vitro • Działania niepożądane

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad (ocena od 0 do 5 pkt.). Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS - The Newcastle-Ottawa Scale (ocena od 0 do 9 pkt. Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję NICE (ocena od 0 do 8 pkt.)

Ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zamieszczono w Tabeli 13

Tabela 13. Jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [na podstawie Tabeli 39, 40 i 41 w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy]

Typ badania	Badanie	Typ i podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Ocena wg odpowiedniej skali (Jadad/NOS/NICE)
RCT	Raffoux 2003	IIA	2
	Ades 2010	IIA	1
	Jun 1998	IIA	1
	Powell 2010	IIA	2
	Shen 2004	IIA	2
Obserwacyjne z grupą kontrolną	Au 2003	IIC	6
	Niu 1999	IIC	5
	Wang 2004	IIC	9
	Thirugnanam 2009	IIIC	8
	Hu 1999	IIID	8
	Hu 2000	IIID	7
	Kim 2012	IIID	1
	Thomas 2005	IIID	3
Jednoramienne	Aribi 2007	IVA	6
	Alimoghaddam 2011	IVA	5
	Camacho 2000	IVA	5
	Carmosino 2004	IVA	6
	Fox 2008	IVA	8
	Huang 1998	IVA	6
	Lazo 2003	IVA	6
	Leoni 2002	IVA	7
	Shigeno 2005	IVA	7
	Soignet 2001	IVA	7
	Westervelt 2001	IVA	7

Jedynie badanie RCT dla populacji z rAPL – Raffoux 2003 – cechowało się dość niską jakością, stwierdzono brak informacji na temat metody randomizacji, metody zaślepienia czy ukrycia kodu randomizacji. W efekcie badanie oceniono na 2 pkt. w skali Jadad. Brak jest informacji o typie analizy, choć wnioskodawca wskazał iż była to analiza ITT. Brak ponadto informacji o testowanej hipotezie, choć wg autorów AKW była to hipoteza superiority. W obu ramionach tego badania stosowano ATO, w monoterapii bądź w skojarzeniu z ATRA. Nie odnaleziono badań RCT, w których dokonano porównania ATO z innymi opcjami terapeutycznymi. Pozostałe badania RCT (dla populacji nowo zdiagnozowanej) otrzymywały maksymalnie 2 punkty w skali Jadad.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną cechowały się zróżnicowaną jakością (ocena w skali NOS od 1 do 9 pkt.). W wielu badaniach porównawczych brak jest informacji odnośnie przedziału ufności czy wartości *p*.

Badania jednoramienne uzyskiwały natomiast ocenę w skali NICE od 6 do 8 pkt.

Reasumując, większość badań cechowała się stosunkowo niską jakością metodyczną (brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników) oraz małą liczebnością pacjentów.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przeprowadzono wyłącznie syntezę jakościową, którą należy uznać za kompletną ale jednocześnie umiarkowanie czytelną i przejrzystą. Wynika to głównie z dużej ilości włączonych badań oraz zróżnicowania schematów stosowanych we włączonych badaniach.

Wg autorów AKW „z uwagi na znaczną heterogeniczność badań włączonych do analizy oraz przewagę badań jednoramiennych kumulacja wyników nie była możliwa (synteza jakościowa)”. Również w opinii analityka AOTM heterogeniczność badań jak i stosunkowo niska jakość badań uniemożliwiły wykonanie metaanalizy.

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- „Największym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych porównujących ATO z innym opcjami w ostrej białaczce promielocytowej po niepowodzeniu ATRA lub w przypadku oporności na ATRA. Dostępne badania dotyczące ATO w tej populacji cechują się niską jakością metodyczną oraz małą liczebnością próby, co utrudnia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa”
- „Niewielka liczba badań długookresowych, a także fakt, iż w wielu publikacjach w ogóle nie pojawia się informacja o długości okresu obserwacji. W badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną nie podawano wyników dotyczących odsetka zdarzeń w grupie kontrolnej lub też podawano dane łączne dla obu grup. W przypadku niektórych punktów końcowych uniemożliwiało to przeprowadzenie porównania ATO względem innych opcji terapeutycznych”
- „Dostępność dowodów naukowych o wysokiej jakości była bardzo ograniczona, co najprawdopodobniej wynikało z ultra rzadkiego charakteru choroby. Przeprowadzenie dużego badania RCT w populacji pacjentów z APL może być niewykonalne ze względu na ograniczoną wielkość populacji, a tym samym problemy z rekrutacją odpowiedniej liczby pacjentów”
- „Nie odnaleziono badań RCT umożliwiających ocenę efektywności ATO w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie APL (w jedynym odnalezionym badaniu randomizowanym w tej populacji ATO stosowano w obydwu grupach), natomiast częściowo dostępne dane dla postaci nowo zdiagnozowanej dotyczyły populacji chińskiej, która może się różnić od populacji europejskiej”
- „Dwa z czterech badań RCT dotyczących nowo zdiagnozowanej APL przeprowadzonych zostało w populacji chińskiej [obniżenie wiarygodności zewnętrznej – przyp. analit. AOTM]. Jedno badanie (Powell 2011) obejmowało inną (amerykańską) populację, podczas gdy badania Ades 2010 przeprowadzono na populacji europejskiej, jednakże w pracach tych ATO stosowany był wyłącznie w fazie konsolidacji”
- „Analiza w odniesieniu do populacji nawrotowej dotyczyła badań obserwacyjnych, które w większości cechowały się niską jakością metodyczną (często: brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niską liczebność próby, krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji)”
- „Przewaga badań jednoramiennych, które uniemożliwiają porównawczą analizę wyników”
- „Znaczna rozpiętość wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami i brak możliwości wyjaśnienia źródeł heterogeniczności z uwagi na brak danych o okresie obserwacji, charakterystyce populacji itd.”
- „W niektórych badaniach brak informacji umożliwiających wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami lub prezentowanie wyników łącznych dla kilku grup różniących się schematem leczenia i/lub stopniem zaawansowania choroby”
- „Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia błędu duplikacji danych, wynikającego z możliwości przedstawienia wyników dla tej samej populacji w dwóch oddzielnych, niecytujących się wzajemnie publikacjach (np. prace Hu 1999 oraz Hu 2000)”
- „Różnorodność stosowanych schematów terapii (monoterapia ATO, terapia skojarzona ATO+CT, ATO+ATRA) utrudniająca wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa trójtlenku arsenu”

Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego.

- Publikacja Kim 2012 dostępna jest jedynie w postaci abstraktu. W związku z brakiem szczegółowej informacji odnośnie stosowanych interwencji (dawki, długość leczenia), wyniki z tej pracy nie zostaną przedstawione w niniejszej AWA.
- Część wyników odnośnie OS były odczytywana z wykresów, co może wiązać się z przeszacowaniem lub niedoszacowaniem wartości.
- Brak w analizie bezpieczeństwa podziału działań niepożądanych pod kątem toksyczności
- Brak w niektórych badaniach wartości przedziałów ufności i/lub wartości p

Błędy zidentyfikowane w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy przez analityka AOTM:

- s. 74 AKW: „Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z monoterapią ATO było zbliżone do ryzyka w grupie leczonej schematem złożonym, z wyjątkiem infekcji, które częściej odnotowywano w grupie ATRA+CT niż w grupie ATO (RR=0,52 [0,25; 0,95])” prawidłowa wartość obliczona w kalkulatorze <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm> to RR=0,52 [0,26; 1,02]). Wynik ten nie jest już statystycznie istotny.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej wyłącznie dla populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL, jako populacji zbieżnej ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym. Natomiast wnioskodawca zamieścił w analizie klinicznej dodatkowo wyniki dla populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL (tzw. analiza dodatkowa), która to populacja wykracza poza przedmiot populacji wnioskowanej.

Wyniki pogrupowano w 3 tabele odnośnie następujących punktów końcowych: przeżycia (całkowitego, wolnego od choroby, wolnego od nawrotu choroby, remisji (molekularnej i całkowitej) oraz śmiertelności i nawrotów. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką pogrubioną.

WYNIKI DLA OS, DFS I RFS

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) [na podstawie tabel nr 9, 15 i 16 AK Wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Czas obs. [mies.]	Interwencja, liczebność grupy (N) OS/DFS/RFS [%]				p
			Grupa badana		Grupa kontrolna		
OS	Au 2003	24	ATO (21)	82	ATRA+CT (19)	23	IS
	Hu 1999	24	ATO (32)	30+/-9 ^a	ATRA+CT (14)	30+/-9 ^a	<0,0005
	Hu 2000	GB: I:10 II:20 GK:8	ATO (32)	I: 66, II: 62	ATRA+CT (8)	37	<0,05
	Thomas 2005	24	ATO (25)	77	ATRA+CT (50)	51	bd
	Raffoux 2003	24	ATO (10)	59 [35-77]	ATO+ATRA (10)	59 [35-77]	ns
	Alimoghaddam 2011	24	ATO (31)	81,1	nd	nd	nd
	Lazo 2003	24	ATO (12)	80	nd	nd	nd
	Leoni 2002	18	ATO (7)	71	nd	nd	nd
	Shigeno 2005	24	ATO (34)	56	nd	nd	nd
	Soignet 2001	18	ATO (40)	66	nd	nd	nd
	Westervelt 2001	12	ATO (10)	50	nd	nd	nd
DFS	Hu 2000 ^e	GB: I:10 II:20 GK:8	ATO (32)	I: 66, II: 46	ATRA+CT (8)	25	bd
	Shigeno 2005 ^d	24	ATO (34)	17	nd	nd	nd
	Alimoghaddam 2011 ^e	12	ATO (24)	85	nd	nd	nd
	Raffoux 2003 ^d	24	ATO (10)	59 [29-80] ^b	ATO+ATRA (10)	59 [29-80] ^c	ns
RFS	Thomas 2005	24	ATO (25)	90	ATRA+CT (50)	47	bd
	Soignet 2001	18	ATO (40)	56	nd	nd	nd

Skróty: GB – grupa badana, GK – grupa kontrolna

- a) w badaniu podano dane łącznie dla obu grup; dla pacjentów; podano również informację nt. OS u pacjentów z 2 CR, wynosił on 44,4 ± 12%.
- b) w badaniu przedstawiono osobne wyniki dla podgrup różniących się terapią konsolidującą: w grupie I stosowano ATO zaś w grupie II ATO + CT
- c) podano wynik łączny dla obydwu grup oraz informację, że nie było pomiędzy nimi różnic.
- d) złożony punkt końcowy definiowany jako odsetek pacjentów, u których po uprzednim uzyskaniu CR nie nastąpił zgon lub nawrót.
- e) złożony punkt końcowy definiowany jako odsetek pacjentów, u których po uprzednim uzyskaniu remisji całkowitej nie nastąpił zgon, nawrót lub zakończenie zbierania danych (EFS – event free survival)

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

ATO vs ATRA+CT

Lepsze przeżycie całkowite odnotowano w grupie ATO w porównaniu do grupy ATRA+CT w badaniach: Au 2003 (82% vs 23%) oraz w badaniu Hu 2000 (66% i 62% vs 37%). Różnice były istotne statystycznie. W badaniu Hu 2000 dane o przeżywalności w poszczególnych grupach zostały podane dla różnego okresu czasu oraz w podgrupach różniących się terapią w fazie konsolidującej (ATO lub ATO+CT).

W badaniu Hu 1999 dane o przeżyciu całkowitym zostały podane sumarycznie dla wszystkich pacjentów (30% +/- 9%).

W pozostałych badaniach wyniki pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie lub nie podano o nich informacji.

ATO vs ATO+ATRA

W badaniu Raffoux 2003 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżywalności pomiędzy grupami chorych leczonych ATO lub ATO w kombinacji z ATRA. Mediana okresu przeżycia wyniosła 21 miesięcy, a szacowane 24-miesięczne OS 59%.

W badaniach jednoramiennych w grupie ATO 24-miesięczne OS wynosiło od 56 do 81%.

PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY (DFS)

ATO vs ATRA+CT

W badaniu Hu 2000 przedstawiono osobne wyniki dla podgrup różniących się terapią konsolidującą. EFS (złożony punkt końcowy – patrz przypis „e” pod tabelą) wynosił 66% w podgrupie ATO, 46% w podgrupie ATO+CT, a w grupie kontrolnej 25%. Nie podano istotności statystycznej dla różnicy.

ATO vs ATO+ATRA

W badaniu Raffoux 2003 przeżycie bez nawrotu choroby (patrz przypis „d” pod tabelą) oszacowane łącznie dla obu grup wynosiło 59% w okresie 2 lat (różnica nie była istotna statystycznie).

W badaniach jednoramiennych przeżycie bez nawrotu choroby w 2-letnim horyzoncie czasowym u pacjentów otrzymujących w indukcji remisji monoterapię ATO wynosiło od 17% do 55%. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby u pacjentów leczonych monoterapią ATO raportowana w pracy Alimoghaddam 2011 wyniosła 29 miesięcy.

PRZEŻYCIE WOLNE OD NAWROTU CHOROBY (RFS)

ATO vs ATRA + CT

Przeżycie bez nawrotu choroby w grupie pacjentów leczonych ATO wyniosło 90%, natomiast w grupie leczonych kombinacją ATRA i CT 47% (brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic)

W badaniu jednoramiennych Soignet 2001, przeżycie bez nawrotu choroby w 2-letnim horyzoncie czasowym u pacjentów otrzymujących w indukcji remisji monoterapię ATO wynosiło 56%.

WYNIKI DLA ŚMIERTELNOŚCI I NAWROTÓW

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do śmiertelności i nawrotów [na podstawie tabel nr 10 i 14 AK Wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
			Grupa badania		Grupa kontrolna			
Śmiertelność	Niu 1999	bd	ATO vs ATO+CT 4/47 (9%) ^c				bd	bd
	Au 2003	36	ATO	2/21 (9%)	ATRA+CT	12/19 (63%)	0,15 [0,04-0,59]	1,86 [1,27-3,50]
	Hu 1999	30	ATO vs ATRA+CT 23/46 (50%) ^a				bd	bd
	Hu 2000	bd	ATO	5/32 (16%)	ATRA+CT	bd	bd	bd
	Thomas 2005	30 ^b	ATO	2/25 (8%)	ATRA+CT	bd	bd	bd
	Wang 2004	36	ATO	2/25 (8%)	ATRA	5/15 (33%)	0,24 [0,05-1,09]	ns
	Niu 1999	bd	ATO vs ATO+ATRA 4/47 (9%) ^c				bd	bd
	Raffoux 2003	Wczesne ^g	ATO	2/10 (20%)	ATO+ATRA	0/10 (0%)	5,00 [0,27-92,62]	ns
	Thirugnanam 2009	bd	ATO	1/23 (4%) ^e	ATO+ATRA	3/14 (21%) ^f	0,20 [0,02-1,77]	ns
	Wang 2004	36	ATO	2/25 (8%)	ATO+ATRA	3/28 (7%)	0,75 [0,14-4,11]	ns
	Alimoghaddam 2011	32 ^b	ATO	4/31 (13%)	-	-	-	-
	Aribi 2006	36 (4-55) ^d	ATO	2/8 (25%)	-	-	-	-
	Camacho 2000	bd	ATO	1/26 (4%)	-	-	-	-
	Huang 1998	bd	ATO	3/7 (43%)	-	-	-	-
	Lazo 2003	27 (15-45) ^d	ATO	2/12 (17%)	-	-	-	-
	Leoni 2002	18	ATO	2/7 (29%)	-	-	-	-
	Soignet 2001	bd	ATO	14/40 (35%)	-	-	-	-
	Westervelt 2001	bd	ATO	3/10 (30%)	-	-	-	-
Nawroty	Au 2003	36	ATO	8/21 (38%)	ATRA+CT	2/9 (22%)	1,71 [0,45-6,54]	ns
	Hu 1999	30	ATO vs ATRA+CT 11/30 (37%) ^h				bd	bd
	Hu 2000	bd	ATO	10/32 (31%)	ATRA+CT	bd	bd	bd
	Thomas 2005	30	ATO	3/25 (14%)	ATRA+CT	bd	bd	bd
	Raffoux 2003	21	ATO vs ATO+ATRA 5/16 (31%) ^h				bd	bd
	Alimoghaddam 2011	32 (bd) ^d	ATO	10/24 (42%)	nd	nd	nd	nd
	Carmosino 2004	bd	ATO	5/8 (63%) ^j	nd	nd	nd	nd
	Huang 1998	7	ATO	2/4 (50%)	nd	nd	nd	nd
	Lazo 2003	98 tyg. (37-181) ^d	ATO	3/12 (25%) ^k	nd	nd	nd	nd
Westervelt 2001	bd	ATO	5/6 (83%) ^j	nd	nd	nd	nd	

a) w badaniu podano jedynie łączną liczbę zgonów u wszystkich pacjentów

b) mediana

c) w badaniu podano jedynie łączną liczbę zgonów u wszystkich pacjentów (3 grupy: ATO, ATO + ATRA, ATO + CT)

d) mediana (zakres)

e) dwóch pacjentów z grupy ATO otrzymało ATO + ATRA + CT

f) część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO

g) szczegółowe wyniki podano jedynie dla wczesnych zgonów. Ogólna liczba zgonów w badaniu Raffoux 2003 nie różniła się w istotny statystycznie sposób pomiędzy grupami.

