



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 136/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Trisenox (trójtlenek arsenu) EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Trisenox (trójtlenek arsenu) EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. Lek powinien być [REDACTED] dla pacjenta, w ramach [REDACTED].*

**Uzasadnienie**

*Schematy zawierające trójtlenek arsenu, istotnie zwiększały odsetek całkowitych remisji u chorych ostrą białaczką promielocytową nawrotową lub oporną na leczenie. Stosowanie trójtlenku arsenu we wnioskowanym wskazaniu jest opcją rekomendowaną w wytycznych wielu towarzystw naukowych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych 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 PML/RAR-alfa (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor-alpha), po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku [REDACTED] w ramach [REDACTED], stosowanego [REDACTED] w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

**Problem zdrowotny**

Ostra białaczka promielocytowa (APL, ICD-10: C.92.4) jest podtypem AML (ostra białaczka szpikowa) 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 antracyklinowym oraz ATRA (kwas all-



trans retinowy, tretynoina). Ostra białaczka promielocytowa należy do chorób rzadkich. APL stanowi wg różnych źródeł: 5-8% lub ok. 8% ostrych białaczek szpikowych. 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. [REDACTED]

[REDACTED] Celem leczenia jest uzyskanie remisji całkowitej, a następnie zupełne wyleczenie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Trisenox (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX27), zawiera substancję czynną arsenicum trioxidum). 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 in vitro. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka syntezy (białka fuzyjnego) białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retinowego (PML/RARa)

### **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 (trójtlenek arsenu) 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. 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**

#### *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 (chemioterapia) lub ATRA. Stosowanie ATO prowadziło do uzyskania remisji molekularnej średnio u 74% pacjentów spośród osób z remisją 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%). 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). W pojedynczych badaniach porównawczych, bez randomizacji, wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie ATO względem schematów ATRA lub ATRA+CT.

#### *ATO w terapii konsolidacyjnej*

Monoterapia ATO stosowana w fazie konsolidacji, po uzyskaniu remisji całkowitej, wydaje się mieć mniejszą skuteczność niż komparatory (CT, ATRA + CT). Wprawdzie 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.

Należy mieć na uwadze, iż dostępne badania, dotyczące stosowania ATO w populacji pacjentów z rAPL (oporna lub nawrotowa ostra białaczka promielocytowa), 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, 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 wystarczać do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie tej substancji.

#### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych IV fazy, pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej trójtlenku arsenu.

#### **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. W pojedynczych badaniach obserwowano rzadkie przypadki innych zdarzeń o ciężkim przebiegu, takich jak: krwawienie do mózgu, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zapalenie trzustki i sepsa. 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 zespół różnicowania APL. [FDA 2001 komunikat, FDA 2001 list].

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDACTED]

[REDACTED]

## 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 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 ([REDACTED] 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, [REDACTED]

[REDACTED] Należy mieć na uwadze, że nieprawidłowo wyliczono koszty jednostkowe substancji czynnych, sprowadzanych w trybie importu docelowego, tj.: daunorubicyny i mitoksantronu, co wpływa w niewielkim stopniu na wzrost wydatków NFZ w scenariuszu aktualnym oraz spadek kosztów inkrementalnych, w porównaniu z wynikami 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 [REDACTED]. 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.

## Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



### **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, optując 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 odpornej bądź nawrotowej postaci ostrej białaczki promielocytowej. HAS również zatwierdza refundację ATO, jednak widzi potrzebę oceny kolejnych badań klinicznych, w celu potwierdzenia skuteczności leku.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted signature]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4352-2/2012, „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.”, 6 grudnia 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperta przedstawiona na posiedzeniu w dniu 18.12.2012r.