h) w badaniu podano dane łączne dla obu grup pacjentów

- i) pacjent po uzyskaniu CR odmówił dalszej chemioterapii i zmarł w 40 tygodniu [przypis nieuwzględniony w tabeli – przyp. analit. AOTM]
j) wszyscy pacjenci z nawrotami zmarli
k) 2 z nich uzyskało kolejną CR (jeden po terapii ATRA drugi po BMT), trzeci zmarł

ŚMIERTELNOŚĆ

Odsetek zgonów wśród pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL oceniano w 15 badaniach włączonych do analizy, w tym 6 z grupą kontrolną oraz 9 jednoramiennych. W połowie prac ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. Wyjątkiem były badania Au 2003 i Leoni 2002, w których w fazie konsolidującej podawano CT oraz prace Hu 1999, Hu 2000, Wang 2004, gdzie po remisji stosowano terapię skojarzoną ATO+CT (w pracy Wang 2004 wszyscy pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną, zaś w badaniach Hu 1999 oraz Hu 2000 tylko część, podczas gdy pozostali otrzymywali monoterapię ATO), a także badanie Aribi 2006, w którym konsolidacja obejmowała terapię skojarzoną ATO + ATRA + GO i praca Thomas 2005, gdzie podawano CT + ATRA lub wykonywano przeszczep komórek krwiotwórczych. W pracy Lazo 2003 populacja była w tym względzie mieszana (ATO, ATO + CT lub CT). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 18 do 55 miesięcy (dane dla badań, w których zamieszczono informację na temat długości okresu obserwacji).

ATO

Odsetek zgonów u pacjentów leczonych monoterapią ATO w indukcji remisji wahał się, w zależności od badania, w granicach od 4% do 43% (średnia 19%, mediana 16%). W badaniach, w których ATO stosowano zarówno w fazie indukcyjnej, jak i konsolidującej odsetek ten był wyższy (średnia 21%, mediana 20%). Odsetki zgonów w populacjach, w których w konsolidacji stosowano inne niż ATO terapie wynosiły: CT 19% (Au 2003, Leoni 2002), ATO+CT 8% (Wang 2004), ATO+ATRA+GO 25% (Aribi 2006), ATRA+CT lub SCT 8% (Thomas 2005).

W większości doniesień nie podano okresu obserwacji, stąd interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona. W większości prac śmiertelność w grupie ATO wynosiła od 8% do 43%.

Różnorodność uzyskanych wyników może wynikać z różnic w okresie obserwacji i ryzyku wyjściowym, a także z małej liczebności próby odnalezionych badań.

ATO vs ATRA+CT

W badaniu Au 2003 ryzyko zgonu w grupie ATO było istotnie statystycznie niższe niż w grupie ATRA+CT (RR=0,15 [0,04-0,59]). W żadnym z pozostałych 3 badań dla tego porównania nie przedstawiono danych dotyczących ryzyka zgonu w grupie kontrolnej.

ATO vs ATRA

W badaniu Wang 2004 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zgonów pomiędzy grupą leczoną ATO a ATRA oraz ATO vs ATO+ATRA.

ATO vs ATO+CT

W jednym odnalezionym badaniu (Niu 1999) dla porównania ATO vs ATO+CT nie przedstawiono danych dotyczących ryzyka zgonu w podziale na grupy.

ATO vs ATO+ATRA

W żadnym z 4 badań dla porównania ATO vs ATO+ATRA nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

NAWROTY

Odsetek pacjentów z nawrotami raportowano w 10 badaniach – w pięciu jednoramiennych i pięciu z grupą kontrolną. W pięciu pracach ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. W badaniu Au 2003 w ramach konsolidacji podawano CT, w dwóch kolejnych pracach (Hu 1999 i Hu 2000) część pacjentów otrzymywała ATO, a pozostali ATO+CT, natomiast w badaniu Thomas 2005 część pacjentów otrzymała ATRA+CT, a część SCT. Mieszana populacja była również w badaniu Lazo 2003, w którym jako terapię konsolidującą podawano ATO, ATO+CT lub CT. Okres obserwacji wynosił od 7 do 36 miesięcy.

Nawrót definiowano jako obecność w szpiku kostnym $\leq 5\%$ blastów lub nieprawidłowych promielocytów lub pojawienie się białaczkowych leukocytów we krwi obwodowej.

W większości prac w grupie ATO ryzyko nawrotu mieściło się w granicach od 14% do 83% (średnia 42%; mediana 31%). Wyższe wartości, przekraczające 50%, odnotowano w 3 doniesieniach, w których liczebność próby była bardzo niewielka (poniżej 10 osób).

W badaniach, w których ATO stosowano zarówno w fazie indukcyjnej, jak i konsolidującej odsetki te były wyższe (średnia 60%; mediana 57%). Odsetek nawrotów w badaniu, w których w konsolidacji stosowano CT wynosił 38%, zaś w pozostałych pracach (populacja mieszana) 48%.

W większości prac z grupą kontrolną nie podano danych wystarczających do przeprowadzenia porównania ATO z innymi schematami. Jedynym wyjątkiem było badanie Au 2003, w którym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem ATO vs ATRA+CT.

WYNIKI DLA CR i MR

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do uzyskania remisji całkowitej (CR) oraz remisji molekularnej (MR) [na podstawie tabel nr 11 i 13]

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)				RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		Grupa badania		Grupa kontrolna			
Uzyskanie CR	Niu 1999	ATO	26/31 (84%)	ATO+CT	9/11 (82%)	1,03 [0,75-1,41]	ns
	Au 2003	ATO	21/21 (100%)	ATRA+CT	9/19 (47%)	2,06 [1,29-3,28]	1,90 [1,33-3,35]
	Hu 1999	ATO	29/32 (91%)	ATRA+CT	1/14 (7,1%)	12,69 [1,91; 84,15] ^a	1,20 [1,00-1,50]
	Hu 2000	ATO	29/32 (91%)	ATRA+CT	2/8 (25%)	3,63 [1,09-12,10]	1,52 [1,03-2,94]
	Thomas 2005	ATO	21/25 (84%)	ATRA+CT	45/50 (90%)	0,93 [0,77-1,13]	ns
	Wang 2004	ATO	14/25 (56%)	ATRA	3/15 (20%)	2,80 [0,96-8,16]	2,78 [1,56-12,62]
	Niu 1999	ATO	26/31 (84%)	ATO+ATRA	5/5 (100%)	0,90 [0,68-1,21]	ns
	Raffoux 2003	ATO	8/10 (80%)	ATO+ATRA	8/10 (80%)	1,00 [0,65-1,55]	ns
	Thirugnanam 2009	ATO	22/23 (96%) ^c	ATO+ATRA	13/14 (93%) ^d	1,03 [0,87-1,22]	ns
	Wang 2004	ATO	14/25 (56%)	ATO+ATRA	20/28 (71%)	0,78 [0,52-1,19] ^b	ns
	Alimoghaddam 2011	ATO	24/31 (77%)	nd		nd	nd
	Aribi 2006	ATO	8/8 (100%)	nd		nd	nd
	Camacho 2000	ATO	23/26 ^e (88%)	nd		nd	nd
	Carmosino 2004	ATO	8/11 (73%)	nd		nd	nd
	Fox 2008	ATO	11/13 (85%)	nd		nd	nd
	Huang 1998	ATO	4/7 ^d (57%)	nd		nd	nd
	Lazo 2003	ATO	12/12 (100%)	nd		nd	nd
	Leoni 2002	ATO	6/7 (86%)	nd		nd	nd
	Shigeno 2005	ATO	31/34 ^e (91%)	nd		nd	nd
	Soignet 2001	ATO	34/40 (85%)	nd		nd	nd
Westervelt 2001	ATO	6/10 (60%)	nd		nd	nd	
Uzyskanie MR	Thomas 2005	ATO	8/21 (38%)	ATRA+CT	bd	nd	nd
	Raffoux 2003	ATO	2/8 (25%)	ATO+ATRA	1/8 (13%)	2,00 [0,22-17,89]	ns
	Thirugnanam 2009	ATO	19/22 (86%) ⁱ	ATO+ATRA	13/13 (100%) ^j	0,88 [0,72-1,07]	ns
	Aribi 2006	ATO	8/8 (100%)	nd		nd	nd
	Carmosino 2004	ATO	8/8 (100%) ^f	nd		nd	nd
	Fox 2008	ATO	3/7 (43%) ^g	nd		nd	nd
	Lazo 2003	ATO	7/10 ^h (100%)	nd		nd	nd
	Leoni 2002	ATO	5/6 (83%)	nd		nd	nd
	Shigeno 2005	ATO	18/25 (72%) ^g	nd		nd	nd

	Soignet 2001	ATO	25/29 (86%) ^a	nd	nd	nd
	Westervelt 2001	ATO	5/6 (83%)	nd	nd	nd

a) $p < 0,0001$

b) $p < 0,05$

c) dwóch pacjentów z grupy ATO otrzymało ATO + ATRA + CT

d) część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO.

e) przypis nieopisany w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy [przyp. analit. AOTM]

f) remisja molekularna u 6 pacjentów po terapii indukcyjnej, u 2 po konsolidacji

g) test PCR wykonany tylko u części pacjentów z CR

h) w czasie remisji hematologicznej remisję molekularną uzyskało 7/10 pacjentów, u których wykonano RT-PCR; pozostali pacjenci remisję molekularną uzyskali po dodatkowym leczeniu (2 osoby po 1 dodatkowym cyklu ATO, 1 po 2 dodatkowych cyklach ATO), u pozostałych 2 osób wykonano PCR 3 i 6 miesięcy po remisji hematologicznej uzyskując wynik negatywny)

i) dwóch pacjentów z grupy AT otrzymało ATO + ATRA + CT

j) część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO.

UZYSKANIE REMISJI CAŁKOWITEJ (CR)

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję po terapii indukcyjnej za pomocą ATO był oceniany we wszystkich badaniach włączonych do analizy. W 8 pracach monoterapię ATO porównywano z innymi opcjami terapeutycznymi, w tym w jednym badaniu ze schematem ATO+CT (Niu 1999), w 4 badaniach z ATRA+CT (Au 2003, Hu 1999, Hu 2000, Thomas 2005), w jednym z monoterapią ATRA (Wang 2004) oraz w czterech z kombinacją ATO+ATRA (Niu 1999, Raffoux 2003, Thirugnanam 2009 - część pacjentów w grupie ATO+ATRA stosowało również antracykliny, Wang 2004). W 11 jednoramiennych badaniach, wszyscy pacjenci otrzymywali ATO.

ATO vs ATRA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupą ATO w porównaniu do grupy ATRA.

ATO vs ATRA+CT

Odsetek pacjentów uzyskujących remisję całkowitą był istotnie statystycznie wyższy w grupie ATO niż w grupie ATRA+CT w badaniach: Au 2003 (100% vs 47%; RB=2,06 [95% CI: 1,29-3,28], Hu 1999 (91% vs 7,1%; RB=12,69 [95% CI: 1,91-84,15] i Hu 2000 (91% vs 25%; RB=3,63 [95% CI: 1,09-12,10]). W badaniu Thomas 2005 różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

ATO vs ATO+CT

W jednym badaniu stwierdzono, że dodanie CT do ATO nie przyczynia się do znamienego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących remisję całkowitą.

ATO vs ATO+ATRA

W żadnym z czterech badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATO a schematem zawierającym ATO i ATRA w odsetku pacjentów z remisją całkowitą.

ATO – badania jednoramienne

W badaniach jednoramiennych w grupie leczonej monoterapią ATO remisję całkowitą, w zależności od badania, uzyskało od 57% do 100% pacjentów.

UZYSKANIE REMISJI MOLEKULARNEJ (MR)

Uzyskanie remisji molekularnej raportowano w 11 badaniach. We wszystkich pracach uzyskanie remisji molekularnej oceniano tylko wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą. W dwóch badaniach monoterapię ATO porównywano z terapią łączoną ATO+ATRA oraz w jednym z kombinacją ATRA+CT, pozostałe 8 prac to badania jednoramienne. W większości prac ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. Wyjątkiem były badania Leoni 2002, w których w fazie konsolidującej podawano CT oraz Aribi 2006, gdzie konsolidacja obejmowała terapię skojarzoną ATO+ATRA+GO. W pracy Lazo 2003 populacja była w tym względzie mieszana (ATO, ATO+CT lub CT), zaś w badaniu Fox 2008 nie podano żadnych informacji na temat stosowanej terapii konsolidacyjnej.

ATO vs ATRA+CT

W badaniu Thomas 2005 wyniki podano tylko dla grupy ATO, dlatego nie ma możliwości porównania obu schematów.

ATO vs ATO+ATRA

W badaniu Raffoux 2003 remisję molekularną stwierdzono u 2 pacjentów z grupy ATO i u jednego z grupy ATO+ATRA. W badaniu Thirugnanam 2009, w którym część pacjentów w grupie ATO+ATRA stosowało również CT (antracykliny), remisję molekularną stwierdzono u 86% pacjentów w grupie ATO oraz u wszystkich pacjentów, który uzyskali remisję w grupie ATO+ATRA. Różnice w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

ATO – badania jednoramienne

W badaniach jednoramiennych remisję molekularną uzyskało od 43% do 100% pacjentów z remisją całkowitą po monoterapii ATO.

WYNIKI DLA CZASU DO UZYSKANIA CR

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do czasu do uzyskania remisji całkowitej (CR) [na podstawie tabel nr 12 w AK Wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	średnia (zakres) [dni]				p
		Grupa badania		Grupa kontrolna		
Czas do uzyskania CR	Niu 1999	ATO	30 (17-76)	ATO+CT	35 (25-63)	bd
	Thomas 2005	ATO	49 (bd)	ATRA+CT	47 (bd)	bd
	Wang 2004	ATO	43 (36-55)	ATRA	32 (28-39)	<0,05
	Niu 1999	ATO	30 (17-76)	ATO+ATRA	39 (19-46)	bd
	Raffoux 2003	ATO	42 (14-81)	ATO+ATRA	42 (28-86)	0,58
	Wang 2004	ATO	43 (36-55)	ATO+ATRA	33 (25-42)	<0,05
	Alimoghaddam 2011	ATO	30	nd		nd
	Aribi 2006	ATO	39 (21-56)	nd		nd
	Camacho 2000	ATO	47 (15-83)	nd		nd
	Carmosino 2004	ATO	37,5 (28-50)	nd		nd
	Fox 2008	ATO	20 (17-20) ^a	nd		nd
	Lazo 2003	ATO	52 (27-75)	nd		nd
	Leni 2002	ATO	33,5 (28-40)	nd		nd
	Shigeno 2005	ATO	46 (25-60)	nd		nd
	Soignet 2001	ATO	59 (28-85) ^b	nd		nd

a) mediana (zakres) dawek ATO do uzyskania CR

b) w publikacji podano również wyniki dla remisji szp kowej: 35 (20–85); I – pacjenci, którzy jako konsolidację otrzymywali ATO w monoterapii; II - pacjenci, którzy jako konsolidację otrzymywali ATO + CT.

CZAS DO UZYSKANIA REMISJI CAŁKOWITEJ

Czas do uzyskania całkowitej remisji (CR) raportowano w 14 badaniach, w tym 5 z grupą kontrolną oraz 9 jednoramiennych.

ATO vs ATRA

W badaniu Wang 2004 czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ATO (43 dni [26-55]) w porównaniu z grupą ATRA (32 dni [28-39]).

ATO vs ATRA+CT

W badaniu Thomas 2005 czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej był nieznacznie dłuższy w grupie ATO (49 dni) w porównaniu do grupy ATRA+CT (47 dni). Brak informacji odnośnie istotności statystycznej.

ATO vs ATO+CT

W badaniu Niu 1999 średni czas uzyskania CR w grupie ATO wynosił 30 dni, a w grupie ATO+CT 35 dni. Brak informacji odnośnie istotności statystycznej.

ATO vs ATO+ATRA

W badaniu Wang 2004 czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ATO (43 dni [26-55]) w porównaniu z grupą ATO+ATRA (33 dni [25-42]). W przypadku badań Niu 1999 i Raffoux 2003 różnice nie były istotne statystycznie lub brak było informacji na jej temat.

ATO – badania jednoramienne

W badaniach jednoramiennych w grupie leczonej monoterapią ATO średnie czasy do uzyskania remisji całkowitej wahały się, w zależności od badania od 30 do 59 dni, natomiast wartości czasu do uzyskania CR u poszczególnych pacjentów mieściły się w granicach od 15 do 85 dni.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa zarówno dla pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL (analiza podstawowa wnioskodawcy) jak i dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL (analiza dodatkowa wnioskodawcy)

Informacje z ChPL Trisenox®

Podczas badań klinicznych związane z leczeniem reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37 % pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należą: hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych były częste (1-10%) i spodziewano się ich w tej populacji. Takie przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, związanych z produktem TRISENOX obejmowały zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Prawdopodobnie wynika to z mylenia działań niepożądanych z niekontrolowanym rozwojem choroby na początku leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu leków koniecznych dla opanowania objawów i choroby.

Analiza bezpieczeństwa podstawowa: pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie APL (populacja wnioskowana)

Informacje o występowaniu działań niepożądanych raportowano w 15 badaniach, w tym w 2 dwuramiennych (Raffoux 2006, Thomas 2005), 2 trójramiennych (Niu 1999, Wang 2004) oraz 11 jednoramiennych (Alimoghaddam 2011, Aribi 2006, Camacho 2000, Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001). W pozostałych pracach zdarzeń niepożądanych nie opisano.

W większości prac ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. Wyjątkiem były badania Au 2003 i Leoni 2002, w których w fazie konsolidującej podawano CT oraz prace Hu 1999, Hu 2000, Wang 2004, gdzie po remisji stosowano terapię skojarzoną ATO+CT, a także badanie Aribi 2006, w którym konsolidacja obejmowała terapię skojarzoną ATO+ATRA+GO. W pracy Lazo 2003 populacja była w tym względzie mieszana (ATO, ATO+CT lub CT), w badaniu Fox 2008 nie podano żadnych danych na temat konsolidacji.

W analizie bezpieczeństwa trójtlenku arsenu uwzględniono dane dotyczące zarówno monoterapii, jak również terapii złożonej (ATO+ATRA, ATO+CT). Do najczęściej raportowanych i jednocześnie najcięższych działań niepożądanych trójtlenku arsenu należą:

- hiperleukocytoza (raportowane u 71 ze 131 osób w 5 badaniach),
- wydłużenie odstępu QT w EKG (deklarowane u 51 ze 129 pacjentów w 8 badaniach),
- zespół aktywacji leukocytów (łącznie 40 ze 156 pacjentów w 7 badaniach),
- neuropatia obwodowa (łącznie 26 ze 140 pacjentów w 8 badaniach).

Wśród pozostałych często raportowanych działań niepożądanych występowały:

- wysypka lub zapalenie skóry (raportowane w 7 badaniach),
- biegunka (raportowane w 6 badaniach),
- zapalenie płuc (raportowane w 4 badaniach).

Do istotnych ze względu na ciężkość przebiegu zdarzeń niepożądanych obserwowanych u chorych leczonych ATO należą:

- krwawienie do mózgu (3 z 11 pacjentów w 1 badaniu),
- całkowity blok przedsionkowo-komorowy (1 z 7 pacjentów w 1 badaniu),
- ostra niewydolność nerek (1 z 7 pacjentów w 1 badaniu),
- zapalenie trzustki (2 z 25 pacjentów 2 badaniach),
- posocznica bakteryjna (3 z 15 pacjentów w 2 badaniach),
- gorączka neutropeniczna (4 ze 23 pacjentów w 2 badaniach).

W 2 badaniach raportowano dane na temat działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. W badaniu Soignet 2001 jeden pacjent zaprzestał stosowania ATO z powodu wystąpienia obwodowej neuropatii, natomiast drugi z powodu drgawek i krwotoku płucnego (obydwaj pacjenci uzyskali wcześniej remisję). W badaniu Shigeno 2005 leczenie ATO przerwał jeden pacjent z powodu arytmii typu *torsade de pointes*, która wystąpiła w trakcie równoczesnej terapii flukonazolem z powodu grzybicy. Działania niepożądane, których wystąpienie skutkowało redukcją dawki ATO raportowano w 3 badaniach. W pracy Lazo 2003 u dwóch pacjentów dawkę zmniejszono do 0,11 mg/kg wskutek wystąpienia silnych bólów brzucha oraz zatrzymania płynów. W badaniu Westervelt 2001 stwierdzono 2 nagłe zgony u pacjentów otyłych, u których stosowano dawkę dostosowaną do masy ciała. W związku z tym u pozostałych osób otyłych dawkę obliczano na podstawie masy ciała należącej dla danego wzrostu (a nie do rzeczywistej masy ciała). W pracy Aribi 2007 dawkę ATO zredukowano u jednej pacjentki z powodu wystąpienia krwawienia z pochwy.

Najważniejsze działania niepożądane u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Najważniejsze działania niepożądane u pacjentów leczonych ATO [na podstawie Tabeli 17 z Analizy Klinicznej Wnioskodawcy]

Działanie niepożądane	N	n	%	Liczba badań raportujących: źródło
Hiperleukocytoza	131	71	54,19	5: Camacho 2000, Carmosino 2004, Leoni 2002, Soignet 2001, Niu 1999
Wydłużenie odstępu QT w EKG	129	51	39,53	8: Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Leoni 2002, Shigeno 2005, Westervelt 2001, Raffoux 2003, Thomas 2005
Wysypka/ zapalenie skóry	161	58	36,24	7: Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Niu 1999
Biegunka	127	39	30,70	6: Aribi 2007, Fox 2008, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001, Raffoux 2003
Krwawienie do mózgu	11	3	27,27	1: Carmosino 2004
Zespół aktywacji leukocytów	156	40	25,64	7: Alimoghaddam 2011, Camacho 2000, Carmosino 2004, Shigeno 2005, Soignet 2001, Raffoux 2003, Thomas 2005
Sepsa bakteryjna	15	3	20,00	2: Aribi 2007, Leoni 2002
Neuropatia obwodowa	140	26	18,57	8: Aribi 2007, Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Shigeno 2005, Raffoux 2003, Niu 1999
Gorączka neutropeniczna	23	4	17,39	2: Aribi 2007, Fox 2008
Ostra niewydolność nerek	7	1	14,28	1: Huang 1998
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	7	1	14,28	1: Huang 1998
Zapalenie płuc	39	5	12,82	4: Fox 2008, Huang 1998, Leoni 2002, Westervelt 2001
Zapalenie trzustki	25	2	8,00	2: Fox 2008, Westervelt 2001

Porównawcza analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa ATO z innymi schematami terapeutycznymi przedstawiono w 4 pracach (Niu 1999, Raffoux 2003; Thomas 2005, Wang 2004). Szczegółowe wartości liczbowe umożliwiające ocenę ilościową przedstawiono jedynie w dwóch pracach (Raffoux 2003; Thomas 2005). W badaniu Raffoux 2003 monoterapię ATO porównywano z terapią skojarzoną ATO+ATRA, natomiast w pracy Thomas 2005 z kombinacją ATRA+CT. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z monoterapią ATO było zbliżone do ryzyka w grupie leczonej schematem złożonym, z wyjątkiem infekcji, które częściej odnotowywano w grupie ATRA+CT niż w grupie ATO (RR=0,52 [0,26; 1,02] – wartość RR obliczona przez analityka AOTM, autorzy AKW podali CI [0,25; 0,95]).

W pracy Niu 1999 wystąpienie działań niepożądanych raportowano łącznie dla wszystkich grup (ATO, ATO +CT, ATO+ATRA). W badaniu podano informację, że częstość działań niepożądanych we wszystkich grupach była zbliżona. W badaniu Wang 2004 uczestniczyli zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną, jak i nawrotową APL, a wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Przedstawiono natomiast ogólne wnioski (bez wartości liczbowych) dotyczące populacji z nawrotami, z których wynika, że terapia ATRA wiązała się z większą częstością wysięku osierdziowego lub opłucnowego, DIC (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), reakcjami skórnymi, bólem głowy, dusznością, bólami kostnymi, natomiast monoterapia ATO skutkowałą częstymi uszkodzeniami wątroby, kombinacja ATO z ATRA nie wiązała się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych w porównaniu do samego ATO. Zestawienie działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach porównawczych oraz szczegółowe wyniki w postaci parametrów względnych i bezwzględnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 19. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL – porównanie ATO vs inne schematy terapeutyczne [na podstawie Tabeli 18 Analizy Klinicznej Wnioskodawcy]

Działania niepożądane	Raffoux 2003		Thomas 2005	
	ATO	ATO+ATRA	ATO	ATRA+CT
Zwiększenie masy ciała	6/10 (60%)	6/10 (60%)	bd	bd
Zwiększenie poziomu transaminaz	5/10 (50%)	4/10 (40%)	bd	bd
Hipokaliemia	4/10 (40%)	3/10 (30%)	bd	bd
Zespół aktywacji leukocytów	3/10 (30%)	4/10 (40%)	4/25 (18%)	7/50 (14%)
Wydłużenie odstępu QT w EKG	3/10 (30%)	2/10 (20%)	3/25 (11%)	bd
Hiperglikemia	3/10 (30%)	2/10 (20%)	bd	bd
Infekcja	bd	bd	7/25 (27%) ^a	27/50 (54%) ^a
Wymioty	2/10 (20%)	3/10 (30%)	bd	bd
Zakrzepica żył głębokich	2/10 (20%)	0/10 (0%)	bd	bd
Ból głowy	1/10 (10%)	5/10 (50%)	bd	bd
Biegunka	1/10 (10%)	3/10 (30%)	bd	bd
Neuropatia obwodowa	0/10 (0%)	2/10 (20%)	bd	bd

a) autorzy AKW określili różnicę jako istotną statystycznie, tymczasem wg obliczeń analityka AOTM, nie była ona istotna statystycznie

Tabela 20. Parametry względne i bezwzględne dla działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących nawrotowej i opornej na leczenie APL [na podstawie Tabeli 44 z Analizy Klinicznej Wnioskodawcy]

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
	n/N	%	n/N	%			
Raffoux 2003 (ATO vs ATO+ATRA); okres obserwacji – 2 mies.							
Zwiększenia masy ciała	6/10	60	6/10	60	1,00 [0,49; 2,05]	0,00 [-0,43; 0,43]	ns
Zwiększenie poziomu transaminaz	5/10	50	4/10	40	1,25 [0,47; 3,33]	0,10 [-0,33; 0,53]	ns
Hipokaliemia	4/10	40	3/10	30	1,33 [0,40; 4,49]	0,10 [-0,32; 0,52]	ns
Zespół aktywacji leukocytów	3/10	30	4/10	40	0,75 [0,22; 2,52]	-0,10 [-0,52; 0,32]	ns
Wydłużenie odstępu QT	3/10	30	2/10	20	1,50 [0,32; 7,14]	0,10 [-0,28; 0,48]	ns
Hiperglikemia	3/10	30	2/10	20	1,50 [0,32; 7,14]	0,10 [-0,28; 0,48]	ns
Wymioty	2/10	20	3/10	30	0,67 [0,14; 3,17]	-0,10 [-0,48; 0,28]	ns
Zakrzepica żył głębokich	2/10	20	0/10	0	5,00 [0,27; 92,62]	0,20 [-0,08; 0,48]	ns
Ból głowy	1/10	10	5/10	50	0,20 [0,03; 1,42]	-0,40 [-0,76; -0,04]	2,50 [1,31; 25,91]
Biegunka	1/10	10	3/10	30	0,33 [0,04; 2,69]	-0,20 [-0,54; 0,14]	ns
Neuropatia obwodowa	0/10	0	2/10	20	0,20 [0,01; 3,70]	-0,20 [-0,48; 0,08]	ns
Thomas 2005 (ATO vs ATRA+CT); okres obserwacji – 30 mies.							
Zespół aktywacji leukocytów	4/25	16	7/50	14	1,14 [0,37; 3,54]	0,02 [-0,15; 0,19]	ns
Infekcja	7/25	28	27/50	54	0,52 [0,26; 1,02]	-0,26 [-0,48; -0,04]	3,85 [2,07; 27,58]

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami.

Analiza bezpieczeństwa dodatkowa: pacjenci z nowo zdiagnozowaną APL

Działania niepożądane oceniano w trzech badaniach włączonych do analizy. W pracy Shen 2004, w terapii indukcyjnej oraz Ades 2010, Powell 2010 w terapii konsolidacyjnej.

W pracach, w których stosowano ATO podczas indukcji remisji raportowano zaburzenia ze strony układu pokarmowego, hiperleukocytozę, suchość w ustach. Do najpoważniejszych działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL należały dysfunkcja wątroby, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (tylko w grupie ATRA) i zespół aktywacji leukocytów.

W badaniu Shen 2004 u pacjentów z grupy ATO, w porównaniu z ATRA istotnie statystycznie rzadziej występowały suchość w ustach. Ryzyko wystąpienia dysfunkcji wątroby dla porównania ATO vs ATRA było istotnie statystycznie większe w grupie ATO. Dla porównania ATO vs ATO+ATRA różnice istotne statystycznie zaobserwowano tylko w odniesieniu do suchości w ustach (Tabela 21).

Tabela 21. Działania niepożądane raportowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL [na podstawie Tabeli 27 z Analizy Klinicznej Wnioskodawcy]

Działania niepożądane	Shen 2004		
	ATO	ATRA	ATO+ATRA
Biegunka	b.d.	b.d.	b.d.
Wymioty	b.d.	b.d.	b.d.
Dyskomfort ze strony układu pokarmowego	1/18 (6%) ^a	0/19 (0%) ^a	1/20 (5%)
Dysfunkcja wątroby	11/18 (61%)	5/19 (26%)	13/20 (65%)
Suchość w ustach	2/18 (11%)	11/19 (58%)	12/20 (60%) ^b
Brak apetytu	b.d.	b.d.	b.d.
Wysypka/zapalenie skórne	0/18 (0%)	4/19 (21%)	2/20 (10%)
Suchość skóry	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperpigmentacja skóry	b.d.	b.d.	b.d.
Uszkodzenie skóry krocza	b.d.	b.d.	b.d.
Ból głowy	1/18 (6%) ^a	4/19 (21%) ^a	2/20 (10%)
Hiperleukocytoza	12/18 (67%) ^a	10/19 (53%) ^a	14/20 (70%)
Zespół aktywacji leukocytów	b.d.	b.d.	b.d.
Zakażenia wewnątrzszpitalne	b.d.	b.d.	b.d.
DIC	b.d.	b.d.	b.d.
Ból kości	b.d.	b.d.	b.d.

a) $p > 0,05$

b) $p < 0,05$ dla porównania ATO vs ATO + ATRA.

W pracy Ades 2010 w grupie pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem podano jedynie, iż mediana czasu trwania neutropenii oraz trombocytopenii wyniosła w grupie pacjentów poddanych terapii ATO+CT odpowiednio 40 oraz 35 dni, w grupie pacjentów poddanych terapii CT – 43,5 oraz 44 dni, podczas gdy w grupie pacjentów, u których zastosowano ATRA+CT 20 oraz 25 dni. W grupie pacjentów z wysokim ryzykiem mediana czasu trwania neutropenii oraz trombocytopenii wyniosła 51,5 oraz 48 dni dla grupy ATO + CT oraz 45,5 i 43,5 dni dla grupy ATRA+CT

W badaniu Powell 2010 u pacjentów z grupy ATO+ATRA+CT, w porównaniu z ATRA+CT istotnie statystycznie rzadziej występowały hematologiczne działania niepożądane w stopniu 4, natomiast częściej niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. Hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. raportowano częściej w ramieniu ATO+ATRA+CT, ale różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (Tabela 22).

Tabela 22. Działania niepożądane raportowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL podczas konsolidacji z zastosowaniem ATO [na podstawie Tabeli nr 28 w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy]

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna	
	n/N	%	n/N	%

Tabela 23. Parametry względne i bezwzględne dla działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących nowo zdiagnozowanej APL [na podstawie Tabeli 45 z Analizy Klinicznej Wnioskodawcy]

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
	n/N	%	n/N	%			
Shen 2004 (ATO vs ATRA w indukcji remisji); okres obserwacji – 18 (8-30) mies.							
Dyskomfort ze strony ułt. pokarmowego	1/18	6	0/19	0	3,16 [0,14; 72,84]	0,06 [-0,08; 0,19]	ns
Dysfunkcja wątroby	11/18	61	5/19	26	2,32 [1,005; 5,37]	0,35 [0,05; 0,65]	2,87 [1,54; 20,80]
Suchość w ustach	2/18	11	11/19	58	0,19 [0,05; 0,75]	-0,47 [-0,73; -0,20]	2,14 [1,36; 4,94]
Wysypka/zapalenie skóry	0/18	0	4/19	19	0,12 [0,01; 2,03]	-0,21 [-0,41; -0,01]	4,75 [2,46; 72,09]
Ból głowy	1/18	6	4/19	19	0,26 [0,03; 2,14]	-0,15 [-0,37; 0,06]	ns
Hiperleukocytoza	12/18	67	10/19	53	1,27 [0,74; 2,17]	0,14 [-0,17; 0,45]	ns
Shen 2004 (ATO vs ATO+ATRA w indukcji remisji); okres obserwacji – 18 (8-30) mies.							
Dyskomfort ze strony ułt. pokarmowego	1/18	6	1/20	5	1,11 [0,07; 16,49]	0,01 [-0,14; 0,15]	ns
Dysfunkcja wątroby	11/18	61	13/20	60	0,94 [0,58; 1,53]	-0,04 [-0,35; 0,27]	ns
Suchość w ustach	2/18	11	12/20	60	0,19 [0,05; 0,72]	-0,49 [-0,75; -0,23]	2,05 [1,34; 4,35]
Wysypka/zapalenie skóry	0/18	0	2/20	10	0,22 [0,01; 4,32]	-0,10 [-0,26; 0,06]	ns
Ból głowy	1/18	6	2/20	10	0,56 [0,05; 5,62]	-0,04 [-0,21; 0,12]	ns
Hiperleukocytoza	12/18	67	14/20	70	0,95 [0,62; 1,47]	-0,03 [-0,33; 0,26]	ns
Powell 2010 (ATO+ATRA+CT vs ATRA+CT w konsolidacji remisji); okres obserwacji – 102 mies.							
Hematologiczne AE stopnia 3.	51/244	21	38/237	16	1,30 [0,89; 1,91]	0,05 [-0,02; 0,12]	ns
Hematologiczne AE stopnia 4.	132/244	54	159/237	67	0,81 [0,70; 0,93]	-0,13 [-0,22; -0,04]	7,70 [4,62; 23,06]
Niehematologiczne AE stopnia 3.	100/244	41	71/237	30	1,37 [1,07; 1,75]	0,11 [0,03; 0,20]	9,07 [5,12; 39,44]
Niehematologiczne AE stopnia 4.	12/244	5	12/237	5	0,97 [0,45; 2,12]	-0,001 [-0,04; 0,04]	ns
Ból głowy	17/244	7	7/237	3	2,36 [0,996; 5,58]	0,04 [0,002; 0,08]	24,92 [12,71; 625,14]
Nieprawidłowy poziom elektrolitów	7/244	3	2/237	1	3,40 [0,71; 16,20]	0,02 [-0,004; 0,04]	ns
Nudności	10/244	4	7/237	3	1,39 [0,54; 3,59]	0,011 [-0,02; 0,04]	ns

Istotnie statystycznie częściej w grupie ATO w porównaniu do grupy ATRA występowała dysfunkcja wątroby (RR=2,32 [1,005; 5,37]), natomiast rzadziej suchość w ustach (RR=0,19 [0,05; 0,75]).

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie ATO w porównaniu do grupy ATO+ATRA występowała suchość w ustach (RR=0,19 [0,05; 0,72]).

Istotnie statystycznie częściej w grupie ATO+ATRA+CT w porównaniu do grupy ATRA+CT występowały: niehematologiczne AE stopnia 3. (RR=1,37 [1,07; 1,75]) oraz ból głowy (RR=2,36 [0,996; 5,58]), natomiast rzadziej Hematologiczne AE stopnia 4. (RR=0,81 [0,70; 0,93]).

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Analityk przeszukał strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA), w celu sprawdzenia, czy: w analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku).

Odnaleziono następujące informacje:

EMA

Trisenox : EPAR - Scientific Discussion [28.10.2005] (dokument uwzględniony również w AK Wnioskodawcy)

„Odnaleziono na stronach Europejskiej Agencji Leków dane na temat bezpieczeństwa ATO pochodzą z sześciu badań klinicznych (107 pacjentów), przeprowadzonych zarówno w populacji pacjentów z APL, jak i innymi chorobami nowotworowymi a także z programów badawczych w ramach *Compassionate Use Programme* (141 pacjentów). W odnalezionych materiałach zestawiono najczęściej występujące zdarzenia, a wybrane omówiono szerzej.

Każdy ze 107 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych doświadczył działań niepożądanych, które uznane zostały za związane z leczeniem. Najczęściej występującymi AE związanymi z leczeniem były: zmęczenie, obrzęk, nudności, hiperglikemia, ból głowy, gorączka, biegunka, wymioty, kaszel, duszność, tachykardia, hipokaliemia, zapalenie skóry, świąd, ból gardła, ból brzucha, bezsenność, dreszcze, zaparcia, parestezje, zawroty głowy, ból stawów, obniżony poziom magnezu, przyrost wagi, uczucie niepokoju, jadłowstręt oraz nadciśnienie tętnicze.

Ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 59% leczonych. Do najczęstszych zaliczono: hiperglikemię, duszności, hipokaliemię, neutropenię, trombocytopenię, zmęczenie, podwyższony poziom ALT, a także niedotlenienie.

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych a wiekiem, płcią, grupą etniczną, masą ciała, liczbą stosowanych wcześniej terapii, jak również przebyłym przeszczepem szpiku kostnego.

Spośród 141 chorych leczonych w ramach *Compassionate Use Programme*, ciężkie działania niepożądane raportowano u 25 (17%) pacjentów, 13 chorych zmarło, zaś u 16 leczenie przerwano ze względu na działania niepożądane.

Częstym zdarzeniem niepożądany obserwowanym u pacjentów stosujących ATO są zmiany w EKG, szczególnie, wydłużenie odcinka QT. Wydłużenie odcinka QT o ponad 500 ms zanotowano u 40% pacjentów. W pojedynczych przypadkach raportowano również wystąpienie *torsade de pointes* (w tym jeden śmiertelny). Mechanizm w jaki ATO wpływa na rytm serca nie jest znany, a wydłużenie odcinka QT ustępuje po zaprzestaniu podawania leku.

U pacjentów stosujących ATO również występowała mielosupresja (szczególnie podczas konsolidacji oraz fazy podtrzymującej). Chociaż obserwowana neutropenia miała zazwyczaj charakter łagodny, gorączkę neutropeniczną odnotowano u jednego pacjenta.

Innymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych zarówno ATO, jak i ATRA, są hiperleukocytoza oraz zespół różnicowania leukocytów. Obydwa zdarzenia nie muszą być ze sobą powiązane, choć niektórym przypadkom zespołu różnicowania towarzyszy wysoki poziom leukocytów. Innymi objawami zespołu różnicowania są gorączka, przyrost masy ciała, niedociśnienie, duszność, nacieki w płucach, wysięk opłucnowy lub osierdziowy. Zespołu różnicowania leukocytów leczy się steroidami podawanymi w wysokiej dawce, zaś hiperleukocytozę chemioterapeutykami lub leukaferazą. Zespół różnicowania raportowano u 4 pacjentów, zaś hiperleukocytozę u 12 chorych.

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) często towarzyszy APL. W najważniejszych badaniach dla trójtlenku arsenu śmiertelność spowodowana krwotokami w wyniku DIC sięgała 11%, jednakże nie ma dowodów na wzrost ryzyka związany z terapią ATO. Nie odnaleziono również dowodów, na to, że długotrwałe stosowanie trójtlenku arsenu zwiększa ryzyko wystąpienia innych nowotworów” [EMA 2005]

FDA

Trisenox (Arsenic Trioxide) Injection, Cell Therapeutics, Inc., Application No.: 21-248, Approval Date: 9/25/200 (dokument uwzględniony również w AK Wnioskodawcy)

Przeprowadzona w powyższych dokumentach analiza danych dotyczących bezpieczeństwa leku, opiera się na wynikach przeprowadzonych badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opisane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Jednakże dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych zawarte w opracowaniu FDA są pełniejsze niż te zawarte w analizie (co należy tłumaczyć tym że raport dostępny na stronie FDA przygotowany został w oparciu o materiały nieopublikowane – *data on file*), dlatego też zdecydowano się na ich oddzielne zaprezentowanie.

W odnalezionym opracowaniu dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą głównie z badania klinicznego, prowadzonego na populacji 40 pacjentów z nawrotową APL. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka, wymioty, bóle głowy, kaszel, duszności, zapalenie skóry, tachykardia. W mniejszym stopniu obserwowano: uogólniony obrzęk, dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból gardła, zaparcia, hypomagnezemia, hiperglikemia, parestezje, krwawienie z nosa, świąd, bóle stawów, niedociśnienie. [FDA analizy]

Arsenic trioxide - Healthcare providers reminded to closely monitor patients on arsenic trioxide [19.03.2001] oraz Ulotka Informacyjna FDA Trisenox™ (dokumenty uwzględnione również w AK Wnioskodawcy)

Ostrzeżenie dotyczące towarzyszących leczeniu działań niepożądanych charakterystycznych dla trójtlenku arsenu, które mogą prowadzić do zgonu pacjenta, takich jak zaburzenia rytmu serca oraz zespołu różnicowania APL. [FDA 2001 komunikat, FDA 2001 list]

Do wspomnianych zaburzeń rytmu serca zaliczono wydłużenie odcinka QT oraz blok przedsionkowo-komorowy, mogący prowadzić do wystąpienia arytmii komorowych. Dane z badań klinicznych wskazują na istnienie prawdopodobieństwa wydłużenia odcinka QT, które obserwowano u pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu w przebiegu APL. W trzech przypadkach doszło do wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który u dwóch pacjentów spowodował zgon. Analizując dane pacjentów leczonych preparatem Trisenox po wprowadzeniu leku na rynek nie odnotowano przypadków zgonu z przyczyn sercowych. Z uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy serca związanych z działaniem trójtlenku arsenu, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie EKG, oznaczenie poziomu elektrolitów (potasu, wapnia, magnezu) oraz poziomu kreatyniny. W przypadku nieprawidłowości dotyczących oznaczonego poziomu elektrolitów, należy je skorygować. Zaleca się również zaprzestanie stosowania leków mających udowodniony wpływ na wydłużenie odcinka QT. Podczas terapii zaleca się monitorowanie i utrzymywanie prawidłowego poziomu elektrolitów tj. >4 mEq/dL dla jonów potasu oraz $>1,8$ mg/dL dla jonów magnezu. W przypadku wydłużenia odcinka QT przekraczającego 500 ms, należy podjąć natychmiastowe czynności mające na celu oszacowanie dodatkowych czynników ryzyka mogących wywołać daleko idące konsekwencje dla pacjenta i zdecydować o ewentualnym zaprzestaniu/wznowieniu leczenia trójtlenkiem arsenu. W przypadku wystąpienia utraty przytomności, lub nierównego rytmu serca, należy bezzwłocznie poddać pacjenta hospitalizacji w celu monitorowania pracy serca oraz dokonać oznaczenia poziomu elektrolitów. Należy bezzwłocznie zaprzestać leczenia trójtlenkiem arsenu do momentu ustabilizowania się odcinka QT poniżej 460 ms, korekcji poziomu elektrolitów oraz ustąpienia utraty przytomności i niemiarowego rytmu serca. [FDA ulotka]

U części pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu obserwuje się objawy zbliżone do symptomów charakterystycznych dla zespołu aktywacji leukocytów (zespół różnicowania APL) charakteryzującego się gorączką, dusznością, przyrostem masy ciała, naciekami płucnymi, wysiękiem w opłucnej lub osierdziu z leukocytozą lub bez, który może prowadzić do zgonu pacjenta. W przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu różnicowania APL zaleca się niezwłoczne podanie wysokich dawek sterydów tj. deksametazonu w ilości 10 mg i.v. dwa razy dziennie przez min. 3 dni lub do czasu ustania objawów [FDA ulotka]

Dla pozostałych interwencji rozważanych w ramach niniejszej analizy (ATRA, idarubicyny, daunorubicyny i cytarabiny) na stronach przeszukiwanych agencji wnioskodawca nie odnalazł informacji odnośnie bezpieczeństwa ich stosowania.

Wnioskodawca zamieścił również informację odnalezioną na stronach Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), według której do września 2008 preparat Trisenox znajdował się na liście leków objętych szczególnym nadzorem. Jest to standardowa procedura związana głównie z monitorowaniem bezpieczeństwa leków, które w ostatnim czasie zostały dopuszczone do obrotu [MHRA 2008]

Na stronach URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów ani ostrzeżeń zarówno przez analityka AOTM jak i autorów AK Wnioskodawcy. Wnioskodawca nie pominął istotnych informacji dotyczących ostrzeżeń lub komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku na stronach URPL, EMA i FDA.

Odnalezione informacje nie wpływają na zmianę wniosków z analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zostało dokonane na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz AOTM. Przeszukano internetowe źródła informacji medycznej, w tym najważniejsze bazy abstraktów (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Na każdym etapie selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Kryteria włączenia obejmowały stosowanie ATO podczas indukcji remisji oraz konsolidacji APL. Dla populacji docelowej (tj. z nawrotową lub oporną APL) poszukiwano badań randomizowanych (RCT) i nierandomizowanych (nRCT) porównujących ATO z dowolnym komparatorem, jak również badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej). Za komparatory dla ATO uznano: kwas all-trans retinowy (ATRA) w monoterapii oraz w skojarzeniu z ATO lub chemioterapią (CT), a także terapię skojarzoną ATO+CT. Dodatkowo w ramach uzupełnienia przedstawiono wyniki badań RCT dotyczących bezpieczeństwa ATO w populacji z nowo zdiagnozowaną APL.

Do analizy klinicznej włączono w sumie 5 RCT oraz 19 badań bez randomizacji, zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych. Spośród nich 1 RCT i 19 nRCT (8 z grupą kontrolną i 11 jednoramiennych) odnosiło się do nawrotowej lub odpornej na leczenie APL, natomiast 4 RCT dotyczyły nowo zdiagnozowanej APL.

Skuteczność kliniczna

ATO w terapii indukcyjnej

Stosowanie ATO w monoterapii prowadziło do **remisji całkowitej** (CR) średnio u 82% stosujących go pacjentów. W oparciu o wyniki badań z grupą kontrolną stwierdzono, że schematy zawierające ATO stosowane u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL istotnie statystycznie zwiększały odsetek pacjentów z CR w porównaniu do schematów nie zawierających ATO (ATRA, ATRA+CT). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy monoterapią ATO a schematami złożonymi zawierającymi, oprócz ATO, CT lub ATRA.

Leczenie za pomocą ATO prowadziło do uzyskania **remisji molekularnej** średnio u 74% pacjentów spośród osób uzyskujących remisję całkowitą. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ATO i ATO+ATRA w stosunku do tego punktu końcowego, jednocześnie nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami.

Odsetek **zgonów** u pacjentów leczonych w fazie indukcji ATO wynosił średnio 28%, jednak w poszczególnych badaniach różnił się znacznie (od 4% do 90%). W pojedynczych badaniach porównawczych bez randomizacji wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie ATO względem schematów ATRA lub ATRA+CT. **Przeżycie całkowite** (OS) w okresie do 24 miesięcy wynosiło od 30% do 87% w zależności od badania (średnio 65%). Przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe w grupach w których stosowano ATO niż w przypadku stosowania schematu ATRA+CT.

Wśród pacjentów leczonych ATO odsetek chorych z **nawrotami** wynosił średnio 42% (zakres 14% do 83%) Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych ATO a przyjmującymi kombinację ATRA+CT. Nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami. **Przeżycie wolne od nawrotu choroby** (RFS) w grupie ATO wynosiło, średnio 73%. RFS dla porównania ATO vs ATO+ATRA był zbliżony (nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami).

ATO w terapii konsolidacyjnej

Monoterapia ATO stosowana w fazie konsolidacji po uzyskaniu remisji całkowitej wydaje się mieć mniejszą skuteczność niż komparatory (CT, ATRA + CT). Co prawda analiza porównawcza nie była możliwa, jednak w grupach, które stosowały monoterapię ATO w konsolidacji remisji średnie ryzyko zgonu oraz nawrotu nominalnie było wyższe, niż w grupach, gdzie podawano alternatywne terapie. Korzystniejsze wyniki w porównaniu dla monoterapii ATO uzyskano natomiast dla terapii skojarzonej, zawierającej ATO.

Skuteczność praktyczna

Autorzy Analizy Klinicznej Wnioskodawcy nie zidentyfikowali badań klinicznych IV fazy, pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej trójtlenku arsenu.

Bezpieczeństwo

W przypadku populacji z rAPL, leczonej w fazie indukcji remisji, profil bezpieczeństwa ATO jest zbliżony do schematów ATO+ATRA oraz ATRA+CT. Do najpoważniejszych i najczęściej raportowanych, działań niepożądanych trójtlenku arsenu należą: hiperleukocytoza, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół aktywacji leukocytów oraz neuropatia obwodowa. W pojedynczych badaniach obserwowano również rzadkie przypadki innych zdarzeń o ciężkim przebiegu takich jak: krwawienie do mózgu, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zapalenie trzustki, sepsa bakteryjna.

W grupie pacjentów nowo zdiagnozowanych, leczonych ATO w fazie indukcji remisji raportowano istotnie statystycznie mniej działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (biegunki, wymioty, dysfunkcje wątroby, brak apetytu), a także rzadsze występowanie bólów głowy, bólów kości, suchości skóry, suchości w ustach i wysypki. W przypadku pozostałych działań niepożądanych związanych z terapią APL, nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ATO, ATRA, bądź kombinacją tych leków.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ze strony układu pokarmowego, hiperleukocytoza, suchość w ustach, infekcje. Do najpoważniejszych działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL należały: dysfunkcja wątroby, zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i zespół aktywacji leukocytów.

W przypadku stosowania ATO u pacjentów nowo zdiagnozowanych, w terapii konsolidacyjnej odsetek pacjentów z hematologicznymi działaniami niepożądanymi w stopniu 4. był w ramieniu, w którym stosowano ATO istotnie statystycznie mniejszy, podczas gdy niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. występowały w tej grupie istotnie statystycznie częściej.

W komunikacie FDA udostępnionym w 2001 roku, znalazło się ostrzeżenie o możliwości występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla trójtlenku arsenu, które mogą prowadzić do zgonu pacjenta, takich jak zaburzenia rytmu serca oraz zespołu różnicowania APL. [FDA 2001 komunikat, FDA 2001 list]

Należy mieć na uwadze, iż dostępne badania dotyczące stosowania ATO w populacji pacjentów z rAPL, cechują się niską jakością metodyczną oraz małą liczebnością próby, co utrudnia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu w tym wskazaniu. W jedynym odnalezionym badaniu RCT o małej liczebności (20), ATO stosowano w obydwu porównywanych grupach (ATO vs ATO+ ATRA), co może nie być wystarczające do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie tej substancji. Ponadto w większości badań obserwacyjnych w grupę kontrolną stanowią pacjenci, którym podawano schemat ATRA+CT, schemat określony we wskazaniu rejestracyjnym jako I linia leczenia.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Takeshita 1995	Japonia	Chemioterapia konwencjonalna vs ATRA vs ATRA połączone z niskimi dawkami chemioterapii	Przedstawienie kosztów poszczególnych terapii. Horyzont czasowy nie podany, koszty liczone w okresie 2 miesięcy. Brak danych na temat dyskontowania.	Całkowity koszt w ciągu pierwszych 2. miesięcy Chemioterapia konwencjonalna: 4 164 026 JPY Ty ko ATRA: 2 552 830 JPY ATRA + chemioterapia: 3 298 083 JPY
Eardley 1994	USA	ATRA vs chemioterapia	Przedstawienie kosztów poszczególnych terapii. Horyzont czasowy 2-letni. Brak danych na temat dyskontowania.	Średni koszt hospitalizacji dla wszystkich pacjentów z grupy ATRA: 61 756\$ (11 724\$ - 401 605\$), dla grupy z chemioterapią 97 944\$ (23 560\$ - 285 585\$). Zliczając tylko pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję koszt hospitalizacji dla ATRA 58 807\$, dla chemioterapii 97 944\$ (p=0,0004)

PBAC 2009	Australia	ATO vs ATRA połączone z intensywną chemioterapią	Analiza kosztów-efektywności. Brak danych na temat dyskontowania. Brak szczegółowych informacji na temat sposobu modelowania czy uwzględnianych efektów.	Inkrementalny koszt za zyskane lata życia oszacowany we wniosku jest mniejszy niż 15 000\$. Analiza wrażliwości prezentuje również "najgorszy przypadek" inkrementalny koszt efektywności był szacowany między 45 000\$ – 75 000\$ za zyskany rok życia

JPY - jen

Odnaleziono 3 zagraniczne badania, w których oceniano koszty i opłacalność terapii stosowanych w leczeniu APL, jednak tylko w jednej z nich (PBAC 2009) oceniono opłacalność ATO poprzez porównanie z CT + ATRA. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł mniej niż 15 tys. USD, przy czym wyniki analizy wrażliwości wykazały, że koszt ten w najgorszym możliwym scenariuszu może zawierać się w przedziale od 45 tys. do 75 tys. USD. W tym dokumencie brak jest jednak szczegółowych informacji na temat sposobu modelowania czy uwzględnianych efektów.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów stosowania trójtlenku arsenu (ATO) w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL) i porównanie ich z alternatywnymi schematami terapeutycznymi (chemioterapia skojarzona z kwasem all-trans retynowym, CT + ATRA).

Technika analityczna

W analizie ekonomicznej wyznaczono koszty stosowania ATO oraz alternatywnych opcji, które zestawiono z efektami zdrowotnymi dla tych interwencji (lata życia, uzyskanie remisji całkowitej). Wyniki analizy przedstawiono także w postaci współczynników kosztów-efektywności dla lat życia (CER).

Porównywane interwencje

Obecnie nie można wskazać aktywnego komparatora dla ATO, który mógłby stanowić alternatywę w terapii II rzutu ostrej białaczki promielocytowej. W literaturze spotyka się prace oceniające ATRA, CT, a także terapię skojarzoną CT+ATRA w tej populacji, przy czym żaden z powyższych schematów nie jest zalecany przez wytyczne z powodu braku odpowiednich danych o skuteczności. Wytyczne LeukemiaNet 2009 wskazują, iż jako leczenie ratunkowe można stosować terapię skojarzoną CT+ATRA, jednak ATO pozostaje lekiem pierwszego wyboru w nawrocie choroby.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano ATO z dwoma schematami CT+ATRA stosowanymi w terapii pierwszego rzutu APL: protokół European APL Group oraz protokół PETHEMA (na podstawie wytycznych LeukemiaNet 2009).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Przy aktualnie obowiązujących zasadach finansowania terapii pacjenci nie ponoszą bezpośrednich kosztów związanych z leczeniem rAPL, wobec czego wyniki z obu perspektyw są takie same.

Horyzont czasowy

Analizę, w której porównano koszty indukcji remisji oraz konsolidacji, przeprowadzono w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania ze względu na krótki horyzont czasowy analizy.

Koszty

	2	mitoxantronum (i.v.)	10	5	
		tretinoinum (p.o.)	45	15	
	3	idarubicin (i.v.)	12	1	
		cytarabinum (i.v.)	450	4	
		tretinoinum (p.o.)	45	15	
Masa ciała pacjentów w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej					
Badanie	Liczba pacjentów	Masa ciała		Źródło	
Fox 2008	12	60 kg (średnia) 53 kg (mediana)		Fox 2007	
Soignet 1998	12	83 kg (średnia) 87 kg (mediana)		Soignet 1998	
średnia	-	70 kg		Obliczone przez autorów analizy (średnia mediana)	
Powierzchnia ciała uwzględniona w modelu					
Parametr	Wartość			Źródło	
Powierzchnia ciała	1,73 m ²			Analiza wnioskodawcy	
Czas podawania ATO w indukcji remisji w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej					
Dane	Czas podania			Źródło	
średnia	35 dni			Obliczone przez autorów analizy (średnia z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej)	
Czas podawania ATRA w indukcji remisji w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej					
Dane	Czas podania			Źródło	
średnia	44 dni			Obliczone przez autorów analizy (średnia ważona z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej)	
6-cio miesięczne przeżycie (OS)					
Dane	średnia	min	max	Źródło	
ATO	88%	70%	100%	Obliczone przez autorów analizy (średnia ważona z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej)	
ATRA+CT	62%	18%	82%	Obliczone przez autorów analizy (średnia ważona z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej)	
Średni odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję					
Dane	średnia	min	max	Źródło	
ATO	85%	56%	100%	Obliczone przez autorów analizy (średnia ważona z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej)	
ATRA+CT	63%	7%	90%	Obliczone przez autorów analizy (średnia ważona z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej)	
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

a) do osiągnięcia remisji, min. 30 dni, max. 90 dni.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wszystkich obliczeń dla parametrów użytych w modelu.

[Redacted]

Nadmienić należy, iż brak jest ujednolicenia sposobu wyliczania średnich, ponieważ przy liczeniu średniego czasu podawania leków w badaniach klinicznych dla ATRA wykorzystano średnią ważoną natomiast dla ATO nie podano w jaki sposób wyliczono średnią.

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nieprawidłowo wyliczyli koszty jednostkowe za mg daunorubicyny i mitoksantronu, gdyż uwzględnili nieaktualną cenę za punkt. Niniejszy błąd wpływa w niewielkim stopniu na zmniejszenie kosztów ponoszonych przez płatnika.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- W ramach analizy efektywności klinicznej odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane oceniające ATO, przy czym w badaniu tym dokonano porównania ATO vs. ATO + ATRA. Uwzględniono ponadto 7 badań z grupą kontrolną i badania jednoramienne.
- Dostępne prace oceniające ATO w populacji rAPL cechują się niską jakością metodyczną oraz małą liczebnością próby, co utrudnia porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Jakość dowodów naukowych jest pochodną częstości występowania rAPL, która uznana jest za chorobę rzadką.
- Ograniczenia metodyczne badań klinicznych nie pozwalają na przeprowadzenie klasycznej oceny opłacalności w której wyznaczone zostają inkrementalne współczynniki kosztów efektywności. Ze względu na brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio oceniane interwencje, w niniejszej analizie wyznaczono koszty i efekty zdrowotne związane ze stosowaniem ATO oraz schematów CT + ATRA, a także wyznaczono współczynniki kosztów-efektywności.
- Biorąc pod uwagę ograniczenia związane z doбором komparatorów, koszty i efekty terapii trójtlenkiem arsenu porównano z kosztami i efektami dwóch protokołów stosowanych w pierwszej linii leczenia rAPL: European APL Group i PETHEMA. Dawkowanie i długość podawania leków w tych schematach różniły się pomiędzy poszczególnymi badaniami, w analizie uwzględniono protokoły opisane w najnowszych publikacjach, które oddają aktualną wiedzę na temat leczenia rAPL.
- Porównanie kosztów opracowano w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym, jednak uwzględniono jedynie wydatki związane z indukcją oraz konsolidacją remisji.

- W rzeczywistości często chorzy poddawani są dalszemu leczeniu, a także wymagają regularnego monitorowania. Koszty te uznano za koszty nieróżniące porównywane interwencje i w związku z tym nie uwzględniono ich w analizie.
- Badania na podstawie których oszacowano efekty zdrowotne cechują się jednak niską wiarygodnością, uśrednianie wyników tych badań a tym bardziej wyciąganie na ich podstawie wniosków o względnej skuteczności interwencji jest obciążone znaczną niepewnością.
- Wyniki analiz wrażliwości wskazują równocześnie, że brak precyzji oszacowań efektów zdrowotnych powoduje dużą zmienność wyników analizy (CER).

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Pacjenci z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL).
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ocenianą interwencję porównano z dwoma schematami CT + ATRA stosowanymi w terapii pierwszego rzutu APL: protokół European APL Group oraz protokół PETHEMA.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Wykonano porównanie kosztów stosowania poszczególnych terapii. Wyniki przedstawiono także w postaci współczynników kosztów-efektywności dla lat życia. Nie jest to analiza minimalizacji kosztów ponieważ przy obliczaniu kosztów poszczególnych terapii zostały wzięte pod uwagę wyniki zdrowotne (6-cio miesięczne przeżycie). Autorzy analizy uznali, iż dane dotyczące efektywności klinicznej są nieodpowiednie do obliczenia współczynnika ICUR natomiast wykorzystują te dane do obliczenia CER dla poszczególnych schematów leczenia. Ponieważ nie jest to analiza minimalizacji kosztów autorzy analizy nie przedstawili ceny progowej obliczonej zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, które to oszacowanie byłoby niekorzystne dla wnioskowanego leku.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	?	Autorzy analizy podają, że „długość horyzontu wyznaczono na podstawie ocenianych schematów terapeutycznych i konsultacji z ekspertem, z których wynika, że całkowita długość leczenia indukującego i konsolidującego nie przekracza pół roku”, jednakże nie podają nazwiska eksperta ani nie powołują się na żaden dokument potwierdzający ich tezę. Ponadto w odnalezionych zagranicznych analizach oceniających

		koszty porównywanych terapii horyzont czasowy wynosił od 2 miesięcy do 2 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/?	Nie uwzględniono kosztów monitorowania pacjenta, ani kosztów leczenia działań niepożądanych, np. steroidami w przypadku wystąpienia zespołu aktywacji leukocytów, który ma miejsce u ok. 27% pacjentów z APL leczonych ATO (wg ChPL Trisenox).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nd	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przygotowano w programie Microsoft Excel przez autorów analizy. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej nie zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność. Nie stwierdzono błędów mających znaczący wpływ na wynik analizy. Stwierdzono błąd przy obliczaniu "oczekiwanych kosztów leków na cykl" w indukcji remisji zarówno dla interwencji jak i "komparatorów" (komórka "times_alive", która przyjmuje wartość 0,5, użyta do liczenia LYG traktowana jest jako pół miesiąca natomiast podczas liczenia oczekiwanych kosztów leków na cykl użyta powinna być wartość "15" lub "0,5x30,4") Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości, natomiast w ocenie Agencji wartościowym było przeanalizowanie wpływu zmiany "odsetka pacjentów przyjmujących ATO w warunkach ambulatoryjnych".

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ograniczenia metodyczne badań (m.in. brak randomizacji, niekonsekwentny dobór pacjentów, historyczna grupa kontrolna) nie pozwalają na przeprowadzenie porównawczej analizy kosztów-efektywności, w której wyznacza się wskaźnik ICER. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej wyznaczono koszty stosowania ATO oraz alternatywnych opcji, które zestawiono z efektami zdrowotnymi dla tych interwencji (lata życia, uzyskanie remisji całkowitej).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ATO z CT + ATRA (w dwóch wariantach) w 6 miesięcznym horyzoncie czasowym [wg tabeli 18 w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg tabeli 20 w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu dlatego zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wnioskodawca zobowiązany jest do przedstawienia "urzędowej ceny zbytu leku [...] skalkulowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania". W tym celu autorzy analizy przedstawili ranking współczynników CER dla interwencji i porównywanych schematów.

Tabela 30. Współczynniki efektywności porównywanych interwencji –perspektywa płatnika publicznego [na podstawie Tabeli 21 w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 31. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna [na podstawie Tabeli 22 w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy]



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania leczenia ATO vs. schematy leczenia European APL Group oraz PETHEMA. Biorąc pod uwagę, iż pacjenci nie ponoszą żadnych dodatkowych kosztów związanych z leczeniem rAPL, wyniki z obu perspektyw (tj. NFZ oraz wspólnej) są takie same.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ oraz wspólna [na podstawie Tabeli 27 w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy]

Kategoria	Wariant	Cena zbytu netto	Cena zbytu netto	Wariant		Wariant		Wariant			Wariant			Wariant	
				Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	
Wariant															
Wariant															
Wariant															
Wariant															
Wariant															

* Obliczone przez analityków AOTM.

** Obliczone przez autorów analizy jako cena zbytu netto przy której CER interwencji jest równy CER komparatora.



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków, jakie będzie musiał ponieść płatnik publiczny (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych trójtlenku arsenu (Trisenox[®]) w ramach chemioterapii, w terapii pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL).

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted]

Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 1 stycznia 2013 r.

Kluczowe założenia

Podmiot odpowiedzialny uważa, za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ocenianego leku.

W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym ATO finansowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej,
- nowy, w którym ATO finansowany będzie w ramach chemioterapii.

[Redacted]

Natomiast w scenariuszu nowym rozpowszechnienie przyjęto na poziomie 100%, czyli wszyscy pacjenci z rAPL będą leczeni ATO.

Dawkowanie i długość terapii w konsolidacji remisji ATO (25 dni) przyjęto zgodnie z ChPL Trisenox, a długość leczenia w indukcji remisji niniejszą substancją czynną (35 dni) na podstawie jego średniego czasu podawania w badaniach klinicznych (Carmosino 2004, Lazo 2003, Leoni 2002, Soignet 1998, Soignet 2001). Dawkowanie i długość terapii w konsolidacji remisji alternatywnych schematów leczenia opartych na cytarabynie, daunorubicynie, tretinoinie, idarubicynie, mitoksantronie przyjęto na podstawie badań klinicznych Ades 2010 i Sanz 2010 (protokół European APL dla cytarabiny do 7-8 dni oraz grupy PETHEMA dla ATRA do 15 dni), natomiast długość leczenia w indukcji remisji (dla ATRA 44 dni) oszacowano na podstawie średniego czasu podawania leków w badaniach klinicznych (Thomas 2005, Wang 2004).

[Redacted]

Inne założenia w BIA wnioskodawcy:

[Redacted]

[Redacted]

- podczas konsolidacji remisji połowa pacjentów przyjmowała ATO w warunkach ambulatoryjnych, a druga połowa chorych w trybie hospitalizacji.

[Redacted]

- „nie uwzględniono leczenia po zakończeniu konsolidacji ani monitorowania pacjenta – ze względu na fakt, że ATO zarejestrowany jest tylko do stosowania w indukcji i konsolidacji remisji”.

Koszty

Uwzględniono koszty: ATO, substancji czynnych stosowanych w poszczególnych schematach chemioterapii nowotworów oraz podania leków.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- w związku z brakiem bezpośrednich komparatorów dla ATO porównano go ze schematami stosowanymi w indukcji i konsolidacji remisji w I linii leczenia APL. Wg wytycznych klinicznych europejskiej grupy ekspertów 2007 „jako leczenie ratunkowe można wprawdzie stosować terapię skojarzoną CT + ATRA, jednak ATO pozostaje lekiem pierwszego wyboru w nawrocie choroby. Z uwagi na charakter choroby i jednoznacznie niekorzystne rokowanie w przypadku zaniechania leczenia, należy się spodziewać, że w przypadku nawrotu lub nieskuteczności ATRA oraz niedostępności ATO, podjęta zostanie próba uzyskania remisji za pomocą schematów stosowanych w pierwszej linii. W świetle obowiązujących wytycznych taka terapia nie będzie jednak optymalna i będzie raczej zastosowana jako alternatywa do braku leczenia niż jako terapia równorzędna ATO.”.
- liczebność populacji docelowej oparto na danych ze szwedzkiego rejestru ostrych białaczek, należy mieć także „na uwadze, że rzadkość choroby przyczynia się do dużej zmienności chorobowości z roku na rok, co zwiększa niepewność oszacowań”.
- przy szacowaniu populacji docelowej nie uwzględniono śmiertelności.



- „nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności, wynikających z potencjalnych różnic w skuteczności, czy bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi, a także kosztów wynikających z monitorowania stanu zdrowia pacjentów”.

Przeprowadzono **analizę wrażliwości**, w której testowano koszty alternatywnych schematów leczenia: minimalne (wg protokołu European APL Group) i maksymalne (wg protokołu PETHEMA) oraz odsetek pacjentów z rAPL wśród APL.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Czas podawania substancji czynnych w indukcji remisji przyjęto jako średnią z badań klinicznych (ATO – 35 dni i ATRA – 44 dni). Zgodnie z innymi źródłami w niniejszym leczeniu zarówno ATO (do 50 dni wg ChPL Trisenox i opinii 1 eksperta klinicznego oraz do 60 dni wg wytycznych European APL Group 2007), jak i ATRA (do 90 dni wg ChPL Vesanoïd i wytycznych PALG 2009) mogą być stosowane dłużej. Nie testowano tych wartości w przeprowadzonej analizie wrażliwości. Założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i sposoby ich finansowania są zgodne ze stanem faktycznym, z wyjątkiem daunorubicyny i mitoksantronu. Autorzy BIA wnioskodawcy nieprawidłowo wyliczyli koszty jednostkowe, a tym samym wysokość limitu finansowania za mg ww. substancji czynnych, gdyż uwzględnili nieaktualną cenę za punkt. Niniejszy błąd wpływa w niewielkim stopniu na wydatki NFZ w scenariuszu aktualnym (wzrost o ponad 5%) oraz koszty inkrementalne (spadek o ok. 6,5%) w porównaniu z wynkami autorów BIA wnioskodawcy. Dodatkowo wartości punktowe dla niniejszych substancji czynnych, uległy obniżeniu zgodnie z zarządzeniem NFZ 62/2012/DGL (dane niedostępne na dzień składania wniosku), co wpływa w nieznacznym stopniu na wydatki NFZ w scenariuszu aktualnym (spadek ok. 0,7%) oraz

		koszty inkrementalne (wzrost ok. 0,9%) w stosunku do tych oszacowanych w BIA wnioskodawcy. Dodatkowo, wątpliwości budzi fakt, że przyjęto [REDAKTED] jako koszt podania substancji czynnych sprowadzanych w trybie importu docelowego. Zgodnie z zał. nr 2 do zarządzenia NFZ 61/2012/DGL świadczenia związane z procedurą podania leków zawierających substancje czynne – daunorubicynę lub mitoksantron można łączyć ze świadczeniami z zał. 1e, np.: hospitalizacją hematologiczną u dorosłych. Natomiast brak jest informacji o ich ew. łączeniu [REDAKTED]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Na podstawie wytycznych klinicznych europejskiej grupy ekspertów 2007 przyjęto, że 100% pacjentom będzie podawany ATO, ponieważ jest to preferowana opcja w przypadku niepowodzenia I linii leczenia bądź nawrotu APL. Jest to dowód naukowy o niskiej jakości. Ponadto należy mieć na uwadze, że według niniejszych wytycznych w konsolidacji remisji ATO zalecany jest do stosowania w skojarzeniu z ATRA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL wnioskodawcy ATO porównywano z CT + ATRA lub z chemioterapią skojarzoną (CT ± ATRA) z ATO, w związku z czym w AE i BIA wnioskodawcy jako komparatory przyjęto schematy CT + ATRA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Otrzymane dane liczbowe z NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów, u których był stosowany produkt leczniczy Trisenox są zbliżone do tych przyjętych przez autorów BIA wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Odpłatność pacjenta: bezpłatna – lek ma udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Podmiot odpowiedzialny wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej. W aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (w ramach chemioterapii) nie znajduje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inną, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów monitorowania pacjenta, ani kosztów leczenia działań niepożądanych, np. steroidami w przypadku wystąpienia zespołu aktywacji leukocytów, który ma miejsce u ok. 27% pacjentów z APL leczonych ATO (wg ChPL Trisenox).
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Nie podano źródła danych na podstawie, którego przyjęto, że w konsolidacji remisji 50% pacjentów będzie przyjmować ATO w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne 50% chorych w trybie hospitalizacji. Nie testowano tych wartości w przeprowadzonej analizie wrażliwości.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

„?” - oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu finansowego poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy oraz sprawdzenie aktualności wartości wejściowych i założeń dotyczących dawkowania oraz sposobu i poziomu finansowania świadczeń.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	████████ ████████ ████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	████████ ████████ ████████

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ (pismo z dnia 24.11.2012 r., znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0759/W/30845/TC) produkt leczniczy Trisenox[®] w rozpoznaniu C92.4 (ostra białaczka promielocytowa) stosowany był u 2 osób w wieku > 18 lat w 2010 r., u 1 pacjenta w wieku > 18 lat i 1 chorego w wieku < 18 lat w 2011 r. oraz brak jest danych dla 2012 r. Dodatkowo (pismo z dnia 06.10.2011 r., znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0266/W25194/JSA) wydano go 2 osobom w 2009 r. Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że dane dotyczące liczby pacjentów, u których wnioskowana interwencja była stosowana są wyższe niż te przedstawione przez podmiot odpowiedzialny. Należy mieć jednak na uwadze, że zgodnie z ChPL Trisenox niniejszy produkt jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów.

Według opinii 1 eksperta klinicznego ██████████ w przedmiotowym wskazaniu „około 10 osób wymagałoby leczenia Trisenoxem”. Jest to oszacowanie wyższe niż to przyjęte w BIA wnioskodawcy, jednak należy mieć na uwadze, że stanowi dowód naukowy o niskiej jakości.

Przedstawione poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach dotyczących liczebności pacjentów.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg tab. 13 BIA wnioskodawcy]

Kategoria kosztów [PLN]		Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
████████	████████	████████	████████	████████
	████████████████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████
	████████████████████	████████	████████	████████
	████████	████████	████████	████████

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 14 BIA wnioskodawcy]

Kategoria kosztów [PLN]		Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
████████	████████	████████	████████	████████
	████████████████████	█	█	█
████████	████████	████████	████████	████████
	████████████████████	█	█	█
	████████	████████	████████	████████

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 15 BIA wnioskodawcy]

WARIANT PODSTAWOWY	Kategoria kosztów [PLN]		Rok 1	Rok 2	Rok 3
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ATO w ramach chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 16 BIA wnioskodawcy]

Zmieniony parametr	Źródło	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Wyniki analizy podstawowej				
Koszty CT ± ATRA	Protokół European APL Group (minimalne)			
	Protokół PETHEMA (maksymalne)			
Odsetek rAPL wśród APL				

Wg autorów BIA wnioskodawcy minimalne wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ, a maksymalne:

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem BIA wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych trójtlenku arsenu (Trisenox®) w terapii pacjentów z rAPL. W analizie przyjęto perspektywę NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono dwa scenariusze: istniejący, w którym ATO finansowane jest w ramach chemioterapii niestandardowej (pacjentów przyjmuje Trisenox, pozostali chorzy – schematy CT± ATRA) oraz scenariusz nowy, w którym ATO finansowany będzie w ramach chemioterapii (100% pacjentów będzie przyjmować Trisenox). Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ATO w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii. Należy mieć na uwadze, że nieprawidłowo wyliczono koszty jednostkowe substancji czynnych sprowadzanych w trybie importu docelowego, tj.: daunorubicyny i mitoksantronu, co wpływa w niedużym stopniu na wzrost wydatków NFZ w scenariuszu aktualnym oraz spadek kosztów inkrementalnych w porównaniu z wynikami autorów BIA wnioskodawcy. Ograniczeniem niniejszej analizy jest także brak bezpośrednich komparatorów dla ATO w związku z czym porównano go ze schematami stosowanymi w indukcji i konsolidacji remisji w I linii leczenia APL, a także oszacowanie zużycia ATO w indukcji remisji na podstawie badań klinicznych, co może odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy (nie proponowano żadnego instrumentu dzielenia ryzyka).

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy (lek miałby być finansowany w ramach chemioterapii).

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Polska, 2009	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Ostre białaczki szp kowe.	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu dostępnych danych naukowych.	Trójtlenek arsenu (ATO) rekomendowany jako leczenie drugiej linii terapii indukującej a także w drugiej linii terapii konsolidującej remisję (w opornej lub nawrotowej postaci APL).
Współczesna Onkologia, Polska, 2001	Trójtlenek arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej	Rekomendacja na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych oraz innych dostępnych materiałów naukowych.	Zaleca się stosowanie monoterapii trójtlenkiem arsenu w indukcji leczenia opornej i/lub nawrotowej postaci ostrej białaczki promielocytowej. („Opublikowane wyniki lecznicze są rewelacyjne”); W rekomendacji nie uwzględniono wytycznych dotyczących konsolidacji choroby
National Comprehensive Cancer Network, (NCCN), 2012	Wytyczne praktyki klinicznej w onkologii: Ostra białaczka promielocytowa	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dostępnych danych naukowych (stopień rekomendacji 2B ³)	Monoterapia trójtlenkiem arsenu (ATO) rekomendowana jako leczenie indukujące oraz konsolidujące nawrotowej bądź opornej postaci APL.
American Society of Clinical Oncology (ASCO), USA, 2010 Źródło finansowania: Celgene, Novartis, Wyeth-Ayerst, Genzyme, Amgen, Cell Therapeutics, Millennium, Xanthus, Structural Genomixs (konflikt interesów)	Ostra białaczka promielocytowa w 2010 roku	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych.	Terapia trójtlenkiem arsenu (ATO) zalecana w leczeniu indukującym nawrotowej postaci (hematologicznej i molekularnej) ostrej białaczki promielocytowej; W terapii konsolidującej ATO brany pod uwagę jako jedna z równoważnych opcji leczenia
European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2010	Minimalne rekomendacje kliniczne ESMO dotyczące diagnozy, leczenia i podtrzymywania leczenia ostrej białaczki szp kowej	Rekomendacja wydana na podstawie doświadczenia klinicznego ekspertów biorących udział w posiedzeniu.	Trójtlenek arsenu rekomendowany jako terapia indukująca remisję w nawrotowej postaci APL (efektywny również u pacjentów opornych uprzednio na tretinoinę- ATRA). W rekomendacji nie uwzględniono etapu leczenia jakim jest konsolidacja.
European Leukemia Net (ELN), 2009 (Badanie wspierane przez European Union Sixth Framework Programme)	Postępowanie w przypadku ostrej białaczki promielocytowej: rekomendacje z panelu ekspertów European LeukemiaNet	Rekomendacja wydana na podstawie konsensusu opinii ekspertów, będących uczestnikami panelu (stopień rekomendacji IV, C).	Trójtlenek arsenu (ATO) rekomendowany jako terapia pierwszej linii w leczeniu indukującym nawrotowej postaci APL. ATO dopuszczany również w terapii konsolidującej APL.
Europejska grupa ekspertów ds. APL, 2007	Europejska rekomendacja dotycząca ratunkowego	Rekomendacja wydana na podstawie konsensusu opinii eksperckich, wspieranych wiedzą z dostępnych badań	Monoterapia trójtlenkiem arsenu zalecana w leczeniu indukującym nawrotowej postaci ostrej białaczki promielocytowej. W terapii konsolidacyjnej zaleca się

	leczenia nawrotowej postaci ostrej białaczki promielocytowej (APL) z zastosowaniem trójtlenku arsenu ATO)	naukowych	stosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA.
British Society of Haematology (BSH), Wielka Brytania, 2006 (Grupa badawcza wspierana przez Leukaemia Research Fund of Great Britain oraz the European LeukemiaNet.)	Wytyczne dotyczące leczenia ostrych białaczek szpikowych u dorosłych	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów naukowych stopnia II ^a , B ² .	ATO rekomendowany w indukcji remisji APL tylko w przypadku potwierdzonej obecności białka kodującego białaczkę promielocytową PML-RARA. ATO nie rekomendowany w terapii konsolidującej nawrotowej postaci APL.
Prescrire, Francja, 2004	Trójtlenek arsenu; Ostra białaczka promielocytowa: obiecujące wyniki, przy nieustających wątpliwościach	Rekomendacja wydana zgodnie ze standardami metodologicznymi Prescrire na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych.	Ocena trójtlenku arsenu w leczeniu odpornej i nawrotowej postaci ostrej białaczki promielocytowej jest ograniczona i musi być kontynuowana. Stosunek ryzyka do korzyści wydaje się być równoważny z terapią ATRA + intensywna chemioterapia cytotoksyczna

¹co najmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie kontrolne bez randomizacji; ²potwierdzenie wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, lecz nie RCT, w przedmiocie rekomendacji; ³dane o niższym poziomie wiarygodności, został osiągnięty konsensus wśród ekspertów NCCN, dotyczący poprawności stosowania danej interwencji

Skróty: APL- ostra białaczka promielocytowa; ATO- trójtlenek arsenu; ATRA- tretinoin (kwas all-trans retinowy); PCR- badanie metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej; PML-RAR α - gen kodujący białaczkę promielocytową, receptor dla kwasu retinoidowego alfa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych klinicznych (polskie, europejskie, brytyjską oraz francuską) zalecających stosowanie monoterapii trójtlenkiem arsenu w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki promielocytowej. Prescrire (Francja) ma najbardziej sceptyczny pogląd w stosunku do terapii ATO, optuje za przeprowadzeniem dokładnych badań klinicznych potwierdzających skuteczność leku- dotychczas uważana była za równoważną z terapią opartą na ATRA i chemioterapii. PALG dopuszcza stosowanie trójtlenku arsenu tylko w drugiej linii leczenia, gdy terapia ATRA skojarzona z chemioterapią jest nieskuteczna.

Odnaleziono również rekomendację kliniczną wydaną przez Haute Autorité de Santé (Francja 2011), która uwzględnia zastosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Nie została ona jednak włączona do analizy ze względu na brak doprecyzowania wskazania, w którym terapia ATO jest zalecana.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2009	Leczenie ostrej białaczki promielocytowej (APL) u pacjentów, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie lub są w nawrocie choroby po standardowej terapii pierwszej linii	<u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje umieszczenie trójtlenku arsenu na liście leków refundowanych w przedmiotowym wskazaniu <u>Uzasadnienie:</u> występuje silna potrzeba kliniczna oraz niepewna, lecz akceptowalna efektywność kosztowa w porównaniu do terapii ATRA w skojarzeniu z chemioterapią. ATO jest nadrzędny ze względu na skuteczność w porównaniu do komparatora (m.in. 2-letni OS), lecz nie ma pewności pod względem nadrzędności w wymiarze bezpieczeństwa terapii, ze względu na inny profil bezpieczeństwa ponowną terapią ATRA w skojarzeniu z intensywną chemioterapią. Zwrócono uwagę na niepewność oszacowanych przez wnioskodawcę kosztów terapii, analiza wrażliwości w najbardziej pesymistycznym scenariuszu, wyznacza ICER w granicach 45,000-75,000\$
Haute Autorité de santé (HAS), Francja, 2002	TRISENOX 1mg/ml, roztwór do infuzji dożylniej	<u>Zalecenia:</u> HAS zatwierdza umieszczenie trójtlenku arsenu na liście leków refundowanych w przedmiotowym wskazaniu; <u>Uzasadnienie:</u> Poziom usługi medycznej prezentowanej przez TRISENOX jest istotny. Terapia ATO wchodzi w zakres leczenia o widocznej skuteczności, ale niesie za sobą zdarzenia niepożądane. W związku z tym jest on refundowany wyłącznie w terapii ratunkowej

Użyte skróty: APL- ostra białaczka promielocytowa; ATO- trójtlenek arsenu; ATRA- tretinoin (kwas all-trans retinowy); ICER- inkrementalny współczynnik efektywności kosztów; OS- przeżycie całkowite

Odnaleziono dwie rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej trójtlenek arsenu w przedmiotowym wskazaniu (australijską i francuską). PBAC uznaje trójtlenek arsenu za kluczowy w leczeniu I linii opornej bądź nawrotowej postaci ostrej białaczki promielocytowej. HAS również zatwierdza refundację ATO, jednak widzi potrzebę oceny kolejnych badań klinicznych w celu potwierdzenia skuteczności leku.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Trisenox we wskazaniu Indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15; 17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii - podsumowanie

Rodzaj rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
kliniczne	Polska	WO 2001	+			Rekomendacja dotycząca wyłącznie etapu indukcji remisji
	Polska	PALG 2009		+		Tylko leczenie II linii terapii indukującej remisję
	USA	NICE 2012	+			-
	USA	ASCO 2010	+			-
	Europa	ESMO 2010	+			Rekomendacja dotycząca wyłącznie etapu indukcji remisji
	Europa	ELN 2009	+			-
	Europa	GE ds. APL 2007	+			-
	Wielka Brytania	BSH 2006		+		Zalecana tylko w przypadku potwierdzonej remisji APL na podstawie występowania białka kodującego białaczkę promielocytową PML-RAR α
	Francja	Prescrire 2004		+		Konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań nad skutecznością
finansowe	Australia	PBAC 2009	+			-
	Francja	HAS 2002		+		

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria			nd	
Belgia	Tak	100%	Refundacja zgodnie ze wskazaniem: - indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u pacjentów dorosłych (translokacja genu) - wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii Refundacja obejmuje maksymalnie w:	nie

			1. Indukcji – 50 dawek 2. Konsolidacji – 25 dawek	
Bulgaria			nd	
Cypr			nd	
Czechy	tak	80 330,17 CZK	Onkolog, hematolog Tlenek arsenu stosuje się u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu leczenia lub nawrocie ostrej białaczki promielocytowej, która charakteryzuje się translokacją t(15; 17) lub obecnością genu Promielocytic leukemia alfa receptor tretinoin (gen PML/RAR-alfa), po wcześniejszym stosowaniu retinoidu i chemioterapii	Nie
Dania			nd	
Estonia			nd	
Finlandia			nd	
Francja	Tak	100%	W szpitalach Ograniczenia nie występują.	Nie
Grecja	Tak	100% (jak wszystkie leki onkologiczne)	Brak szczególnych warunków dla leku Trisenox. Wszystkie zatwierdzone wskazania podlegają refundacji; stosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi nie podlega refundacji	nie
Hiszpania	Nie	Nie podlega refundacji. Lek szpitalny	Nd	nd
Holandia	Tak	100%	Nie występują	nie
Irlandia			nd	
Islandia			nd	
Litwa			nd	
Luksemburg			nd	
Liechtenstein			nd	
Łotwa			nd	
Malta			nd	
Niemcy	Tak	100%	Refundacja zgodnie ze wskazaniem: - indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u pacjentów dorosłych (translokacja genu) - wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii Refundacja tylko w przypadku ograniczonego wskazania – indywidualna refundacja jest możliwa, jeśli standardowe leczenie pierwszego rzutu nie ma zastosowania z określonych przyczyn (np. nietypowe działania niepożądane)	nie
Norwegia			nd	
Portugalia			nd	
Rumunia			nd	
Słowacja			nd	


Słowenia	nd			
Szwajcaria	nd			
Szwecja	nd			
Węgry	Nie	Nie podlega refundacji	nd	nd
Wielka Brytania	Tak	2 920,00 GBP	Brak listy leków refundowanych – stosowany jest cennik. Ograniczenia nie występują	Nie
Włochy	tak	100%	Sprzedawany wyłącznie w szpitalu Ograniczenia nie występują	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trisenox jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany na poziomie 100%. W Belgii, Czechach, Francji, Grecji, Holandii, Niemczech, Wielkiej Brytanii i Włoszech finansowanie Trisenoxu jest ograniczone do zarejestrowanego wskazania. Ponadto występują szczegółowe ograniczenia, zestawione w powyższej tabeli. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w jednym kraju (Czechy) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w jednym (Węgry) nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianym kraju lek jest refundowany na poziomie 80 330,17 CZK [wnioskodawca nie podał odpłatności w procentach – przyp. analit. AOTM]. W Czechach finansowanie Trisenoxu jest ograniczone do zarejestrowanego wskazania (leczenie prowadzone przez onkologa lub hematologa). W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego *Trisenox* we wskazaniu *Indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii*

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Trisenox zastosowany zarówno w indukcji ostrej białaczki promielocytowej jak i w nawrocie ma udokumentowane działanie prowadzące do remisji choroby. Cena tego leku z niewiadomych mi przyczyn jest wysoka i pacjenci nie mogą sobie pozwolić, a korzyści sumaryczne są większe niż niezastosowanie tego leku”	„Trisenox zastosowany zarówno w indukcji ostrej białaczki promielocytowej jak i w nawrocie ma udokumentowane działanie prowadzące do remisji choroby. Cena tego leku z niewiadomych mi przyczyn jest wysoka i pacjenci nie mogą sobie pozwolić, a korzyści sumaryczne są większe niż niezastosowanie tego leku”	„moje stanowisko wyraziłem w punkcie 1a [komórki obok – przyp. analit. AOTM]. Co do wskazania w nawrocie choroby po niepowodzeniu leczeniem kwasem trans-retynowym to jest ono zgodne ze stanowiskiem EMEA”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Rozpatrywany wniosek dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Trisenox (Arsenicum trioxidum); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 w ramach chemioterapii w *Indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.*

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Zlecenie MZ dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji w odniesieniu do powyższego wniosku.

Trisenox był już oceniany w danym wskazaniu przez Agencję i Radę Przejrzystości. Prezes Agencji w ślad za Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej (Stanowisko i Rekomendacja nr 6/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.) rekomendował usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu w przedmiotowym wskazaniu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Prezes Agencji jak i Rada Konsultacyjna uważali za zasadne rozważenie zmiany sposobu finansowania trójtlenku arsenu w powyższym wskazaniu, poprzez wpisanie tego świadczenia do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL, ICD-10: C.92.4) jest podtypem AML o odmiennej biologii i obrazie klinicznym. Klasyczną postacią ostrej białaczki promielocytowej (M3) charakteryzuje: obecność translokacji (15;17), pancytopenia we krwi obwodowej, nasilone objawy skazy krwotocznej, dobra reakcja na leczenie antybiotykiem antracyklinowy oraz ATRA [Dmoszyńska 2011]. Ostra białaczka promielocytowa należy do chorób rzadkich. APL stanowi wg różnych źródeł: 5-8% [Dmoszyńska 2011] lub ok. 8% ostrych białaczek szpikowych [Szczeklik 2011]. W publikacji *Hołowiecka-Goral 2007*, odsetek nawrotów wyniósł 28% (analiza retrospektywna pacjentów leczonych w latach 1993-2005). Wg eksperta przygotowującego opinię dla AOTM, liczba osób ze wskazaniem określonym we wniosku to ok. 50-60 osób, z czego ok. 10 osób wymagałoby leczenia Trisenoxem. Celem leczenia jest uzyskanie remisji całkowitej, a następnie zupełne wyleczenie.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne wymieniają szereg opcji które mogą być zastosowane w indukcji remisji i konsolidacji. W fazie indukcji remisji jako lek pierwszego wyboru zaleca się ATO w monoterapii, ewentualnie w skojarzeniu z ATRA. Alternatywą może być przeszczep komórek krwiotwórczych. W fazie konsolidacji natomiast, oprócz ATO (również w skojarzeniu z ATRA) zaleca się: ATRA w skojarzeniu z chemioterapią, ATO w skojarzeniu z chemioterapią, kombinację daunorubicyny lub idarubicyny z mitoksantronem, przeszczep komórek krwiotwórczych. Nie wszystkie wytyczne odnoszą się wprost do nawrotowej lub odpornej postaci APL, co może utrudniać wyłonienie właściwych komparatorów dla ATO.

Wnioskodawca wybrał następujące komparatory: ATRA w monoterapii, ATRA w skojarzeniu chemioterapią, ATO w skojarzeniu z chemioterapią, ATO w skojarzeniu ATRA oraz chemioterapia.

Wybór większości komparatorów można uznać za uzasadniony, choć w świetle zaleceń zawartych w wytycznych, wnioskodawca powinien również rozważyć uwzględnienie wśród komparatorów transplantacji komórek krwiotwórczych. Pewne wątpliwości może budzić wybór jako komparatora ATRA stosowanego w monoterapii. Wytyczne zalecają bowiem stosowanie go wyłącznie w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi, ze względu na znaczną możliwość rozwinięcia się ponownej oporności.

Substancje stosowane w chemioterapii to cytarabina, idarubicyna znajdujące się w katalogu chemoterapii oraz daunorubicyna oraz mitoksantron sprowadzane w trybie importu docelowego. ATRA również znajduje się w katalogu chemioterapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

ATO w terapii indukcyjnej

Stosowanie ATO w monoterapii prowadziło do **remisji całkowitej** (CR) średnio u 82% stosujących go pacjentów. W oparciu o wyniki badań z grupą kontrolną stwierdzono, że schematy zawierające ATO stosowane u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL istotnie statystycznie zwiększały odsetek pacjentów z CR w porównaniu do schematów nie zawierających ATO (ATRA, ATRA+CT). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy monoterapią ATO a schematami złożonymi zawierającymi, oprócz ATO, CT lub ATRA.

Stosowanie ATO prowadziło do uzyskania **remisji molekularnej** średnio u 74% pacjentów spośród osób uzyskujących remisję całkowitą. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ATO i ATO+ATRA w stosunku do tego punktu końcowego, jednocześnie nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami.

Odsetek **zgonów** u pacjentów leczonych w fazie indukcji ATO wynosił średnio 28%, ale w poszczególnych badaniach różnił się znacznie (od 4% do 90%). W pojedynczych badaniach porównawczych bez randomizacji wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie ATO względem schematów ATRA lub ATRA+CT. **Przeżycie całkowite** (OS) w okresie do 24 miesięcy wynosiło od 30% do 87% w zależności od badania (średnio 65%). Przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe w grupach w których stosowano ATO niż w przypadku stosowania schematu ATRA+CT.

Wśród pacjentów leczonych ATO odsetek chorych z **nawrotami** wynosił średnio 42% (zakres 14% do 83%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych ATO a przyjmującymi kombinację ATRA+CT. Nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami. **Przeżycie wolne od nawrotu choroby** (RFS) w grupie ATO wynosiło, średnio 73%. RFS dla porównania ATO vs ATO+ATRA był zbliżony (nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami).

ATO w terapii konsolidacyjnej

Monoterapia ATO stosowana w fazie konsolidacji po uzyskaniu remisji całkowitej wydaje się mieć mniejszą skuteczność niż komparatory (CT, ATRA + CT). Co prawda analiza porównawcza nie była możliwa, jednak w grupach, które stosowały monoterapię ATO w konsolidacji remisji średnie ryzyko zgonu oraz nawrotu nominalnie było wyższe, niż w grupach, gdzie podawano alternatywne terapie. Korzystniejsze wyniki w porównaniu dla monoterapii ATO uzyskano natomiast dla terapii skojarzonej, zawierającej ATO.

Autorzy Analizy Klinicznej Wnioskodawcy nie zidentyfikowali badań klinicznych IV fazy, pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej trójtlenku arsenu.

Należy mieć na uwadze, iż dostępne badania dotyczące stosowania ATO w populacji pacjentów z rAPL, cechują się niską jakością metodyczną oraz małą liczebnością próby, co utrudnia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu w tym wskazaniu. Ponadto w większości badań obserwacyjnych w grupę kontrolną stanowią pacjenci, którym podawano schemat ATRA+CT, schemat określony we wskazaniu rejestracyjnym jako I linia leczenia. W jedynym odnalezionym badaniu RCT o małej liczebności (20), ATO stosowano w obydwu porównywanych grupach (ATO vs ATO+ ATRA), co może nie być wystarczające do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie tej substancji.

Bezpieczeństwo stosowania

W przypadku populacji z rAPL, leczonej w fazie indukcji remisji, profil bezpieczeństwa ATO był zbliżony do schematów ATO+ATRA oraz ATRA+CT. Do najpoważniejszych, a jednocześnie najczęściej raportowanych działań niepożądanych trójtlenku arsenu należą: hiperleukocytoza, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół aktywacji leukocytów oraz neuropatia obwodowa. Ponadto w pojedynczych badaniach obserwowano rzadkie przypadki innych zdarzeń o ciężkim przebiegu takich jak: krwawienie do mózgu, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zapalenie trzustki, sepsa bakteryjna.

W grupie pacjentów nowo zdiagnozowanych, leczonych ATO w fazie indukcji remisji raportowano istotnie statystycznie mniej działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (biegunki, wymioty, dysfunkcje wątroby, brak apetytu), a także rzadsze występowanie bólów głowy, bólów kości, suchości skóry, suchości w ustach i wysypki. W przypadku pozostałych działań niepożądanych związanych z terapią APL, nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ATO, ATRA, bądź kombinacją tych leków. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ze strony układu pokarmowego, hiperleukocytoza, suchość w ustach, infekcje. Do najpoważniejszych działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL należały: dysfunkcja wątroby, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i zespół aktywacji leukocytów.

W przypadku stosowania ATO u pacjentów nowo zdiagnozowanych, w terapii konsolidacyjnej, odsetek pacjentów z hematologicznymi działaniami niepożądanymi w stopniu 4. był w ramieniu, w którym stosowano ATO istotnie statystycznie mniejszy, podczas gdy niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. występowały w tej grupie istotnie statystycznie częściej.

W komunikacie FDA udostępnionym w 2001 roku, znalazło się ostrzeżenie o możliwości występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla trójtlenku arsenu, które mogą prowadzić do zgonu pacjenta, takich jak zaburzenia rytmu serca oraz zespołu różnicowania APL. [FDA 2001 komunikat, FDA 2001 list]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków, jakie będzie musiał ponieść płatnik publiczny (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych trójtlenku arsenu (Trisenox[®]) w ramach chemioterapii, w terapii pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL).

W analizie przyjęto perspektywę NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono dwa scenariusze: istniejący, w którym ATO finansowane jest w ramach chemioterapii niestandardowej (pacjentów przyjmuje Trisenox, pozostali chorzy – schematy CT± ATRA) oraz scenariusz nowy, w którym ATO finansowany będzie w ramach chemioterapii (100% pacjentów będzie przyjmować Trisenox). Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ATO w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii

Należy mieć na uwadze, że nieprawidłowo wyliczono koszty jednostkowe substancji czynnych sprowadzanych w trybie importu docelowego, tj.: daunorubicyny i mitoksantronu, co wpływa w niedużym stopniu na wzrost wydatków NFZ w scenariuszu aktualnym oraz spadek kosztów inkrementalnych w porównaniu z wynikami autorów BIA wnioskodawcy. Ograniczeniem niniejszej analizy jest także brak bezpośrednich komparatorów dla ATO w związku z czym porównano go ze schematami stosowanymi w indukcji i konsolidacji remisji w I linii leczenia APL, a także oszacowanie zużycia ATO w indukcji remisji na podstawie badań klinicznych, co może odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej.

Podmiot odpowiedzialny wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej. W aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (w ramach chemioterapii) nie znajduje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inną, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rozpatrywany sposób finansowania leku to katalog chemioterapii.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych klinicznych (polskie, europejskie, brytyjską oraz francuską) zalecających stosowanie monoterapii trójtlenkiem arsenu w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki promielocytowej. Prescrire (Francja) ma najbardziej sceptyczny pogląd w stosunku do terapii ATO, optuje za przeprowadzeniem dokładnych badań klinicznych potwierdzających skuteczność leku- dotychczas uważana była za równoważną z terapią opartą na ATRA i chemioterapii. PALG dopuszcza stosowanie trójtlenku arsenu tylko w drugiej linii leczenia, gdy terapia ATRA skojarzona z chemioterapią jest nieskuteczna.

Odnaleziono dwie rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej trójtlenek arsenu w przedmiotowym wskazaniu (australijską i francuską). PBAC uznaje trójtlenek arsenu za kluczowy w leczeniu I linii opornej bądź nawrotowej postaci ostrej białaczki promielocytowej. HAS również zatwierdza refundację ATO, jednak widzi potrzebę oceny kolejnych badań klinicznych w celu potwierdzenia skuteczności leku.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Ades 2010** Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010; 115(9):1690–1696. (publikacja wykorzystana w analizie ekonomicznej)
- Ades 2010** Ades L, Raffoux E, Chevret S, et al. Arsenic trioxide (ATO) in the consolidation treatment of newly diagnosed APL – First Interim Analysis of a Randomized Trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL Group. 53th Annual Meeting and Exposition, December 6, 2010. (publikacja wykorzystana w analizie klinicznej)
- Alimoghaddam 2011** Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M, et al. Treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia by arsenic trioxide in Iran. *Archives of Iranian Medicine*. 2011;a; 14(3):167-169
- Aribi 2007** Aribi A, Kantarjian HM, Estey EH et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1355-9.
- ASCO 2010** Powell B.L., Acute Promyelocytic Leukemia in 2010, American Society of Clinical Oncology, 1092-9118/10/1-10, 2010
<http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2010/zds00110000245.pdf> (dostęp 07.11.2012)
- Au 2003** Au WY, Lie AK, Chim CS et al. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2003 May;14(5):752-7.
- BSH 2006** British Committee for Standards in Haematology, Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults, British Society for Haematology, 2006
http://www.bcsghguidelines.com/documents/aml_bjh_2006.pdf (dostęp 9.11.2012)
- Botton 2005** de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2006; 20(1):35–41
- Camacho 2000** Camacho LH, Soignet SL, Chanel S et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2620-5.
- Carmosino 2004** Carmosino I, Latagliata R, Avvisati G, et al. Arsenic trioxide in the treatment of advanced acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2004; 89(5):615–617.
- Clavio 2009** Clavio M, Ghiso A, Ghiggi C, et al. Seventeen years of experience with ATRA-based therapy for acute promyelocytic leukaemia: long-term follow-up of patients treated at S. Martino Hospital, Genoa. *Oncology Reports*. 2009; 21(4):1045–1052.
- Dmoszyńska 2011** Dmoszyńska A. (red.). Wielka Interna. Hematologia. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2011.
- Eardley 1994** Eardley AM, Heller G, Warrell RP. Morbidity and costs of remission induction therapy with all-trans retinoic acid compared with standard chemotherapy in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1994 Jun;8(6):934-9.
- ELN 2009** Sanz M. et al, Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, American Society of Hematology, *Blood Journal*, 113: 1875-1891, 2009, <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/113/9/1875.full.pdf+html> (dostęp 9.11.2012)
- EMA 2005** EPAR Scientific Discussion. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000388/WC500042839.pdf (dostęp 22.11.2012)
- ESMO 2010** Fey M.F., Dreyling M., Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology, Maj 2010, http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v158.full.pdf+html (dostęp 8.11.2012)
- EU grupa ekspertów 2007** Amadori S. et al., European recommendation for salvage therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) including arsenic trioxide (ATO), 12.12.2007, http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/aml/apl/apl_recommendations/e6479/infoboxContent6480/APLrelapsercommendation121207.pdf (dostęp 07.11.2012)
- FDA analizy** Drug Approval Package http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-248_Trisenox.cfm (dostęp 22.11.2012)
- FDA 2001 komunikat** <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172248.htm> (dostęp 22.11.2012)
- FDA 2001 list** <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM173679.pdf> (dostęp 22.11.2012)
- FDA ulotka** Ulotka Informacyjna FDA Trisenox™
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/21248lbl.pdf (dostęp 22.11.2012)
- Fox 2007** Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood*. 2007; 111:566–573.
- HAS 2002** AVIS DE LA COMMISSION 18 septembre 2002TRISENOX 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

- Boîte de 10 ampoules de 10 ml http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_244053/avismedicamentct021217pdf [dostęp 22.11.2012]
- Hołowiecka-Goral 2007** Hołowiecka-Goral A, Hellmann A, Knopińska-Postuszny W i in.w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG) Wieloośrodkowa, retrospektywna analiza wyników leczenia chorych na ostrą białaczkę promielocytową (APL) w Polsce w latach 1993–2005. *Acta Haematologica Polonica* 2007, 38, Nr 4, str. 437–446
- Hu 1999** Hu J, Shen ZX, Sun GL et al. Long-term survival and prognostic study in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, chemotherapy, and As2O3: an experience of 120 patients at a single institution. *Int J Hematol.* 1999 Dec;70(4):248-60.
- Hu 2000** Hu J, Shen Z, Sun H et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia. *Chin Med J (Engl).* 2000 Feb;113(2):107-10.
- Hong 2011** Hong S-D, Kim Y-K, Kim H-N, et al. Treatment outcome of all-trans retinoic acid/anthracycline combination chemotherapy and the prognostic impact of FLT3/ITD mutation in acute promyelocytic leukemia patients. *The Korean Journal of Hematology.* 2011; 46(1):24–30.
- Huang 1998** Huang SY, Chang CS, Tang JL et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1998 Dec;103(4):1092-5.
- Jacomo 2007** Jácomo RH, Melo RAM, Souto FR, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica.* 2007; 92(10):1431–1432.
- Jeddi 2010** Jeddi R, Ghédira H, Menif S, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with PETHEMA LPA 99 protocol: a Tunisian single center experience. *Hematology (Amsterdam, Netherlands).* 2010; 15(4):204–209.
- Jun 1998** Jun M, Jiwei L, Liying C, Hong L et al. Clinical observations on arsenous anhydride (As2O3) and ALL-trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood.* 1998; 92 (10 Suppl 1,Pt 1):483a, Abstract 1991
- Kim 2012** Kim SH, Kim HJ, Kim I, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with first relapsed APL re-induced with chemotherapy with ATRA or and ATO and consolidated with either an autologous SCT, an allogenic SCT, or an ATO: multicentre, retrospective study. 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Geneva, Switzerland, 01.04.2012-04.04.2012,
- Lazo 2003** Lazo G, Kantarjian H, Estey E, et al. Use of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M. D. Anderson experience. *Cancer.* 2003; 97(9):2218–2224.
- Lehmann 2011** Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2011; 25(7):1128–1134.
- Lengfelder 2009** Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, et al. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2009; 23(12):2248–2258
- Leoni 2002** Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation. *Haematologica.* 2002; 87(5):485–489.
- Liu 2010** Liu Y-J, Wu D-P, Liang J-Y, et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia: a single center experience in 340 patients. *Med Oncol.* 2011;28(Suppl 1):S513-521.
- Lo-Coco 2010** Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood.* 2010; 116(17):3171–3179.
- MHRA 2008** New Drugs under Intensive Surveillance MHRA, September 2008. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con025780.pdf> (dostęp 22.11.2012)
- NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2012 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf (dostęp 13.11.2012)
- Niu 1999** Niu C, Yan H, Yu T et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood.* 1999 Nov 15;94(10):3315-24.
- Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2012 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=30664>
- Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2012 r. w** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967>
- Oravcova 2009** Oravcova I, Czako B, Demeckova E, et al. Treatment of newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia with modified spanish treatment protocol. *Neoplasma.* 2010; 57(3):270–279
- Pagnano 2010** Pagnano KBB, de Carvalho Duarte G, Lorand-Metze I, et al. Treatment outcome of acute promyelocytic leukemia with modified aida protocol. *Advances in Hematology.* 2010; 2010:672137.

- PALG 2009** Hołowiecki J, Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r : Ostre białaczki szp kowe, Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG, 2009, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp 13.11.2012)
- PBAC 2009** Public Summary Document; Product: Arsenic trioxide, solution for I.V. infusion, 10mg in 10mL, Phenasen® , Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Marzec 2009, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E1B33C621A5C299ACA2575D7007DA380/\\$File/Arsenic%20trioxide%20Phebra%20PSD%205-1%202009-03%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E1B33C621A5C299ACA2575D7007DA380/$File/Arsenic%20trioxide%20Phebra%20PSD%205-1%202009-03%20Final.pdf) (dostęp 9.11.2012)
- Powell 2010** Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010;b; 116(19):3751-3757
- Prescrire 2004** Arsenic trioxide; Acute promyelocytic leukaemia: encouraging results but persistent doubts, Volume 13 No 71.137, Prescrire International, Sierpień 2004 <http://english.prescrire.org/en/90B0A612045802CF7C906B1B1C81C58F/Download.aspx> (dostęp 05.11.2012) oraz Traitement de la leucemie aigue promyelocyttaire, Prescrire, Tome 24, No 248, Marzec 2004, <http://www.prescrire.org/Fr/489F194CCF8CE537509D7208DA240881/Download.aspx> (dostęp 05.11.2012)
- Raffoux 2003** Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2326-34.
- Rossini 2000** Rossini R, Miccolis IR, Ferrario A et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia (APL) with arsenic trioxide +- ALL-trans retinoic acid (ATRA): the french as98 study [abstract]. *Hematology Journal* 2000; 1:23.
- Ruiz-Arguelles 2005** Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia: a single institution experience. *Revista De Investigación Clínica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutrición*. 2005; 57(3):415–419
- Sanz 2010** Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010; 115(25):5137–5146.
- Schlenk 2005** Schlenk RF, Germing U, Hartmann F, et al. High-dose cytarabine and mitoxantrone in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2005; 19(6):978–983
- Shen 2004** Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 13;101(15):5328-35
- Soignet 1998** Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339(19):1341–1348.
- Soignet 1999** Soignet S, Frankel S, Tallman M, et al: U.S Multicenter trial of arsenic trioxide (AT) in acute promyelocytic leukemia. (APL).*Blood* 94:698a, 1999 (suppl 1, abstr). (Publikacja dodatkowa do badania Camacho 2000)
- Soignet 2001** Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(18):3852–3860.
- Specchia 2001** Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(20):4023–4028
- Szczeklik 2011** Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2011
- Takeshita 1995** Takeshita A, Sakamaki H, Miyawaki S, et al. Significant Reduction of Medical Costs by Differentiation Therapy with all-trans Retinoic Acid during Remission Induction of Newly Diagnosed Patients with Acute Promyelocytic Leukemia. *Cancer*. 1995 Aug 15;76(4):602-8.
- Thirugnanam 2009** Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;c; 15(11):1479-1484
- Thomas 2005** Thomas X, Pigneux A, Raffoux E, et al. Superiority of an arsenic trioxide-based regimen over a historic control combining all-trans retinoic acid plus intensive chemotherapy in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2005; 91(7):996–997.
- Wang 2004** Wang G, Li W, Cui J, et al. An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid. *Hematological Oncology*. 2004; 22(2):63–71.
- Westervelt 2001** Westervelt P, Brown RA, Adkins DR et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 2001 Jul 15;98(2):266-71.
- WO 2001** Jędrzejczak WW. Trójtlenek arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej, *Współczesna Onkologia*, vol. 5; 4 (145–146) 2001; http://www.termedia.pl/Zaloguj_sie?l=1&r=%2FTrojtenek-arsenu-w-leczeniu-ostrej-bialaczki-promielocytowej%2C3%2C611%2C1%2C0.html (ostatni dostęp 07.11.2012 r.)

Zarządzenie 11/2012/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
Zarządzenie 26/2012/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Zarządzenie 43/2012/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 43/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5011&szukana=chemioterapii (16.8.2012).
Zarządzenie 62/2012/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 62/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza kliniczna trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 2.0. [REDACTED]
- Zal. 2. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.0. [REDACTED]
- [REDACTED] Analiza wpływu na budżet. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.0. [REDACTED]
- [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna. Trójtlenek arsenu (Trisenox®) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 2.00. [REDACTED]
- Zal. 5. Strategie wyszukiwania badań klinicznych wg AOTM